

## CORONA ONDER DE LOEP (10)

### Sars-Cov-2: hoe begon het ook alweer?

Alvorens het pad te beschrijven dat het *coronavirus*<sup>1</sup> tijdens een infectie in de cellen van het longepitheel aflegt, ga ik in op de gebeurtenissen die zich afspeelden in de drie maanden voordat de 'intelligente lockdown' door de Nederlandse regering werd afgekondigd. Het wordt een korte samenvatting, met daaraan gekoppeld een conclusie (!).

Het verhaal wordt gevolgd door een rekenkundige benadering van de verspreiding van het virus. Dit uitstapje heeft als doel enig inzicht te verschaffen in de wijze waarop deskundigen op dit gebied de *snelheid* schatten waarmee een infectie *onder verschillende omstandigheden* om zich heen grijpt. Op de uitkomsten die zij verkrijgen baseren bestuurders, naar eigen zeggen, het beleid voor de toekomst. Niet oninteressant, vind ikzelf.

### Wuhan

Aanvankelijk kreeg het de naam Wuhanvirus, genoemd naar de stad waar het coronavirus eind vorig jaar voor het eerst opdook en mensen besmette. Medio januari werd Wuhan door de Chinese autoriteiten van de buitenwereld afgesloten. In dezelfde tijd volgden nog twaalf andere steden in de Provincie Hubei. Op 19 januari stuurde minister Bruno Bruins van *Medische Zorg en Sport* zijn eerste 'coronabrief' naar de Tweede Kamer. Terwijl China 571 besmettingen en 17 doden meldde, schreef Bruins: "Het virus lijkt niet makkelijk van mens op mens overdraagbaar". Op 28 januari werd dit door het RIVM bevestigd.

Op 1 februari twittert het RIVM dat mensen uit China die niet in de regio Wuhan zijn geweest geen risicogroep vormen. "De kans dat zij besmet zijn met het coronavirus is ontzettend klein".

Tot 15 februari bedroeg het aantal besmettingen in China ruim 64.000 en buiten China 523.

### Carnaval en wintersport

Medio februari begonnen in ons land de voorjaarsvakanties voor basisonderwijs en voortgezet onderwijs, in de regio noord van 15-23 februari en in de regio's midden en zuid van 22 februari tot 1 maart. Een aanzienlijk aantal Nederlanders vertrok die weken naar de wintersportgebieden, onder meer naar de pistes in Noord-Italië.

Op 21 februari begon de corona-infectie daar de kop op te steken. Twee dagen later bleken in die regio 157 mensen besmet en waren drie doden t.g.v. Covid-19 te betreuren. De virushaard, het stadje Codogno, werd afgesloten van de buitenwereld, het carnaval in Venetië werd stilgelegd. Er werd intussen druk geskied op de besneeuwde hellingen van de Italiaanse Alpen en na afloop genoten de vakantiegangers in overvolle hutten en bars van de *Après-ski*.



In Nederland werd van zondag 23 tot en met dinsdag 25 februari het Carnaval gevierd. Het onstuimige weer dwong de mensen het feest vooral in kroegen en zalen te vieren, dicht op elkaar gepakt. Het evenement werd achteraf aangewezen als een belangrijke oorzaak van de verspreiding van het virus in de zuidelijke provincies. Er is bewijs dat het coronavirus primair door een aantal besmette wintersporters op talrijke feestvierders werd overgedragen.

Hoe snel dat kan gaan zullen we verderop zien.

---

<sup>1</sup> Het gaat uiteraard om Sars-CoV-2; als in de tekst de term 'coronavirus' wordt gebruikt, wordt hiermee Sars-CoV-2 bedoeld, tenzij anders aangegeven

Op 24 februari liet de “Landelijk Coördinatie Infectieziektebestrijding” (LCI)<sup>2</sup> weten dat mensen die op vakantie in Noord-Italië waren geweest zich bij terugkeer niet hoefden te laten onderzoeken (!) Dit werd alleen nodig geacht als ze symptomen vertoonden, zoals koorts en hoesten. De lat lag tamelijk hoog. Het gevolg was dat personen die niet aan de (redelijk strenge) voorwaarden voldeden, niet werden getest. Zo vielen infectieuze mensen met mildere (of geen!) klachten buiten de boot en konden ze de infectie in ons land ongehinderd verspreiden. Vooral Brabanders waren de klos (van het beleid).

Desgevraagd benadrukte Ron Beekman, woordvoerder bij het RIVM, in een interview dat de kans dat iemand in Nederland Covid-19 zou krijgen klein blijft. Hij zag in de Italiaanse uitbraak op dat moment geen aanleiding de Nederlandse richtlijnen (de *testregels*) aan te scherpen. Mochten de draaiboeken straks tekortschieten, dan zou het RIVM het ‘uitbraak-managementteam’ (OMT) bij elkaar kunnen roepen. Zijn taak zou zijn de landelijke bestuurders over het virus van advies te dienen. Bij Covid-19 zou daarvan vooralsnog geen sprake zijn. Bij de wereldwijde uitbraak van de Mexicaanse griep gebeurde dat nog wel, maar inmiddels zijn we beter voorbereid (😊), aldus mededelingen van het RIVM.

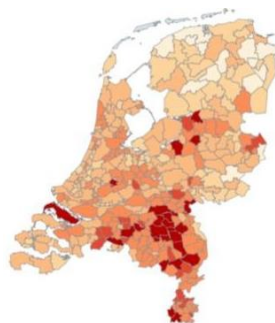
Op 26 februari laat Beekman weten dat een bezoek aan de getroffen regio in Italië geldt als een risicofactor.



Op dat moment was het zo, dat alle Nederlanders die uit de Wuhan-regio zijn gerepatriëerd uit voorzorg twee weken in quarantaine zitten. Ook werden mensen die na weken van isolatie van cruiseschepen kwamen goed in de gaten gehouden. Beekman: “Mocht er iemand besmet zijn, dan komt er meteen contactonderzoek. We brengen dan precies in kaart met wie diegene contact heeft gehad. Zo heeft iedereen die mogelijk besmet is onze aandacht en kan verdere verspreiding voorkomen worden.”

Maar ondanks de beroerde berichten uit Noord-Italië werd -gek genoeg - weinig of geen aandacht besteed aan de wintersporters die zich daar hadden vermaakt. Extra controle (tests, quarantaine) werd alleen noodzakelijk geacht als deze vakantiegangers aan de maatstaven van het RIVM voldeden. Eind februari laat minister Bruins zich laconiek uit over de risico's die de Nederlandse bevolking liep. De berichten en getallen uit Noord-Italië waren inmiddels zeer verontrustend.

### Ondoelmatig beleid?



In de loop van de maand maart constateerde men dat de provincies Noord-Brabant en Limburg wel erg zwaar door Covid-19 waren getroffen (zie de landkaart)<sup>3</sup>. De conclusie was dat het carnaval én de Nederlandse wintersporters uit Noord-Italië daartoe vrijwel zeker de aanzet hadden gegeven.

Ze werden kennelijk door sommige deskundigen onvoldoende aangemerkt als personen die bij terugkeer een (hoog) risico voor hun omgeving zouden vormen, ondanks de kennis van de feiten, die ruim voorhanden was.

<sup>2</sup> De LCI is onderdeel van het RIVM; De LCI heeft als taak een virusuitbraak in Nederland te voorkomen of te beteugelen.

<sup>3</sup> Hoe donkerder de kleur rood, des te hoger de dichtheid aan coronapatiënten.

Op 4 maart waren er in ons land 38 geregistreerde patiënten met Covid-19. Twee dagen later telde men er 128, waarvan de meeste in Noord-Brabant.

Op 9 maart riep premier Rutte op geen handen meer te schudden. Een dag later werd het aantal van 382 coronapatiënten gemeld. Ziekenhuizen zetten zich schrap voor de opvang van een piekbelasting aan patiënten.

Wat de voorzorgmaatregelen betreft drong het door dat er iets meer moest gebeuren dan alleen een advies inzake ons gedrag bij begroeting. Verscherpte maatregelen bleven nog een week lang uit.

### De minister-president

Op 16 maart spreekt onze premier vanachter zijn bureau het Nederlandse volk toe. Landelijk zijn er dan t.g.v. Covid-19 al 1413 besmette Nederlanders, van wie 146 op de IC. Er waren reeds 24 doden. Met behulp van rekenmodellen werd achteraf door onderzoekers vastgesteld dat er op die dag in Brabant duizenden mensen besmet moesten zijn geweest.

Ruttes boodschap stoelt, voor wat de wetenschappelijke kant betreft, op kennis en inzicht van zijn adviseurs. In de praktijk zijn dat met name de deskundigen verbonden aan het RIVM, d.w.z. ervaren virologen, microbiologen en epidemiologen. Rutte hield ons nadrukkelijk voor dat in de nabije toekomst een groot deel van de Nederlandse bevolking besmet zou raken en dat we de verspreiding van het virus zouden kunnen afremmen, maar tegelijkertijd *groepsimmunititeit* zouden kunnen opbouwen. Dit was letterlijk wat hij ons voorhield:



“Hoe groter de groep mensen die immuun voor de virusinfectie zijn, des te kleiner de kans dat het virus kan overspringen op kwetsbare ouderen. Met groepsimmunititeit bouw je als het ware een *beschermende muur* om hen heen. Dát is het principe! Tegelijkertijd dienen we de verspreiding van het virus te controleren, zodat er geen onbeheersbare piek in de besmettingen, c.q. ziekenhuisopnames zijn”. Groepsimmunititeit leek het toverwoord.

Enfin, de volgende dagen stonden de kranten er vol van. Kritische journalisten vonden de uitgesproken tekst warrig, onduidelijk, onsamenhangend. Geïnteresseerde lezers schrokken van de voorspellingen. Vermoed werd dat Rutte zich niet had gerealiseerd dat je voor ‘effectieve’ groepsimmunititeit een situatie moet creëren waarbij zo’n 60% van de bevolking de infectie moet hebben doorgemaakt om ‘zijn’ muur te kunnen oprichten.

Het door hem als eerstgenoemde scenario (groepsimmunititeit) zou inhouden dat in de maanden die volgden een paar miljoen Nederlanders besmet moesten raken. Over de gevolgen die de talloze geïnfecteerde ‘niet-kwetsbare’ Nederlanders hiervan zouden ondervinden, werd door de premier geen woord gerept. Ongetwijfeld zouden er veel ziekenhuisopnames volgen en een onbekend aantal slachtoffers vallen. Zou Rutte zich dit dan niet hebben gerealiseerd?

Berekend werd dat in ons land in de komende maanden ca. 40.000 doden zouden vallen als dit het beleid zou zijn.



De WHO wees er de volgende dag op dat Nederland er niet blind van uit moet gaan dat voor het coronavirus groepsimmunititeit ontstaat.

Hier en daar stelden epidemiologen het volk gerust met de mededeling dat *dit* scenario niet zal worden gevolgd en dat er in de nabije toekomst dus *geen* 40.000 sterfgevallen door Covid-19 zullen zijn. Nederland haalde weer opgelucht adem.

De deskundigen bij het RIVM zaten met de uitspraken van Rutte danig in hun maag. Van Dissel, directeur infectieziektenbestrijding, leek niets te willen weten van groepsimmunitet en veronderstelde dat de premier het niet goed had begrepen. Groepsimmunitet is veilig als deze tot stand komt door effectieve vaccinatie en dat was voorlopig helaas niet aan de orde. Het curieuze van de hele gang van zaken was dat Van Dissel vooraf kennis zou hebben gehad van de tekst die de premier op de avond 16 maart uitsprak....

Twee dagen later probeerde Rutte de onrust die na zijn toespraak in het land was ontstaan weg te nemen. Hij beweerde op de persconferentie van 18 maart zich niet goed te hebben uitgedrukt. Hij zei ten onrechte de indruk te hebben gewekt dat de regering bewust het coronavirus vrij over het land wilde laten verspreiden. De premier noemde het allemaal een misverstand. Zowel hij als van Dissel verzekerde dat groepsimmunitet niet het primaire doel was, maar een bijkomstigheid van het te voeren beleid.<sup>4</sup>

Kortom, alom verwarring en vragen. Maar gelukkig werd de gesuggereerde koers van het kabinet door medewerkers van het RIVM bijgestuurd, of liever gezegd, van tafel geveegd. Er zou een andere aanpak worden nagestreefd.<sup>5</sup>



Toen volgden de talrijke maatregelen die pasten bij de 'intelligente lockdown'. Ze hebben ons allen behoorlijk getroffen en het eind is nog niet in zicht. Vooral de consequenties van 'social distancing' wegen zwaar.

Het wachten is op vaccinatie en/of effectieve geneesmiddelen tegen deze infectieziekte.

Om een beeld te krijgen van de problematiek waarmee beleidsmakers tijdens een pandemie als deze te maken hebben, volgt een korte uiteenzetting over de achtergrond en onderbouwing van de maatregelen die moeten leiden tot effectief beleid ter beheersing van de uitbraak van infectieziekten zoals van Covid-19.

Hierbij zijn de rekenmodellen van epidemiologen, c.q. wiskundigen, onontbeerlijk. Ik zal de bouwstenen van die algoritmes aandragen

### Het reproductiegetal

De mate waarin een virus besmet, is afhankelijk van de *agressiviteit* van het virusdeeltje én van het gemak waarmee het zijn gastheer bereikt. Ook de gevoeligheid van de ontvanger voor het infectieuze agens speelt een rol. In de epidemiologie hanteert men als maat voor de graad van besmetting het zogenaamde *basaal reproductiegetal* ( $R_0$ ).

Voor virussen die de mens als gastheer hebben, is de definitie van het reproductiegetal:

*het gemiddelde aantal individuen dat door één besmet persoon wordt geïnfecteerd.*

Het subscript 'o' in  $R_0$  verwijst naar de situatie waarin de ziekte voor het eerst verschijnt, waarbij geen maatregelen zijn genomen om besmetting van mens tot mens te voorkomen én mensen nog niet immuun zijn, bijvoorbeeld door vaccinatie.

$R_0$  is een *gemiddelde* waarde, aangezien het aantal factoren dat  $R$  bepaalt, variabel zijn (zie verderop).

Half maart werd in ons land voor  $R_0$  een waarde ergens tussen 2 en 3 voorspeld; de WHO verwachtte dat het getal tussen 1,4 en 2,5 zou liggen. Rond 15 april werd in ons land en door buitenlandse epidemiologen veelal het getal 3 aangehouden, waarschijnlijk een redelijk goede benadering van de

---

<sup>4</sup> Een uitgebreide analyse van het beleid (RIVM, politiek) is gepubliceerd in *TROUW* (20 juni 2020); het artikel heeft de titel 'Het trage ontwakken'.

<sup>5</sup> Het Kabinet Rutte én het RIVM zullen het naar verwachting moeilijk krijgen als in de toekomst de resultaten van het onderzoek naar het gevoerde beleid tijdens de coronacrisis op tafel komen. We wachten af.

werkelijke (gemiddelde) waarde. In specifieke omgevingen kan de R significant hoger zijn. Sprekende voorbeelden van aanzienlijk hogere waarden voor R zijn de verpleeghuizen in ons land (waar onvoldoende aandacht voor was) en bepaalde slachthuizen (waar buitenlandse arbeiders opeengepakt hun werk moeten doen).

Het reproductiegetal wordt hoofdzakelijk bepaald door drie factoren:

1. de kans dat je iemand anders bij direct of indirect contact besmet (uitgedrukt als 'P')
2. het aantal contacten per tijdseenheid (uitgedrukt als 'C')
3. de duur van de besmettelijkheid (uitgedrukt als 'D')

In formule:  $R = P \times C \times D$ <sup>6</sup>

Verklein je één van deze factoren, dan zal R logischerwijs afnemen. Dat geldt natuurlijk ook voor de andere.

We zijn in staat P (en daarmee R) te verlagen door bijvoorbeeld de 1,5 meter afstand in acht te nemen, de handen regelmatig te wassen, een mondkapje te dragen of door te vaccineren.

Factor C kan afnemen door mensen thuis te laten werken of door onderlinge contacten moeilijker te maken (verbod op evenementen, sluiting van de horeca en zo meer).

De duur van de besmettelijkheid (D) kan men verkorten door ziektegevallen snel op te sporen en zieken te isoleren (quarantaine). Te denken valt aan veel testen en wellicht ook nog het gebruik van een speciale *app*.

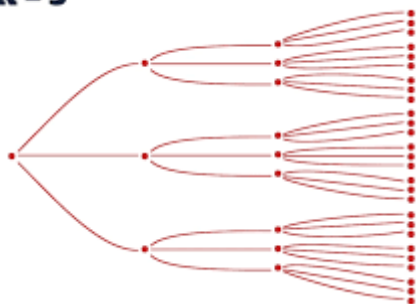
Gemakkelijk is in te zien dat het naleven van de maatregelen (de 'intelligente lockdown') de waarde van R doet dalen, want zowel P als C neemt af.

Aan de andere kant zal R toenemen als één of meer van deze factoren groter wordt. Dat is het geval als veel mensen de hygiënische maatregelen en/of de *social distancing* (P) niet langer in acht zouden nemen (P) of als men zich (langdurig) in mensenmenigten ophoudt (D).

Verslapping van het beleid inzake 'testen en isoleren' (D) door de bevoegde instanties zal een ongunstig effect hebben op R aangezien daarmee de duur van de besmettelijkheid (onnodig) zal toenemen.

Onderstaand plaatje laat ons zien hoe snel het aantal besmettingen stijgt bij een R groter dan 1.

**R = 3**



Stellen we ons nu voor dat  $R_0 = 3$ , een realistisch getal. Uitgaande van één besmettelijk persoon zou deze waarde betekenen dat dit individu – bijvoorbeeld na vijf dagen - drie personen besmet, dat die drie personen tezamen – na vijf dagen- negen personen infecteren, dat die negen personen – na vijf dagen – 27 personen besmetten. Intussen hebben we in een periode van 15 dagen te maken met een aantal van 40 besmettingen! Dat gaat dus reuze snel! Men spreekt van een exponentiële toename van het aantal geïnfecteerde personen.

Eind mei schommelde het reproductiegetal rondom 1. Op 12 juni jl. sprak Jacco Wallinga<sup>7</sup> zich enigszins bezorgd uit over het reproductiegetal in de eerste weken van juni. Hij constateerde dat R weer langzaam boven de 1 uitgroeide. Medio juni leek het erop dat het aantal besmettingen verder zou toenemen.

Wallinga vreesde voor een opleving van het coronavirus, een opleving van de epidemie dus.

Als oorzaken gaf hij aan de versoepeling van de maatregelen en 'versloffing' van de discipline. Ter geruststelling voegde hij hieraan toe dat op dat moment één op de 10.000 Nederlanders besmettelijk was, een fractie van het aantal op het hoogtepunt van de epidemie. De hoogleraar legde uit dat zijn waarnemingen gebaseerd zijn op computermodellen. Die rekenprogramma's worden gemaakt om

<sup>6</sup> Hoe je zo'n vermenigvuldiging uitwerkt, laten we hier achterwege

<sup>7</sup> Bijzonder hoogleraar wiskundige modellering van infectieziekten aan het LUMC.

beleidsmakers inzicht te geven in het effect van maatregelen. “Zonder modelberekening is zo’n maatregel een blinde gok.”

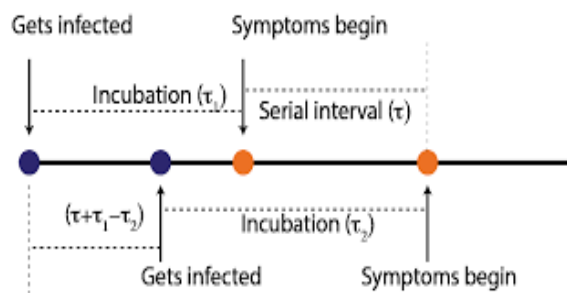
In bovenstaand voorbeeld nam ik de periode van vijf dagen voor de tijd nodig om een ander te besmetten. Maar het getal 5 kwam eerlijk gezegd enigszins uit de lucht vallen. Het kan anders.

### Het seriële interval

Om de berekeningen exacter te maken (‘geen natte vinger’) is het begrip ‘serial interval’ ( $S_i$ ) ingevoerd, in het Nederlands: het *seriële interval*. De waarde van  $S_i$  is – mét die van  $R$  - mede bepalend voor de snelheid waarmee een infectieziekte zich verspreidt. Dit is de definitie:

*Het  $S_i$  geeft de periode (in dagen) aan die verloopt tussen het tijdstip waarop een reeds geïnfecteerde persoon (‘de infector’) de ziekteverschijnselen voor het eerst ervaart én het moment waarop de ziekteverschijnselen bij een persoon optreden, die door de infector was besmet.*

Onderstaande schets illustreert het gebeuren ingeval het virus al op iemand kan worden overgebracht nog vóór de infector ziekteverschijnselen vertoont.



De zwarte horizontale lijn geeft de tijd weer; het eerste zwarte bolletje slaat op een (toekomstige) *infector* die op dat moment wordt besmet; het duurt enige tijd (= de incubatietijd) voordat de symptomen optreden (het eerste oranje bolletje). Het andere zwarte bolletje geeft het moment aan waarop een contactpersoon door de *infector* wordt geïnfecteerd. Na zijn incubatieperiode ontstaan bij hem de ziekteverschijnselen. Wij zien in dat de afstand (in dagen) tussen de twee oranje bolletjes het seriële interval is, geheel volgens de gegeven definitie.

Voor Covid-19 wordt doorgaans het getal  $S_i = 4$  (dagen) aangehouden. Deze waarde komt niet uit de hoge hoed tevoorschijn, maar werd inmiddels diverse keren in internationale tijdschriften gepubliceerd en door epidemiologisch onderzoek onderbouwd. Uiteraard is dit getal óók een *gemiddelde* waarde, want er zijn mensen die bijvoorbeeld pas 7 dagen na de actuele besmetting voor het eerst de symptomen laten zien; bij andere contactpersonen zouden de verschijnselen zich al na twee dagen kunnen voordoen. De waarde 4 voor  $S_i$  is (helaas) relatief laag. Zo’n betrekkelijk lage waarde duidt uiteraard op een relatief *hoge* snelheid waarmee Sars-Cov-2 om zich heen grijpt. Immers, reeds na vier dagen wordt een volgend cohort individuen ziek en alweer vierdagen later ontstaat de volgende groep zieken.<sup>8</sup> Een rekenvoorbeeld laat zien hoe snel dat kan gaan.

Nemen we voor  $R_0 = 3$  en voor  $S_i = 4$ , dan krijgen we het volgende beeld van het aantal besmettingen na 20 dagen:<sup>9</sup> 1 → → → 3 → → → 9 → → → 27 → → → 81 → → → 243

In dit voorbeeld werden, uitgaande van één besmet individu, na 20 dagen dus 363 andere mensen besmet! De toename van het totaal aantal besmette personen is zodoende sterk progressief!

In de volgende aflevering hebben we het onder meer over *groepsimmunitet* en over de *uitdoving* van Covid-19, waarna we het virus volgen op zijn weg naar de gastheercellen.

Arijan Porsius  
4 juli 2020

<sup>8</sup> Het seriële interval voor het coronavirus dat SARS veroorzaakte (2002-2003) was 7 dagen.

<sup>9</sup> Elke pijl stelt één dag voor ( $S_i$ )