

CORONA ONDER DE LOEP (11)

In de vorige aflevering sloegen we aan het rekenen. We zijn intussen bekend met de begrippen reproductiegetal (R) als maat voor de besmettingsgraad, en het seriële interval (Si).

Er zijn nog enkele aspecten die nogal eens bij beschouwingen over het beloop van (virale) infectieziekten ter sprake komen. We zullen ze in deze aflevering bespreken.

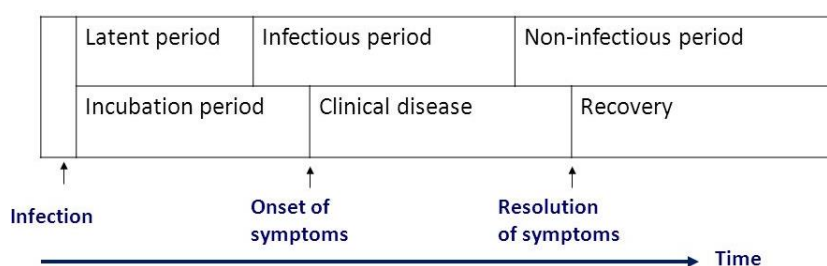
Ook borduren we nog even voort op kennis die we in de vorige aflevering hebben opgedaan met als doel er praktische betekenis aan te geven.

Latentietijd en incubatietijd

Het lijkt nuttig om de betekenis van deze twee begrippen hier nog even toe te lichten. We zouden ze kunnen tegenkomen bij het lezen van artikelen over infecties met micro-organismen. Ze hebben betekenis voor de dagelijkse praktijk. Aan de hand van twee afbeeldingen zal ik ze verduidelijken.

De blauwe lijn op onderstaand plaatje verbeeldt het tijdsverloop (Time). Met pijltjes zijn de tijdstippen aangegeven waarop zich gebeurtenissen voordoen. Met nadruk moet worden gezegd dat de bovenste rij (*latent period, infectious period, non-infectious period*) uitsluitend betrekking heeft op het tijdvak waarin een (denkbeeldig) persoon al dan niet *besmettelijk* is voor anderen, en dat in de onderste rij de periodes uitsluitend slaan op de *uitingen* van de infectieziekte.

Beide situaties gaan we eerst afzonderlijk bekijken. Daarna worden ze met elkaar in verband gebracht.



Deze figuur geeft de verschillende fasen aan waarin een geïnfecteerde persoon kan verkeren. We onderscheiden de besmettelijkheid én het al dan niet optreden van de ziekteverschijnselen bij één individu.

De eerste rij

Op een (kwaad) moment wordt een persoon geïnfecteerd bijvoorbeeld door een virus (geheel links). We zien nu dat gedurende enige tijd zo'n persoon wel besmet maar niet infectieus is. Hij kan in dat tijdvak dus niemand in zijn omgeving besmetten. Deze periode heet de **latentieperiode** of **latentietijd**. De latentieperiode bij infecties is relatief kort. Want al snel is de ontwikkeling van het virus zó ver gevorderd dat een grens wordt overschreden en de besmettelijke (infectieuze) periode aanbreekt (middelste vak). Daarop volgt de tijd waarin de patiënt niet langer infectieus is. Het begrip latentietijd (latentieperiode) mag hiermee duidelijk zijn gedefinieerd, maar wat is de betekenis voor de praktijk? Wel, als een besmet individu toevallig net tijdens de latentieperiode wordt getest op de aanwezigheid van het virus, dan zal het resultaat negatief zijn (geen virus aanwezig), terwijl hij wel degelijk besmet is en korte tijd later besmettelijk voor zijn omgeving zal zijn. Zo is het mogelijk dat potentieel besmettelijke mensen, ondanks testen, niet worden opgespoord!

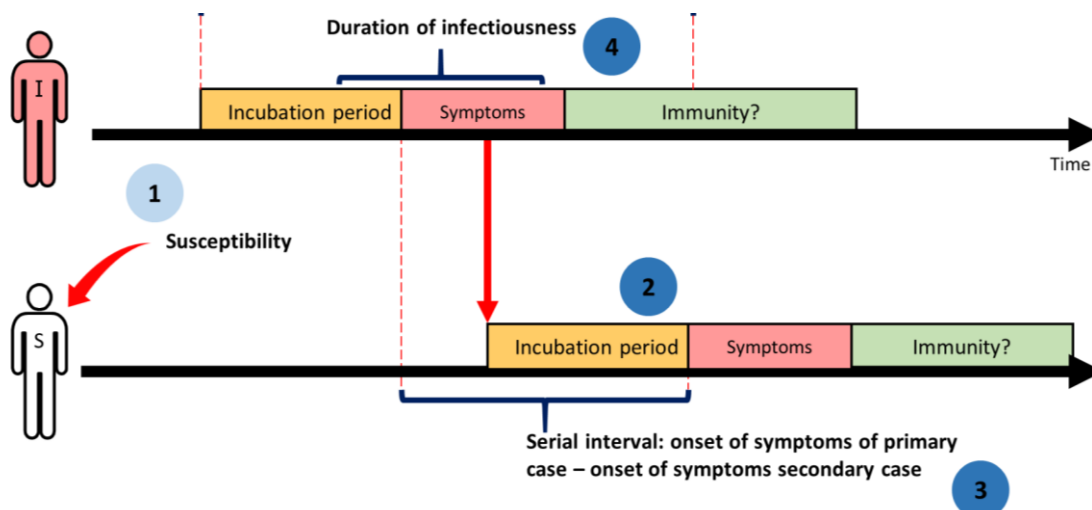
De tweede rij

Voor het juiste begrip: de gebeurtenissen van de tweede rij lopen in gelijke pas mee met die van de eerste rij. Na de infectie begint een tijdvak waarin er geen symptomen van ziekte zijn. Deze beginnen ('clinical disease') enige tijd na het moment van eerste besmetting. De tijd die verstrijkt tussen besmetting en het optreden van de klinische verschijnselen noemen we de **incubatieperiode** of **incubatietijd**. Zodra de ziekteverschijnselen zich gaan voordoen is de incubatieperiode ten einde en maakt het individu het ziekteproces door. Overleeft hij de infectie, dan zal op een goed moment het symptomencomplex verdwijnen en zal het herstel intreden.

In dit voorbeeld blijkt dat de incubatietijd langer is dan de latentieperiode. Dat wil zeggen, dat de *infector* (d.i. degene die besmet) iemand kan infecteren nog vóór hij de klinische verschijnselen vertoont. Dit is ook het geval bij Covid-19. Tevens laat het schema zien dat een patiënt die nog niet volledig is hersteld, niet langer besmettelijk hoeft te zijn.

De periode die verloopt tussen het einde van de latentietaal en het begin van de klinische verschijnselen (niezen, hoesten etc.) - het tijdvak dus waarin de persoon besmettelijk is, maar nog niet de symptomen van de ziekte vertoont - noemt men de *subklinische periode*.

Onderstaande voorstelling geeft eveneens een goed beeld van de verschillende fasen.



De afbeelding geeft de gebeurtenissen met de onderscheidene perioden helder weer. Het gaat hier om twee verschillende personen.

Na de besmetting van Ivo (I) begint de incubatieperiode (gele vak). Wat de besmettelijkheid betreft is er eerst nog een latentietaal; Ivo wordt besmettelijk nadat ongeveer 2/3 deel van de incubatieperiode voorbij is (aangegeven door de bovenste accolade); dit 2/3 deel is dus de latentietaal. Na de incubatieperiode beginnen de ziekteverschijnselen zich te manifesteren (roze vak). Ongeveer halverwege het ziek-zijn komt Simon (S) met Ivo in contact. Ivo besmet bij die gelegenheid de voor infectie gevoelige Simon met het virus (dikke, oranje pijl). Nu begint voor Simon de latentietaal en daarna de incubatieperiode. Na verloop van tijd begint Simon zich ziek te voelen (roze vlak); de incubatietijd is ten einde. Nadat beiden weer zijn genezen, kan worden vastgesteld in hoeverre de twee mannen immuniteit hebben opgebouwd. Met de zwarte accolade onderaan de figuur is het seriële interval aangegeven, dit is immers de tijd die verloopt tussen het moment van de eerste ziekteverschijnselen van *infector* Ivo (aangegeven met de lange onderbroken oranje lijn) en de eerste uiting van de symptomen bij Simon.

Uitdoving van de epidemie

We keren nog even terug naar het reproductiegetal. Dat was dus het getal dat aangeeft hoeveel personen door één besmettelijk individu worden geïnfecteerd (afl. 10).

Deze theoretische benadering kunnen we toepassen op de carnavalsfestiviteiten in februari. Stel er waren op zondag 23 februari twee besmettelijke carnavalsvierders in twee verschillende kroegen in Tilburg actief. We nemen aan dat er nog geen mensen immuun waren. Van speciale voorzorgsmaatregelen was toen ook nog geen sprake. We stellen: $R_0 = 3$ en een $S_i = 4$
Het aantal besmette personen door deze twee *infectors* bedraagt na 16 dagen:

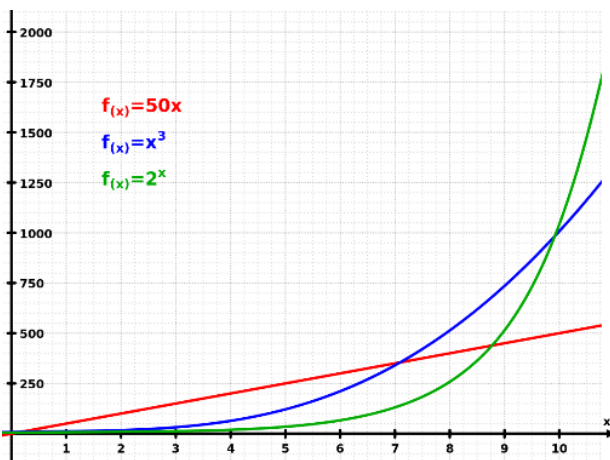
$$2 \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow 6 \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow 18 \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow 54 \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow 162$$

Na die zestien dagen, op 9 maart (dit was de dag vóór het algemene advies om geen handen meer te schudden) zijn in theorie door toedoen van de twee *infectors* (wintersporters?) in totaal 240 mensen met het coronavirus besmet.

Aangezien het gedrag van carnavalsvierders significant afwijkt van de leefwijze van mensen onder normale omstandigheden, zal R tijdens het carnaval wellicht groter dan 3 zijn geweest, en daarmee ook het getal 240.

We constateerden al eerder (afl. 10) dat de toename van het aantal besmette mensen onevenredig snel stijgt. Immers, de wekelijkse toenames bedragen in de loop van die 16 dagen: 4, 12, 36 en 108! We spreken van een exponentiele groei van het aantal besmettingsgevallen.

Onderstaande afbeelding¹ geeft de mathematische figuren die nogal eens in dagbladen worden getoond. We zien de horizontale X-as en de verticale Y-as. Op de X-as is het aantal weken uitgezet (van 0 tot 10); op de Y-as staat de som van het aantal (opgetelde) besmettingen vanaf het begin.²



We kijken eerst naar de groene curve. Die verloopt extreem *hol* en dat is kenmerkend voor een sterk *exponentieel* beloop. R moet aanzienlijk groter zijn dan 1. De vorm van deze curve wijst erop, dat er elke volgende dag (veel) meer mensen besmet zijn geraakt dan de dag ervoor, hét kenmerk van een besmetting die ongecontroleerd verloopt en volledig uit de hand dreigt te lopen: een epidemie! De blauwe curve verloopt minder hol en dus meer geleidelijk. Dat houdt in dat R van de blauwe curve kleiner is dan R van de groene curve. Niettemin is de toename ook hier exponentieel (en R groter dan 1).

De rode 'curve' is niet hol en ook niet bol. We zien dat het aantal infecties dat er elke dag bij komt steeds gelijk is. Dan is $R = 1$. Het verband tussen besmetting en de tijd is in dat geval een rechte lijn; er is dan sprake van een *lineair* verband. Maar: zolang $R = 1$ blijft de infectie bestaan. Zou de R kleiner worden dan 1 (bijv. 0,6) dan zal de infectie op den duur verdwijnen.

Het zal duidelijk zijn dat onze beleidsmakers een strategie zullen volgen die ertoe zal leiden dat het reproductiegetal (aanvankelijk bijv. gelijk aan 3), een getal aanneemt kleiner dan 1.

Wat moeten we ons voorstellen als R tot 0,6 is afgenomen? Een (reken)voorbeeld laat dat zien.

Stel er zijn op een gegeven moment 100 mensen besmettelijk, $R = 0,6$ en $S_i = 4$ (dagen).

Dan is het aantal bijkomende besmettingen na elke 4 dagen 60% van het vorige getal.

Dit wordt het beeld:³

100 → → → → 60 → → → → 36 → → → → 21 → → → → 12 → → → → 7 → → → → 4 → → → → 2

Na 4 weken tellen we vanaf dag 1 in totaal 242 potentiële patiënten, maar er zijn op dat moment nog maar twee besmette personen bijgekomen.

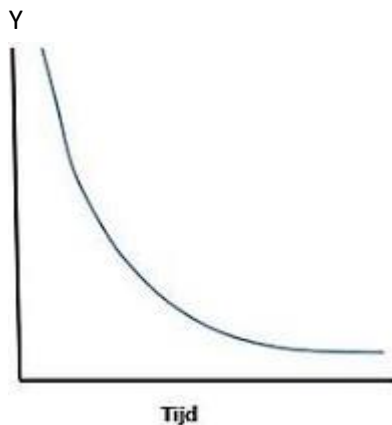
Vier dagen later is de infectieziekte uitgedoofd. Oké, er zullen van die 242 personen nog wat mensen ziek zijn (een aantal is inmiddels hersteld; sommigen zijn overleden), maar er komen na 5 weken naar verwachting geen gevallen meer bij.

Het zal duidelijk zijn dat we er met z'n allen voor moeten zorgen dat de R kleiner blijft dan 1, en het liefst fors kleiner, des te eerder zijn we van het virus bevrijd.

¹ Het gaat hier om een willekeurig voorbeeld.

² We letten even niet op de algebraïsche formules die in deze figuur staan

³ Elke pijl stelt een dag voor want $S_i = 4$.



De curve op de tekening⁴ verbeeldt de uitdoving van een infectieziekte, nadat de reproductiefactor door het nemen van maatregelen (de 1,5 meter, hygiëne, mondkapjes, contactvermindering enz.) allengs afneemt. Op de X-as is het tijdverloop uitgezet en op de Y-as het aantal gemelde besmettingen in de afgelopen 24 uur. We zien een (exponentiële) afname van het aantal bijkomende besmettingen per 24 uur. Deze daling komt dus op conto van de verlaging van de reproductiefactor, bijvoorbeeld van $R_0 = 3$ naar $R = 0,6$. Algemene naleving van de opgelegde restricties was er de oorzaak van. Hierbij hebben we nog de formule $R = P \times C \times D$ voor ogen (afl. 10).

Tot slot dit nog: als R groter is dan 1 spreekt men van een *epidemie*, als $R = 1$ dan is er sprake van een *endemie*. In dat geval blijft per definitie de ziekte in een bepaald gebied voorkomen zonder dat de patiënten de ziekte elders hebben opgelopen. Bij *endemische ziekten* is het aantal besmettingen relatief constant: het aantal nieuwe besmettingen wordt gecompenseerd door het aantal personen bij wie de ziekte verdwijnt (hetzij door overlijden aan de ziekte of door genezing). Een epidemische ziekte sterft in een bepaald gebied ofwel uit, ofwel wordt na verloop van tijd endemisch, ofwel breidt zich uit tot een pandemie.

We kijken nog even naar het verloop van de curve in bovenstaande figuur. Mocht de curve evenwijdig aan de X-as blijven lopen (die tendens is er al) dan is het reproductiegetal 1 omdat er dan elke dag een eenzelfde aantal besmette personen bij komen. En dan is er dus sprake is van een endemie.

Half mei opperde Michael Ryan, directeur van het *Health Emergencies Programme* van de WHO, dat er een kans is dat het coronavirus nooit meer verdwijnt, zelfs niet als er een werkzaam vaccin is. Het kan zijn dat Covid-19 een endemie wordt, zoals mazelen, influenza en waterpokken. SARS-CoV-2 blijft dan voor altijd in de omgeving aanwezig. 😞

De muur van antistoffen.

Het zal duidelijk zijn dat de reproductiefactor R zal afnemen naarmate er meer mensen immuun voor de infectie worden. Immers, als jij besmettelijk bent en om jou heen zijn nogal wat mensen immuun dan kun jij minder mensen infecteren. In dat geval zal je dus niet *drie* mensen besmetten ($R_0=3$), maar misschien slechts *twee* ($R=2$) of zelfs *één* ($R=1$), of misschien wel 0,7 ($R=0,7$). Dit zou inderdaad betekenen dat de infectie zich minder gemakkelijk verspreidt ('de muur van Rutte').



Bij toenemende immuniteit van de personen in jouw omgeving, neemt de reproductiefactor steeds meer af, totdat hij op een goed moment geheel uitdooft.

Deze situatie is door vaccinatie tegen SARS-CoV-2 op een veiligere manier te bereiken dan door het virus in een populatie gedurende lange tijd z'n gang te laten gaan. Trouwens het is afwachten hoe hoog het percentage geïnficeerde personen is dat voldoende antistoffen vormt om aan 'die muur' een betekenisvolle bijdrage te leveren.⁵

Voorlopig zijn we in ons land met z'n allen (?) bezig de reproductiefactor naar een waarde (aanzienlijk) kleiner dan 1 te duwen door ons aan de vigerende leefregels te houden.

De 'muur van Rutte' is er nog (lang) niet, en triest genoeg, een vaccin hoogstwaarschijnlijk ook niet.

⁴ Het is een willekeurig voorbeeld.

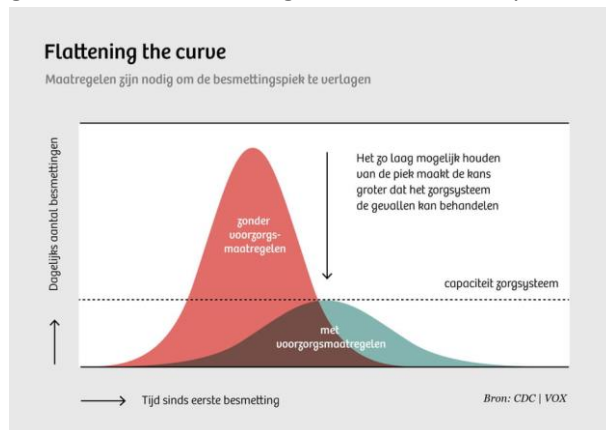
⁵ De streefwaarde is 60% van de bevolking.

Capaciteit zorgsysteem

Een ander belangrijk uitgangspunt van de regering was het voorkómen van overbelasting van de zorg in de ziekenhuizen. Cijfers uit het buitenland hadden al laten zien dat een niet onbelangrijk percentage van alle zieken in ziekenhuizen belandden.

Onderstaande figuur toont ons wat er kan gebeuren.⁶

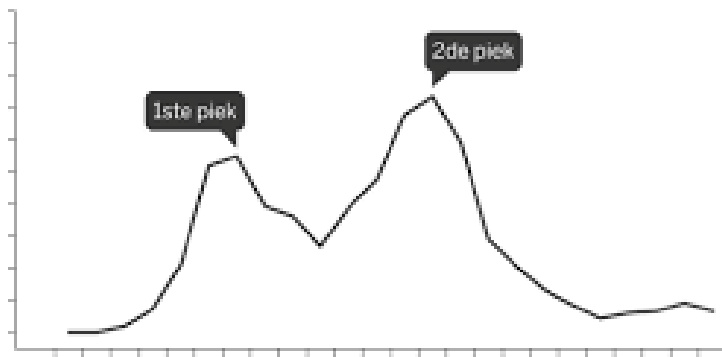
Zonder maatregelen ($R_0 = 3$) zou zich op korte termijn een gigantische piek in het aantal besmettingen voordoen (het rode gebied), met als voorspelbaar gevolg binnen enkele weken een groot aantal zieken en grote tekorten aan personeel, ic-bedden, beademingsapparatuur en



Toen het scenario: 'verwezenlijking van groepsimmunitet' al na twee dagen terzijde werd geschoven, werd de 'intelligente lockdown' de strategie om een eventuele op handen zijnde golf van besmettingen te voorkomen. Hiertoe werden tamelijk drastische maatregelen afgekondigd. Een maand later bleek dat het aantal besmettingen (en zieken) over een langere periode kon worden uitgesmeerd. Hierdoor werd de maximale capaciteit van het zorgsysteem niet gehaald (het groene gebied).

Een tweede piek

Intussen zijn de maatregelen tot opluchting van velen op 1 juli versoepeld. Niettemin leidt het laten vieren van de tot dan strak aangespannen teugels ook tot en zekere ongerustheid onder bevolkingsgroepen.



Er zijn mensen om ons heen die zeggen dat je 'op je klompen kunt aanvoelen dat een nieuwe golf van besmettingen aanstaande is'. Wij richten ons niet op onze klompen, en zouden kunnen antwoorden dat het inderdaad niet ondenkbaar is dat de reproductiefactor best zou kunnen toenemen tot fiks boven de 1. Trouwens, er schijnen wiskundigen te zijn die op dit moment met behulp van hun rekenmodellen voorspellen dat we in de maanden september-oktober weer te maken krijgen met een forse piek.

We weten het niet. En dat maakt de (nabije) toekomst voor ons allen onzeker.

Genoeg hierover. We gaan ons weer bezighouden met de biologische kant van het coronaverhaal.

⁶ Het betreft een denkbeeldige (theoretische) situatie

Vleermuizen



Het is dit virus dat zich in december 2019 in het Chinese Wuhan onder mens (en dier?) verspreidde.

Over de *precieze* herkomst is geen volledige zekerheid, zij het dat de Amerikaanse president Donald Trump ervan overtuigd was dat de Chinezen het virus uit een laboratorium hadden laten ontsnappen.⁷

Zoals bekend neemt men aan dat vleermuizen primair verantwoordelijk waren voor de overdracht. Men telt wereldwijd ruim 400 soorten vleermuizen, maar het gaat hier expliciet om vleermuizen uit zuidoost-China.⁸ Lang niet alle vleermuizen op aarde dragen een coronavirus bij zich.

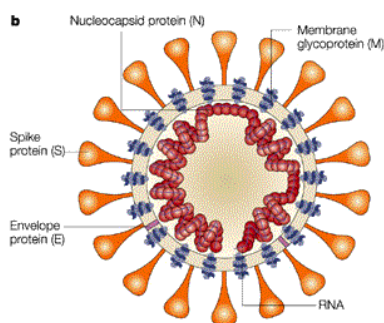
Het genetische materiaal van SARS-CoV-2 komt verrassend genoeg voor maar liefst 96,2% overeen met het coronavirus dat de bedoelde vleermuizen gewoonlijk bij zich dragen. Het zou kunnen zijn dat het RNA van dit vleermuizenvirus bij de directe overdracht op mensen in Wuhan in de gastheer een kleine structuurverandering (mutatie) heeft ondergaan. Hiermee zou die overblijvende 3,8% te verklaren zijn. Maar erg waarschijnlijk acht men de directe transmissie op de mens niet.

Een meer plausible mogelijkheid is dat het vleermuizenvirus eerst een tussengastheer uit het dierenrijk infecteerde. Men denkt hierbij aan een schubdier (*pangolin*). Tijdens de infectie zou het virale-RNA in het schubdier een mutatie hebben ondergaan, waardoor de volledige RNA-structuur van SARS-Cov-2 zou zijn ontstaan. De lichte verandering (3,8%) die het virale RNA in het schubdier zou hebben doorgemaakt, noemen de virologen met een vakterm: '*homologe recombinitie*'.

Iets dergelijks gebeurde ook bij de twee vorige corona-epidemieën: SARS en MERS (afl. 1). We weten dat het SARS-CoV-1 (2002-2003) als tussengastheer de civetkat had en het MERS-virus (2012) de dromedaris.

In de eerste week van juli vertrok op instigatie van de WHO een groep onderzoekers naar Wuhan met de opdracht uit te zoeken hoe de besmetting met SARS-CoV-2 destijds precies tot stand is gekomen. We wachten hun resultaten af.

We zien op onderstaande afbeelding het coronavirus. We stellen ons de vraag op welke wijze dit virusdeeltje na inademing de cellen van het longweefsel binnendringt. Zou het mechanisme waarmee dit gebeurt hetzelfde zijn als bij de infectie met het influenza-A-virus? Het antwoord op die vraag is nadrukkelijk 'nee'.



Er zijn wel wat overeenkomsten, maar de verschillen zijn significant. Was bij het influenzavirus vooral het glycoproteïne hemagglutinine (HA) verantwoordelijk voor de aanhechting aan de celmembraan, bij SARS-CoV-2 is dat een andersoortige spike. In de volgende aflevering laten we het coronavirus aan de humane cel hechten en penetreren! Er zijn verrassende aspecten.

Arijan Porsius
13 juli 2020

⁷ In de weken die volgden trekken we uit de berichtgevingen de conclusie dat Donald zich beter maar niet met virussen moet bemoeien en vooral eigen adviezen aan 'the American People' over Covid-19 achterwege moet laten.

⁸ Het bewuste vleermuizen-coronavirus kreeg de naam RaTG13.