

Bijlage 1

A-, pre- en vroegsymptomatische transmissie SARS-CoV-2



Vragen voor de Expert Meeting COVID-19 28 april 2020:

- Kunt u zich vinden in de onderstaande analyse?
- Kunt u zich vinden in de onderstaande conclusie?

Inleiding

Mensen die besmet zijn met SARS-CoV-2 kunnen een breed spectrum aan symptomen ontwikkelen, van niet-specifieke luchtwegklachten tot gastro-enteritisklachten. In een steeds groeiend aantal artikelen wordt melding gemaakt van mensen zonder symptomen die wel SARS-CoV-2 overdragen zonder of voordat ze klachten ontwikkelen.

Belangrijke vragen hierbij zijn:

- Zijn zij daadwerkelijk besmettelijk?
- Vanaf *wanneer* zijn zij het meest besmettelijk?
- Welke rol spelen zij in de transmissie?

Transmissieroute

Besmetting vindt direct plaats door druppelinfectie; via grote druppels uit hoesten en niezen binnen een afstand van 1,5 meter. Er zijn geen aanwijzingen dat het virus zich aerogeen (via zwevende deeltjes in de lucht) verspreidt, behalve via aerosolen tijdens aerosolvormende handelingen. Aerosolvormende handelingen zijn onder andere, tracheale intubatie, niet-invasieve beademing, tracheostomie, cardiopulmonaire reanimatie, manuele handmatige beademing voorafgaand aan intubatie, bronchoscopie, handelingen aan de tracheostoma en uitzuigen (FMS leidraad hierover volgt). Er zijn geen aanwijzingen voor perinatale overdracht of transmissie via moedermelk. De rol van verspreiding via fecaal-oraal contact is nog onduidelijk. Virus is gedetecteerd en gekweekt uit feces (Wang, et.al. 2020, Xu et al. 2020, Zhang et.al. 2020). Dit heeft verder onderzoek en zal naar verwachting weinig bijdragen aan de overall transmissie.

Besmettelijke periode

Een patiënt is in het algemeen besmettelijk tijdens de symptomatische fase. Zowel patiënten met milde als met ernstige klachten scheiden virus uit (Zhang et al. 2020). Er is direct bewijs dat de hoeveelheid virus die wordt aangetoond in patiënten het hoogst is rond het moment waarop de symptomen beginnen (He et al. 2020, Kim et al. 2020, Zou et al. 2020).

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de rol van symptomen in de transmissie van SARS-CoV-2.

Modelleringsstudies

Dit zijn grotendeels modelleringsstudies die de bijdrage van besmettingen voor de gerapporteerde eerste ziekte dag hebben geschat en uitkomen op percentages tussen 10% en 60% (Ferreti et al. 2020, Ganyani et al. 2020, He et al. 2020).

Clusterstudies

Daarnaast zijn er verschillende studies naar clusters patiënten uitgevoerd (Pan et al. 2020, Tong et al. 2020, Yu et al. 2020, Huang et al. 2020, Qian et al. 2020, Zhou et al. 2020, Wycliffe Wei et al. 2020, Rothe et al. 2020), meestal op basis van verspreiding in families in Azië. In deze studies wordt verspreiding van SARS-CoV-2 via asymptomaten en presymptomen (1-3 dagen voordat zij symptomen ontwikkelden) beschreven waarbij er geen andere logische bron was voor besmetting. Bijvoorbeeld doordat de index de enige was die gereisd had naar een besmet gebied en de familieleden niet met anderen in aanraking zijn gekomen. Ook wordt in enkele casestudies verspreiding van SARS-CoV-2 via een asymptomatische persoon genoemd, zonder andere logische bron van besmetting (Luo et al. 2020, Hu et al. 2020).

Cross-sectionele studies

Naast de bovengenoemde familieclusters zijn er enkele cross-sectionele studies gedaan (met of zonder follow up) die ook a- en presymptomatische transmissie laten zien. In een studie in een

verpleeghuis in Amerika was bijna de helft ($n=13$) van de 23 positief geteste personen asymptomatisch ten tijde van de positieve PCR-test. 10 daarvan ontwikkelden later klachten, 3 bleven asymptomatisch. Er was geen verschil in Ct waarde tussen de asymptomaten en symptomaten (Kimball et al. 2020). In een punt-prevalentie studie in een Amerikaans verpleeghuis waren 27 van de 49 personen (56%) positief in de PCR-test. Vierentwintig van deze 27 personen kreeg alsnog symptomen. De andere 3 personen bleven asymptomatisch na 7 dagen. De mediane Ct waarden van de 24 presymptomatische personen was 23.1. Bij 17 van de 24 personen was SARS-CoV-2 kweekbaar. Ook bij 1 van de 3 asymptomatische personen is kweekbaar virus gevonden. Een andere cross-sectionele studie onder zwangeren in Amerika liet 14% asymptomatische infectie zien (29/211), alhoewel van hen niet bekend is in hoeverre zij later symptomen ontwikkelden (Sutton et al. 2020).

Knelpunten en limitaties van de onderzoeken

- Bij de rapportages van eerste ziekte dag is het in de praktijk niet altijd duidelijk of iemand voor de gerapporteerde eerste ziekte dag helemaal geen klachten had of milde symptomen.
- Mogelijke transmissieroutes worden niet vermeldt, hoewel er steeds wordt uitgegaan van transmissie via druppels.
- Op basis van de clusteronderzoeken lijkt het aannemelijk dat de transmissie binnen het cluster geen directe virologische onderbouwing beschikbaar in de vorm van sequentiedata, virusneutralisatiestesten en/of viruskweken. De enkele studie waarbij dit wel beschikbaar is, ondersteunt de mogelijkheid tot presymptomatische transmissie. Uit direct virologisch bewijs blijkt dat de hoeveelheid virus die wordt aangetoond in patiënten het hoogst is rond het moment waarop de symptomen beginnen. Alle bij elkaar genomen zou dit pleiten voor pre-symptomatische en vroegsymptomatische transmissie.
- De onderzoeken hebben meestal plaatsvonden in China op basis van zelf gerapporteerde data waarvan we niet altijd goed kunnen inschatten hoe betrouwbaar de gegevens en uitkomsten zijn.
- De marker voor besmettelijkheid in de studies is op basis van PCR-positieve uitkomsten. Onduidelijk is of het aantonen van virus met PCR een directe relatie heeft met besmettelijkheid omdat in de meeste studies geen viruskweek gedaan wordt en er geen Ct waarde is weergegeven.

Conclusie

Resultaten uit casestudies, clusterstudies, cross-sectionele studies en modelleringsstudies laten zien dat er 1-3 dagen voor start van symptomen transmissie kan plaatsvinden en dat asymptomatische overdracht een rol kan spelen. Echter, het is lastig goed te definiëren of iemand helemaal geen klachten had of milde of vroege symptomen. Daarnaast is er in de meeste studies geen directe virologische onderbouwing beschikbaar in de vorm van sequentiedata, virusneutralisatiestesten en/of viruskweken. De enkele studie waarbij dit wel beschikbaar is, ondersteunt de mogelijkheid tot presymptomatische transmissie. Uit direct virologisch bewijs blijkt dat de hoeveelheid virus die wordt aangetoond in patiënten het hoogst is rond het moment waarop de symptomen beginnen. Alle bij elkaar genomen zou dit pleiten voor pre-symptomatische en vroegsymptomatische transmissie.

Op basis van dit bewijs hebben andere Westerse landen presymptomatische transmissie opgenomen in hun richtlijnen en hanteren zij een termijn van 1-3 dagen presymptomatisch in de maatregelen m.b.t. overdracht, bescherming en contactonderzoek. Ook het ECDC heeft dit opgenomen in hun leidraad voor contactonderzoek.

Wat betekent dit voor de bestrijding in Nederland?

Er zijn aanwijzingen voor pre- en/of vroegsymptomatische transmissie. De range waaraan zij mogelijk bijdragen aan de transmissie is nog niet met zekerheid vastgesteld. Wel duiden beschikbare gegevens er op dat in ieder geval pre- en vroegsymptomatische mensen even besmettelijk kunnen zijn als mensen later in het ziektebeeld. Dit betekent dat voor effectieve bron- en contactopsporing (met of zonder app) contacten tot 1-3 dagen voor de eerste ziekte dag moeten worden gerapporteerd en opgespoord. Het ECDC neemt hiervoor in haar rapport over contactonderzoek twee dagen voor de eerste ziekte dag (ECDC 2020). Voor de Nederlandse praktijk adviseren wij om aan te sluiten bij het advies van de ECDC.

De body of evidence voor asymptomatisch transmissie is op dit moment nog niet van dusdanige kwaliteit dat dit consequenties heeft voor de bestrijding.

Mogelijke pre- en/of vroegsymptomatische transmissie betekent ook dat brede toepassing in de bevolking van maatregelen om besmettingen tegen te gaan tussen mensen nodig blijft, ook bij diegenen die nog geen symptomen hebben, in ieder geval: geen handen schudden, 1,5 meter afstand houden, en regelmatig handen wassen.

Referenties

- Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C. Kimball A., et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Eng J Med* 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-contact-tracing-public-health-management>
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 2020; pii: eabb6936. <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
- Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data, *Eurosurveillance* (in druk). <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031815>
- He X, Lau E, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Eng J Med* 2020; 382 (13): 1278-1280. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899>
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Sci China Life Sci.* 2020;1-6. <http://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>
- Huang R, Xia J, Chen Y, et al. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30147-X. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30147-X)
- Kim J, Ko J, Kim, Y, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *Journal of Korean medical science* 2020; 35(7): e86-e86. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e86>
- Kimball A, Hatfield K, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (13): 377-381. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020; pii: eabb3221. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Luo S, Liu W, Liu Z, et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Chin Med J (Engl)* 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000798>
- Pan X, Chen D, Xia Y. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (4): 410-411. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30114-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30114-6)
- Qian G, Yang N, Ma A, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciae316. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae316>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 970-971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, et al. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>
- Tong Z, Tang A, Li K, Li P, Wang H, Yi J, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(5):1052-1054. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2605.200198>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* Published online March 11, 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.3786>

Wycliffe E, Wei, Li Z, Chiew C, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (14): 411-415. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>

Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26 (4): 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020; pii: jiaa077. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>

Zhang W, Du R, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>

Zhou X, Li Y, Li T, et al. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect* 2020; pii: S1198-743X(20)30169-5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.024>

Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>