

23

december

2020

(Lab)Inf@ct: COVID-19 (nieuw coronavirusinfectie) (83)

Dit is een gecombineerd Inf@ct-/Labinf@ctbericht.

IN DIT BERICHT:

- Inleiding
- Nieuwe variant SARS-CoV-2 VUI 202012/01
- Kiemsurveillance in Nederland
- Gevolgen voor de diagnostiek
- Rol voor GGD'en bij het verkrijgen van meer inzicht in de verspreiding
- Adviezen voor reizigers die uit het VK naar Nederland komen
- Instructies voor insturen materiaal voor WGS kiemsurveillance

BERICHT:

Inleiding

In de afgelopen weken heeft het Verenigd Koninkrijk (VK) te maken gehad met een snelle toename van COVID-19-gevallen in Zuidoost-Engeland. Uit analyse van de epidemiologische gegevens en analyse van virale genoomsequentiegegevens bleek dat een belangrijk deel (t.w. tot de helft) van de gevallen tot een nieuw enkel fylogenetisch cluster behoren. Hoewel bekend is dat het SARS-CoV-2-virus voortdurend verandert door mutatie en altijd tot nieuwe varianten kan leiden, lijkt uit de voorlopige analyse in het VK dat deze variant mogelijk besmettelijker is dan voorheen circulerende varianten, met een geschat potentieel om het reproductieaantal te verhogen (R) met 0,4 of meer, en met een geschatte verhoogde overdraagbaarheid tot 70%. Er zijn op dit moment geen aanwijzingen voor een verhoogde ernst van de infectie in verband met de nieuwe variant, of voor een verminderde effectiviteit van de vaccins. Ook zijn er geen aanwijzingen voor een verminderde gevoeligheid van de in Nederland gebruikte testen (zowel antigeentesten als PCR) om besmettingen met deze variant aan te tonen.

De gemelde COVID-19-gevallen met betrekking tot de VUI 202012/01-variant zijn geconcentreerd in Kent en het bredere Zuidoost-Engeland, inclusief de regio's Londen en het oosten van Engeland, maar er zijn aanwijzingen dat gevallen ook vaker voorkomen elders in het VK. Enkele gevallen met de nieuwe variant zijn tot op heden gemeld door Denemarken, en, volgens berichten in de media, in België, en twee gevallen in Nederland. De stam die in Zuid-Afrika opkomt heeft enkele eigenschappen gemeen met de VK stam, maar is daaraan niet identiek.

Nieuwe variant SARS-CoV-2 VUI 202012/01

De nieuwe SARS-CoV-2-variant in het VK bevat 8 variaties in het spike (S)-eiwit waaronder een deletie op posities 69 en 70 (H69V70-deletie) en een mutatie op positie 501 (N501Y). Deze laatste positie in het S-eiwit is ook betrokken bij de binding van het SARS-CoV-2-virus aan de ACE2-receptor en is onderdeel van het receptor bindende domein (RBD). Het is bekend dat

mutaties in de RBD veranderingen kunnen geven in de mate waarin deze regio herkend wordt door antistoffen die specifiek tegen deze regio gericht zijn. De gevonden H69V70-deletie is al eerder gezien in combinatie met andere mutaties in het spike-eiwit. In een studie uit Engeland is deze deletie gecombineerd met een D796H-mutatie in het S-eiwit, in een patiënt die behandeld werd met convalescent plasma, beschreven. Ook pseudovirussen met deze combinatie van mutaties werden minder goed geremd door convalescent plasma. Daarnaast is de H69V70-deletie in virussen gerelateerd aan geïnfecteerde nertsen in Denemarken beschreven, vaak in combinatie met een Y453F-RBD-mutatie. Deze Y453F-mutatie werd echter ook gevonden in nertsen zonder deze deletie in Nederland en Litouwen, wat kan duiden op aanpassing richting de gastheer. Daarnaast wordt de H69V70-deletie ook gevonden in ongeveer 2-3% van de gevallen in de kiemsurveillance sinds oktober zonder de Y453F-mutatie (n=18). WGS is daarom essentieel om deze specifieke combinatie van mutaties te kunnen aantonen.

Kiemsurveillance in Nederland

Binnen Nederland vindt monitoring van de evolutie van het SARS-CoV-2-virus onder andere plaats bij de twee WHO-referentielaboratoria, het RIVM en het Erasmus MC. Bij het RIVM wordt wekelijks de evolutie van SARS-CoV-2 gemonitord middels informatie uit de nationale kiemsurveillance met landelijke dekking, gegevens uit uitbraakonderzoek en andere potentieel relevante bronnen. Voor de kiemsurveillance sturen momenteel 14 microbiologische laboratoria, verdeeld over heel Nederland, wekelijks monsters in voor sequentie-analyse. Daarnaast loopt er vanuit het Erasmus MC een maandelijkse monitoring van een steekproef van positieve gevallen vanuit verschillende laboratoria. Zeer recent is uit de wekelijkse nationale kiemsurveillance bij 2 stammen afkomstig uit de regio Amsterdam, waarvan de eerste in een monster van 5 december, de combinatie van mutaties zoals gevonden in Engeland geïdentificeerd. Op dit moment is nog onduidelijk op welke wijze deze variant in Nederland geïntroduceerd is. Voor zover te achterhalen is er geen directe link tussen deze patiënten onderling en met het Verenigd Koninkrijk. Nader onderzoek vindt momenteel plaats.

Gevolgen voor de diagnostiek

Laboratoria in het Verenigd Koninkrijk hebben een waarschuwing uit laten gaan dat de nieuwe variant van SARS-CoV-2 met mutaties in het S-gen van invloed kan zijn op sommige PCR-testen waarvan een component op het S-gen gericht is. Voor commerciële testen die gebruik maken van het S-gen is het lastig te bepalen of die PCR-test verminderde gevoeligheid heeft door de combinatie van mutaties, omdat de technische details, zoals primer- en probe-informatie vaak niet gedeeld wordt. Door de 66 laboratoria die hebben meegedaan met de eerste Nederlandse landelijke externe kwaliteitscontrole van moleculaire testen zijn resultaten van 164 workflows gerapporteerd met daarbij de beschikbare details over de gebruikte testen en genen. Zes laboratoria gebruiken 7 workflows met PCR-testen waarin ook een component gericht op het S-gen is opgenomen, altijd in combinatie met 1 of meer componenten die gericht zijn op andere genen. Geen enkele workflow is alleen op het S-gen gebaseerd. De gebruikte PCR-testen zijn 3 commerciële kits: Altona, Altostar en Realstar SARS-CoV-2 RT-PCR, S-gen en E-gen Sarbeco specifiek; BioMerieux Diagnostics, Respiratory panel 2.1 plus, Filmarray, S-gen en M-gen; en Applied Biosystems/ThermoFisher, TaqPath COVID-19 RT-PCR Kit; ORF1a/b-gen, N-gen en S-gen. De Altona- en Biomerieux-testen hebben geen last van de variant. De S-gencomponent van de TaqPath COVID-19 RT-PCR Kit doet het niet met de variant omdat de probe niet meer goed kan hechten door de 69/70-deletie. Omdat de Applied Biosystems/ThermoFischer TaqPath PCR kit ook op ORF1a/b-gen en N-gen test en deze het gewoon doen met de Engelse variant, mist deze test de Engelse variant dus niet, maar geeft juist door uitvallen van alleen de S-gen component van de PCR kit een indicatie voor het diagnosticeren van de Engelse variant.

Sequencing moet dat bevestigen. Omdat geen van de in/voor Nederland gebruikte PCR-testen alleen gebaseerd is op het S-gen is de verwachte impact op de diagnostiek gering. Er is op het RIVM klinisch materiaal met het gemuteerd virus in kweek genomen. Zodra er gekweekt virus beschikbaar is kan RNA gedeeld worden met laboratoria die vermoeden dat de gebruikte PCR test(en) door deze mutatie is/wordt beïnvloed.

Rol voor GGD'en bij het verkrijgen van meer inzicht in de verspreiding

Het is nog niet duidelijk in hoeverre de nieuwe variant van het SARS-CoV-2-virus zich in Nederland heeft verspreid en in welke mate het virus in Nederland vanuit het VK wordt geïmporteerd. Daarom willen we op korte termijn daar een beter beeld van krijgen en worden GGD'en verzocht om zo mogelijk de volgende acties te ondernemen:

- Voor de in de kiemsurveillance vastgestelde monsters met de VUI 202012/01-variant wordt de GGD gevraagd om gedetailleerd brononderzoek te doen en na te gaan of de index zelf of een mogelijke bron van de index een link heeft met het buitenland, met name Engeland. Indien de mogelijke bron een link heeft met het buitenland, met name met Engeland, en getest is, dan kunnen de monsters (indien bekend met een Ct<32) van deze bron, indien beschikbaar, worden ingestuurd voor sequentieanalyse. De GGD wordt door de LCI geïnformeerd als in de kiemsurveillance de VUI 202012/01-variant is vastgesteld bij een patiënt uit de regio.
- Indien mensen zich bij de GGD melden met klachten en een recente reisanamnese naar Engeland dan wordt de GGD verzocht deze mensen indien mogelijk via de priority lane of vergelijkbare testgelegenheid met een PCR te testen en bij een positieve uitslag de monsters meteen te laten doorsturen naar RIVM-IDS of Erasmus MC voor sequencing. Bij vragen kan laagdrempelig contact op worden genomen met de LCI.

Adviezen voor reizigers die uit het VK of Zuid-Afrika naar Nederland komen

Vanaf 23 december 2020 wordt het vliegverbod voor VK en Zuid-Afrika beëindigd en vervangen door een combinatie van een negatieve PCR-testuitslag, maximaal 72 uur voor aankomst in Nederland afgenomen, en 10 dagen quarantaine na aankomst in NL. Dit beleid geldt ook voor personen die met ferry's vanuit het VK Nederland binnen komen. Op dit moment is een PCR-test op dag 5 om de quarantaineduur te bekorten voor deze groep nog niet ingeregeld. Dit zal in de tweede helft van januari volgen, tegelijk met reizigers uit andere oranje gebieden.

Instructies voor insturen materiaal voor WGS kiemsurveillance

Instructies voor het insturen materiaal voor WGS van SARS-CoV-2-positieve gevallen met een reisgeschiedenis naar Engeland of link met iemand met een reisgeschiedenis naar Engeland:

Erasmus MC

We ontvangen graag origineel materiaal, 500 uL en duidelijk gelabeld, gekoeld of bevroren opgestuurd, inclusief metadata (reisgeschiedenis, afnamedatum, eerste ziektedag, C-waarde). Graag een mail vooraf met digitale samplelijst met metadata sturen naar

5.1.5 [@erasmusmc.nl](mailto:5.1.5@erasmusmc.nl) en 5.1.5 [@erasmusmc.nl](mailto:5.1.5@erasmusmc.nl).

Samples, met uitgeprinte samplelijst met afzender, kunnen worden opgestuurd naar:

Erasmus MC

Afdeling Viroscience

Unit Klinische Virologie

T.a.v. [5.1.2e] / [5.1.2e]

Kamer [5.1.2e]

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Laboratoria die de TaqPath COVID-19 RT-PCR Kit gebruiken en stammen hebben gedetecteerd waarbij de S-gen-component negatief bleef zijn vanuit het opschalingslabnetwerk door RIVM gericht benaderd voor het insturen van de positieve klinische monsters voor sequencing en kweek. Insturen van materiaal het liefst op droogijs en zonder extra vries/dooi-cyclus om kweek naast sequensen mogelijk te maken. Graag insturen na overleg met de dienstdoende viroloog: 030-[5.1.2e]

IDS / RIVM

Voor de kiemsurveillance gelden de volgende instructies:

- Bij voorkeur ontvangen wij nucleïnezuurextract, maar ook oorspronkelijk materiaal is bruikbaar voor ons.
- Indien mogelijk zouden wij graag de bijbehorende Ct-waarden ontvangen.
- Indien gewenst kan restmateriaal bij ons opgeslagen worden om zo de noodzaak van uitvullen weg te nemen.
- Indien uw lab oorspronkelijk materiaal wil opsturen zonder de hele buis op te sturen, zouden wij graag ten minste 250 µl ontvangen voor RNA-extractie
- Transport kan gebeuren op kamertemperatuur middels de gebruikelijke post voor diagnostiek richting RIVM of via pakketdiensten (gekoeld of droogijs).

Contactpersonen voor de kiemsurveillance zijn [5.1.2e] en [5.1.2e] via [5.1.5]@rivm.nl, tel 030-[5.1.2e]

Monsters kunnen verstuurd worden in groene envelop naar:

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Ter attentie van IDS-VIR

[5.1.2e] / [5.1.2e]

Antwoordnummer 3205

3720 VB Bilthoven

Contactgegevens

- Overleg met uw regionale GGD over casuïstiek of mogelijk verdachte gevallen in uw regio. Het nummer is te vinden op www.ggd.nl.
- RIVM-LCI: tel. 030-[5.1.2e] (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- RIVM dd. viroloog: tel. 030-[5.1.2e] (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- RIVM dd. arts-microbioloog: 030-[5.1.2e] (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- Erasmus MC, dd. viroloog unit Klinische Virologie afdeling Viroscience: tel. 010-[5.1.2e] (buiten kantooruren: 010-[5.1.2e])

Meer informatie

- [ECDC](#)
- [WHO](#) en [Dagelijkse WHO situation reports](#)
- [RIVM \(algemene informatie\)](#)
- [LCI-richtlijn COVID-19](#)
- [Rijksoverheid](#)

Auteurs: [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e]
[5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e] (RIMV-CIb), [5.1.2e]
[5.1.2e] (GGD Gelderland-Midden/RAC), [5.1.2e] (GGD Amsterdam/LOI), [5.1.2e]
[5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e], [5.1.2e] (Erasmus MC), [5.1.2e]
[5.1.2e] (RIVM-CIb)