
SARS-CoV-2

Frequently Asked Questions

Laboratoriumgeneeskunde AZ Delta

Vooraf: onderstaande antwoorden zijn gebaseerd op wetenschappelijke informatie die beschikbaar is op vandaag 18/03/2020.

Hoe werd het virus ontdekt?

Het virus werd voor het eerst geïsoleerd op 30 december 2019 uit BAL-vocht van een patiënt met een pneumonie van ongekende oorsprong, opgenomen in het Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, China. Het staal reageerde enkel positief op een pan-Betacoronavirus real-time PCR test. Een volledige genoomsequentie van het virus kon aantonen dat het virus sterk gerelateerd was aan het SARS-achtige vleermuis coronavirus BatCoV RaTG13, met een gelijkentis van 96%. Het virus werd opgekweekt op humane luchtwegeepitheelcellen en vertoonde onder de elektronenmicroscopie inderdaad de kroonachtige structuur die typisch is voor coronavirussen. Het virus werd intranasaal aangebracht bij transgene humane ACE2 muizen en Rhesusapen, die inderdaad een pneumonie met interstitiële hyperplasie ontwikkelden. Het virus kon opnieuw geïsoleerd worden uit de longen van de geïnfecteerde dieren. Waardoor voldaan was aan de postulaten van Koch.

Tot midden februari 2020 werden in totaal 104 COVID-19 patiëntentalen verzameld waarbij 99,9% homologie kon worden aangetoond met het origineel geïsoleerde virus, zonder noemenswaardige mutaties. Het virus behoort tot het zelfde subgenus als het humaan SARS-virus uit 2002-2003 (Sarbecovirussen).

Wat is het verschil tussen SARS-CoV-2 en COVID-19?

Omwillen van de sterke gelijkentissen van het nieuwe coronavirus met het SARS-coronavirus uit 2002-2003, kon de WHO conform de geldende taxonomische regels het nieuwe virus geen andere naam geven dan SARS-coronavirus-2. Het oorspronkelijke humaan SARS-CoV werd op dat moment dan SARS-CoV-1 gedoopt.

De term Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) wordt gebruikt om de ziekte veroorzaakt door SARS-CoV-1 aan te duiden. Om die reden moest de WHO op zoek naar een nieuwe naam voor de ziekte veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het werd **CO**rona**VI**rus **D**isease (20)19 gedoopt, COVID-19.

Wat is het klassieke klinisch beeld van COVID-19?

De belangrijkste informatiebron om op dit moment deze vraag te beantwoorden, zijn rapporten uit China.

De meerderheid van de gevallen (> 4/5) presenteert zich als een mild klinisch beeld. Net geen 20% van de symptomatische patiënten ontwikkelt dyspnee en hypoxie waardoor een ziekenhuisopname vereist is. Ongeveer 5% van de patiënten vereist een opname op de ICU. De mortaliteitscijfers variëren sterk, maar schommelen in de meeste rapporten tussen 1,5 en 3%, waarbij het grootste sterfterisico bij de 80+ populatie ligt.

De meest voorkomende klinische symptomen zijn koorts, vermoeidheid en droge hoest. De koorts kan initieel (nog) vrij laag zijn. Dyspnee en spierpijn komt voor bij ongeveer 1/3 van de patiënten. Dyspnee en hospitalisatienood kan een laattijdig evolutie zijn op een initieel vrij mild beeld.

Lymfocytopenie is een suggestief element voor COVID-19.

Vanaf wanneer kan het virus aangetoond worden bij de patiënt?

SARS-CoV-2 kan al 1 tot 2 dagen voor het opkomen van symptomen gedetecteerd worden.

Hoelang blijft het virus aantoonbaar bij een geïnfecteerde patiënt?

Bij milde tot matig zieke patiënten: 7 tot 12 dagen.

Bij ernstig zieke patiënten: tot 2 weken

Langduriger respiratoire virale afscheiding is ook al aangetoond, maar omdat er in deze rapporten geen viruskweken werden ingezet, is het in deze laatste gevallen niet duidelijk of het hier al dan niet nog om 'levend' (besmettelijk) virus gaat. Ook bij kinderen werd deze verlengde viral shedding aangetoond.

Wat is de incubatieduur van COVID-19?

De incubatieduur is ondertussen in verschillende studies aangetoond en bedraagt gemiddeld 5,5 dagen tussen infectie en symptomen. Bij een kleine minderheid verschijnen de symptomen al na 2 dagen of pas veel later (14 dagen). Het aantal gemiste gevallen van ernstige COVID-19 na een monitoringperiode van 14 dagen wordt geschat op 1 per 10.000 patiënten.

Hoe zit het met asymptomatisch dragerschap?

Asymptomatisch dragerschap komt voor, dat was al duidelijk na evaluatie van alle passagiers op het cruiseschip Diamond Princess, waar ongeveer 50% van de passagiers die een positieve test vertoonden asymptomatisch bleken. Cijfers uit Italië geven aan dat 44% van de laboratorium-bevestigde gevallen een asymptomatisch verloop kennen. Een rapport uit Japan geeft dan weer aan dat slechts 0,06% van de gevallen asymptomatisch verlopen. Uiteraard hebben deze verschillen te maken met de testrichtlijnen die gebruikt werden.

Op basis van Chinese data gaat de WHO er momenteel van uit dat 75% van de initieel asymptomatische gevallen uiteindelijk toch zal evolueren naar klinische symptomen, waardoor het echte cijfer van asymptomatisch verlopende infecties op dit moment moeilijk in te schatten is.

De grootte en besmettelijkheid van de asymptomatische populatie is niet duidelijk. De WHO ging er in eerste instantie van uit dat een asymptomatische patiënt niet besmettelijk was, maar de eerste epidemiologische modellering studies wijzen op het tegendeel. Er is momenteel het vermoeden dat deze asymptomatische dragers wel degelijk een rol spelen in de verspreiding van het virus. Wat deze rol is, is op dit moment echter niet duidelijk. Hetzelfde geldt voor overdracht door patiënten die zich in een presymptomatische fase van de ziekte bevinden.

Vanaf wanneer is iemand besmettelijk en hoelang blijft iemand besmettelijk?

Dat is op dit moment niet geweten.

Een blijvend positieve PCR bij een herstelde of herstellende patiënt betekent niet dat de patiënt nog infectieus virus verspreid. Net zoals dat het geval is bij andere micro-organismen pikt deze PCR ook

het signaal op van dood virus. Om deze vraag op te lossen zouden studies moeten gebeuren obv viruskweken.

Hoe gebeurt SARS-CoV-2 testing in AZ Delta?

De enige test momenteel beschikbaar om COVID-19 te confirmeren is een real-time PCR.

De RT-PCR die AZ Delta gebruikt, spoort drie targetgenen van het SARS-CoV-2 op: Het E gen, het RdRP gen en het N gen.

Het E gen is een generiek gen voor het subgenus waar de twee humane SARS-coronavirussen toe behoren. Het RdRP gen en het N gen zijn specifieke targets voor het SARS-CoV-2. Aanvankelijk werden stalen enkel positief geantwoord indien de test positief was voor alle drie de targets. Ondertussen heeft de WHO zijn beleid aangepast en kan in landen met gekend circulerend virus besloten worden tot een positieve test als het staal positief test op één van deze targets. AZ Delta volgt deze richtlijn.

Kan iemand die hersteld is van COVID-19 opnieuw geïnfecteerd en ziek worden?

Dat is op dit moment niet geweten.

Overleeft het virus in de omgeving?

Het virus blijkt langere tijd stabiel te blijven buiten het lichaam. In aerosolvorm kan het virus minstens drie uur overleven. Stabiel (en dus infectieus) virus werd tot 72h na inoculatie nog teruggevonden op oppervlakten als plastic en roestvrij staal, op karton werd na 24h geen levend virus meer gevonden. Aerosol en omgevingsoppervlakten zullen dus allicht ook een rol spelen in de transmissie van het virus.

Wat zijn de kwetsbare patiëntengroepen?

De belangrijkste risicofactoren op een ernstig klinisch verloop of overlijden zijn:

- Patiënten boven de 60 jaar.
- Mannen.
- Patiënten met onderliggende aandoeningen zoals cardiovasculaire aandoeningen, chronische respiratoire aandoeningen, hypertensie, diabetes en kanker.

Hoe zit het met zwangere vrouwen en COVID-19?

Er is op dit moment weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar over de ernst van COVID-19 bij zwangeren. Het lijkt er op dat zwangere vrouwen een gelijkaardig klinisch verloop vertonen als niet-zwangere volwassen patiënten met COVID-19. Er is ook geen wetenschappelijke evidentie van ernstige complicaties bij pasgeborenen van moeders met een actieve COVID-19 pneumonie. Het virus kon voorlopig ook niet aangetoond worden in moedermelk.

Sluit een negatieve PCR test COVID-19 uit?

Nee.

Eén of meer negatieve resultaten sluiten de mogelijkheid van COVID-19 niet uit.

Verschillende factoren kunnen aanleiding geven tot een vals negatief resultaat:

- Slechte staalkwaliteit: slecht afgenomen stalen waarin amper patiëntenmateriaal aanwezig is.
- Staalafname die te vroeg of te laat in het ziekteproces gebeurde.

- Stalen die niet conform de laboratoriumvoorschriften bewaard of opgestuurd werden.
- Technische oorzaken inherent aan de testprocedure (PCR inhibitie, virusmutatie...)

Bij een negatief testresultaat op een nasofaryngeale wisser bij een patiënt met een sterk klinisch vermoeden op COVID-19, raadt de WHO aan om nieuwe stalen af te nemen, bij voorkeur ook ter hoogte van de lage luchtwegen (BAL).

Bronnen:

Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, Jung S-Mok, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19), *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

Ruiyun Li, Sen Pei, Bin Chen et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2), *Science*, 16 Mar 2020, doi: 10.1126/science.abb3221

World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.

Lauer SA et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10; [e-pub]. (<https://doi.org/10.7326/M20-0504>)

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020.

Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 (published online 12/03/2020). <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970-1.

Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

Van Doremalen N., Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *NEJM*, March 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973

Mizumoto Kenji, Kagaya Katsushi, Zarebski Alexander, Chowell Gerardo. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):pii=2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

The Lancet – Covid-19 resource centre (www.thelancet.com/coronavirus)

The New England Journal of Medicine – Coronavirus (Covid-19) collection of articles (www.nejm.org/coronavirus)

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 2 March 2020 – WHO website.

ECDC Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update, 12 March 2020.

www.who.int – COVID-19 updates

www.uptodate.com – coronavirus disease 2019 (COVID-19)

<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>

World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 [cited 2020 1 March]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-jointmission-on-covid-19-final-report.pdf>.

Ministry of Health LaW, , Japan. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation within and outside the country. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2020.

Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia [February 27, 2020]. Available from: https://www.iss.it/documents/20126/0/Infografica_09marzo.pdf/.

Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, et al. for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM, February 28, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032