

1. Covid-19: Misvattingen in de epidemiologie.

Proloog.

Op de lagere school vond mijn onderwijzer een keer dat ik strafwerk verdiende – waarvoor herinner ik me niet. Ik kreeg de opdracht om 2^{100} uit te rekenen. $2^{10} = 1024$, en ik had al snel door, dat de eenvoudigste manier om dit op te lossen was: $(2^{10})^2 \cdot (((2^{10})^2)^2)$. Dat is een getal van 31 cijfers, en ik deed er toch nog een paar dagen over. Een PC heeft dat inmiddels in een ogenblik uitgerekend, maar je hebt wel speciale programmatuur nodig, om al die cijfers exact weer te geven.

Ik heb dus al vroeg geleerd, wat exponentiële toename betekent. Trouwens, iedereen die bekend is met de legende van de [uitvinding van het schaakspel](#), weet dit ook. De uitvinder vroeg als beloning aan de koning om één graankorrel op het eerste, twee op het tweede, 4 op het derde veld, enzovoort te leggen. Het totaal is $2^{64} - 1$ graankorrels, genoeg om de wereldbevolking 200 jaar te voeden!

Maar ook voor mij is het lastig om “omgekeerd” te denken. Onlangs las ik in een krant het volgende probleem: In een vijver groeit een plant. Op de eerste dag heeft die één drijvend blad, en op elke volgende dag verdubbelt het aantal bladen. Na 24 dagen is de vijver helemaal bedekt. Wanneer was de vijver half bedekt? Als U onmiddellijk het juiste antwoord: de vorige dag hebt gegeven getuigt dat al van een aardig inzicht. Lastiger is het antwoord op de vraag: hoeveel van de vijver was bedekt na de 12^e dag? Dat is 0,0125%. En toen was er in de voorafgaande 11 dagen al exponentiële groei geweest!

Deze redenering komt van pas om te kunnen beoordelen of groepsimmunitet kan worden bereikt.

N.B. onderstaand stuk veronderstelt kennis van de methodologie van onderzoek, en bevat berekeningen met behulp van formules; het is daarom voor sommigen op onderdelen misschien moeilijker leesbaar dan de eerdere documenten.

Inleiding.

De epidemiologie van infectieziekten heeft twee benaderingen:

- Kwalitatief: hierin wordt onderzocht en beschreven hoe infecties ontstaan, langs welke besmettingsweg ze vanuit een bron verspreid worden, en hoe je die verspreiding kunt voorkomen.
- Kwantitatief: hierbij wordt de frequentieverdeling van de infecties in bepaalde populaties (vaak verdeeld naar leeftijd, geslacht of regio), gedurende bepaalde tijdvakken bepaald. De frequentieverdeling kan met wiskundig-statistische modellen verklaard worden, waardoor min of meer betrouwbare voorspellingen gedaan kunnen worden over het verloop ervan.

In het volgende ga ik uit van de kwantitatieve benadering. Ik begin met een korte behandeling van enkele begrippen en modellen. Vervolgend ga ik in op de toepassing ervan in verschillende situaties.

Basisbegrippen.

Wanneer zich in een populatie slechts enkele bronnen bevinden, wordt de verspreiding door toeval bepaald. Met behulp van [stochastische modellen](#) kunnen dan toch berekeningen worden uitgevoerd. Ik heb daar geen ervaring mee en laat deze buiten beschouwing.

Later, als de infectie zich min of meer gelijkmatig over de populatie heeft verspreid, kunnen berekeningen worden uitgevoerd op basis van reproductiecijfers:

Het [basaal reproductiegetal](#) of [besmettingsgetal](#) (R_0) van een [infectieziekte](#) is het gemiddeld aantal secundaire besmettingen dat veroorzaakt wordt door een primair geval in een bevolking zonder immuniteit en in afwezigheid van [profylactische](#) maatregelen, zoals bijvoorbeeld vaccinatie.

Het effectief reproductiegetal R_{eff} ligt lager omdat men er bijvoorbeeld rekening mee houdt dat een gedeelte van de bevolking immuun is. Als R_{eff} kleiner is dan 1 zal de infectie verdwijnen uit de populatie, maar als R_{eff} groter is dan 1 dan kan ze uitgroeien tot een epidemie. Als R_{eff} gelijk is aan 1 blijft het aantal besmette personen in theorie gelijk.

Als er wel profylactische maatregelen worden genomen, kan men eenvoudigweg spreken van het reproductiegetal R , eventueel op een bepaald tijdstip: R_t .

Om op basis van R voorspellingen te doen over het verloop van de epidemie moet men aannames doen over hoe deze waarde zich in de toekomst zal ontwikkelen. Vaak neemt men eenvoudigweg aan dat deze constant blijft. Maar men kan in principe rekening houden met de afname van de R_{eff} door het ontstaan van immuniteit.

Hiermee wordt rekening gehouden in de [katalytische modellen van Muench](#). Deze zijn oorspronkelijk ontwikkeld voor katalytische reacties in de chemie. Hierin wordt de infectiedruk (*infection rate*) gedefinieerd als het aantal (effectieve) besmettelijke contacten, die bij vatbare (niet-immune) personen tot een infectie aanleiding geven. Daarbij wordt er van uitgegaan, dat de infectiedruk gelijk blijft. Zij worden in het bijzonder toegepast in de sero-epidemiologie. Daarin wordt een seroconversie (van negatief naar positief) als (bewijs van) een infectie gerekend.

Als sera van een persoon levenslang positief blijven, ontstaat een curve, die aanvankelijk vrijwel exponentieel verloopt, maar geleidelijk vlakker wordt en asymptotisch tot 1 nadert (model 1). Er zijn varianten waarbij seroconversie van positief naar negatief optreedt, al (model 2) dan niet (model 3) met behoud van immuniteit. Mits de infectiedruk gelijk blijft, is de R_{eff} uit de formules voor de katalytische curven te berekenen, maar het voert te ver om daar hier op in te gaan.

[Mycoplasma pneumoniae \(Mp\)](#).

Mijn promotieonderzoek ¹ omvatte een sero-epidemiologisch onderzoek van 1437 sera van alle leeftijdsgroepen, die waren ingestuurd voor onderzoek op Toxoplasmose. Met behulp van een vierpunttitratie werden titers vastgesteld, die werden uitgedrukt in ELISA-eenheden (E.U.). Belangrijke delen qq van dit proefschrift zijn weergegeven in het onderdeel *Mycoplasma pneumoniae* van het Coronamodel.

In bijna alle leeftijdsgroepen werden, vaak zwak positieve waarden gevonden. Om te bepalen vanaf welke waarde sera als positief moesten worden beschouwd, het afkappunt, keek ik naar de frequentieverdeling van de E.U. waarden per leeftijdsgroep. Deze vertoonde in een aantal gevallen een bimodale verdeling. De eerste top beschouwde ik als negatief, de tweede als positief. Ten behoeve van het sero-epidemiologisch onderzoek streeft men naar een waarde, waarbij het aantal fout-positieven en fout-negatieven in evenwicht zijn.

¹ Griethuysen, AJA van: *Mycoplasma pneumoniae*, een zeldzame ziektekiem? Diagnostiek en seroepidemiologisch onderzoek van infectie met *Mycoplasma pneumoniae* door middel van enzyme immuno- assay (ELISA). Proefschrift (1981), Katholieke Universiteit Nijmegen.

Op grond van deze overwegingen bepaalde ik als grenswaarde voor de IgM-antilichamen van 0,87 E.U. en voor IgG antilichamen 1,4 E.U. Met behulp van deze waarden werd de relatieve frequentie van seropositieven per leeftijdsgroep bepaald. De resultaten hiervan, de daarbij berekende katalytische curven en de daarop gebaseerde theorie over de pathogenese van Mp infecties zullen worden besproken.

Ziekenhuisinfecties.

In een [artikel over ziekenhuisinfecties](#) vond ik gegevens, waarop het katalytische model (1) van toepassing bleek. In een "letter to the editor" qq (waarop de auteur, de Chavigny heeft gereageerd qq) is deze curve met een vereenvoudigde methode (lineaire regressie) berekend en weergegeven (met als bijzonderheid, dat een incubatietijd werd ingecalculeerd en berekend). Er waren 4 meetpunten, $r^2 = 0.9994$.

Uit deze toepassing blijkt, dat de katalytische modellen voor meer toepasbaar is dan alleen voor sero-epidemiologisch onderzoek over leeftijdsgroepen

Covid-19: Sero-epidemiologisch onderzoek van Sanquin.

In dit [onderzoek](#) werden sera van 7361 gezonde donoren van alle leeftijdsgroepen boven 18 jaar onderzocht in een ELISA voor het totaal van antilichamen tegen SARS-CoV-2. De reactiviteit werd bepaald in één verdunning. Er werd dus geen titer bepaald, maar o.a. uit het [bovenbeschreven onderzoek](#) blijkt er een goede, zij het niet lineaire correlatie te bestaan tussen de reactiviteit bij één verdunning ende titer.

Bij de door de fabrikant voorgeschreven afkapwaarde van 1 werden 230 sera (3,1%) positief bevonden. Van 218 donoren was eerder materiaal beschikbaar, hiervan waren er 30 (14%) al seropositief voor de uitbraak van Covid-19 (pro-reactief), die als seronegatief werden beschouwd, 188 (86%) vertoonden seroconversie, die als echt seropositief werden beschouwd, evenals 12 reactieve sera, zonder eerder materiaal. Hiermee waren 200/7361 (2,72%) seropositief. Omdat het hier gezonde donoren betreft, waarvan men mag aannemen dat zij geen ernstige ziekteverschijnselen hadden, die op COvid-19 wezen, ondersteunt dit onderzoek het vermoeden, dat een groot deel van de infecties waarschijnlijk zonder of met weinig symptomen verloopt.

Volgens de titel van het artikel is de conclusie, dat het bereiken van groepsimmunitet (*herd immunity*) geen basis is voor een exit-strategie. In het artikel zelf wordt dit genuanceerd: het is geen basis voor "short-term" exit strategie. In de proloog zagen we echter al, dat ook een zeer kleine waarde, dank zij de exponentiële groei in een redelijke tijd tot 100% dekking kan leiden. En zelfs in Groningen werd na ongeveer 2 maanden al >1% positief bevonden!

De dataset is een momentopname. Het aantal doorgemaakte infecties, en daarmee het aantal seropositieven, zal met de tijd toenemen. Een benaderend voorbeeld bieden de waarden van Zuid-Oost Noord-Brabant:

In de eerste helft van april werden daar > 9% seropositieven gevonden. Een aannemelijke ontwikkeling is, dat in de tweede helft van februari 1% en midden maart 3% van de populatie een infectie had doorgemaakt en dus seropositief was.

Een exponentiële groei met een drievoud per 3 weken! Als dit zich zou doorzetten, zou in de 2^e helft van mei 81% seropositief zijn; er zou dus op dat moment groepsimmunitet moeten zijn ontstaan.

Dat zal echter niet het geval zijn:

- De r_{eff} neemt af, waardoor de stijging in de tijd minder snel zal gaan.
- De infectiedruk, de overdracht door zeer besmettelijke patiënten (met respiratoire klachten) zal afnemen als gevolg van de drie essentiële maatregelen: verbod op evenementen, isolatie en 1,5 m afstand.
Hierdoor zal de overdracht voornamelijk nog plaats vinden door patiënten met milde klachten – die blijkens dit onderzoek in de meerderheid zijn. De infectiedruk die uitgaat van deze patiënten zal waarschijnlijk lager zijn. Toch kan het percentage (>1) in Groningen eigenlijk alleen ontstaan zijn, als gevolg van exponentiële groei van ook de lichte infecties, omdat in deze provincie het aantal ernstige infecties, die tot ziekenhuisopname leidden relatief klein was.
- In de zomer zal mogelijk minder overdracht van Corona virus plaats vinden.

Er lijkt dus zowel voor lichte, als voor zware infecties sprake zijn van exponentiële groei, die hoe dan ook op termijn “groepsimmunitet” zal doen ontstaan. In provincies met op dit moment een laag percentage seropositieven zal dit later het geval zijn.

De katalytische modellen kunnen ook toegepast worden op de herhaalde serologische onderzoeken, die Sanquin voornemens is te doen. Met behulp hiervan zullen al na enkele metingen voorspellingen over het bereiken van groepsimmunitet kunnen worden gedaan, die nauwkeuriger worden na meer herhalingen. Daarbij zullen zeker correcties moeten worden toegepast voor bv. seizoensinvloeden.

Het is op dit moment moeilijk te voorspellen hoe lang het gaat duren tot groepsimmunitet is bereikt. Zelf denk ik aan een termijn in de orde van grootte van een jaar. Als het lang gaat duren voor een vaccin gereed is, is groepsimmunitet nog steeds een reëel uitgangspunt voor een exit-strategie.

In het Sanquin onderzoek ontbreken de jongeren. Schoolkinderen worden weinig ziek, maar worden volgens het Coronamodel wel degelijk geïnfecteerd. Maar volgen die theorie maken zij vanaf het begin gericht antilichamen specifiek tegen het SARS-CoV-19 virus, waardoor zij weinig ziek worden, weinig besmettelijk zijn en weliswaar geen hoge titers bereiken, maar die antilichamen zijn wel zeer effectief en mogelijk levenslang beschermend tegen het betreffende type. Het is zeer gewenst, dat in sero-epidemiologisch onderzoek ook deze groep wordt betrokken.

Covid-19: De berekening van het reproductiegetal door het RIVM.

Het RIVM berekent de R op basis van het aantal ziekenhuisopnames ([NRC-next](#)):

“Het RIVM gaat ervan uit dat door de tijd heen hetzelfde percentage besmette personen in het ziekenhuis terecht komt. We weten dat wie klachten krijgt, ongeveer vier dagen eerder is aangestoken. In de data die het RIVM van de GGD 's krijgt, staat ook de eerste ziekte dag vermeld. Dan is de 'R' met een simpele rekensom te maken, legde RIVM-modelleur ⁽¹⁰⁾⁽²⁰⁾ ⁽¹⁰⁾⁽²⁰⁾ eerder al [aan NRC](#) uit: het aantal zieken dat op, zeg, 5 mei de eerste klachten kreeg, gedeeld door het aantal zieken dat op 1 mei voor het eerst ziek werd. De uitkomst is de 'R'. Alleen: 'R' begint een beetje onbetrouwbaar te worden. Sinds half maart „wiebelt“ het getal tussen de 0,7 en 1.”

Dat R onbetrouwbaar wordt ligt mogelijk aan het feit, dat ziekenhuisopnames en dus ook de onderliggende ernstige infecties zeldzamer worden. Mogelijk mag niet meer aangenomen worden, dat deze gelijkmatig verspreid zijn over de bevolking, en zouden [stochastische modellen](#) meer op hun plaats zijn.

Ik ben er van overtuigd, dat de genomen maatregelen, de “intelligente lockdown” er toe bijgedragen hebben, dat de R in de begintijd van de epidemie relatief laag (ongeveer 2) is gebleven (“*flatten the curve*”). Maar het effect van die maatregelen kan overschat zijn: pas tussen 13 en 23 maart (afhankelijk van de datum waarop het RIVM die waarde bepaalde, [NRC](#)), daalde de R onder de 1. Maar volgens de [studie in Michigan](#) daalt de activiteit van Coronavirussen gewoonlijk in maart, dus dat kan mogelijk ook een rol gespeeld hebben.

In eerdere documenten heb ik aangegeven, dat ernstige infecties waarschijnlijk hoofdzakelijk ontstaan als gevolg van contact met zeer besmettelijke personen. Het ligt voor de hand, dat personen zeer besmettelijk zijn, als ze luchtweginfecties hebben, en dus met spreken, maar vooral met hoesten en niesen veel virus verspreiden. Dat spreken, of zelfs een licht kuchje daarvoor voldoende moet zijn, blijkt uit het feit, dat nogal wat patiënten besmettelijk zijn voordat ze klachten ervaren. Alleen een deel van de patiënten zal in het ziekenhuis terecht komen. Het uitgangspunt voor de berekening van de R, dat dit percentage door de tijd heen hetzelfde blijft, is aannemelijk.

De vraag is, of dit ook nog geldt, als men dit zou willen betrekken op alle infecties met Covid-19, ook die zonder, of met weinig symptomen. Er zijn aanwijzing dat dit niet het geval is. Hiervoor heb ik de gegevens van Groningen en Limburg vergeleken, en in tabel 1 weergegeven. Er zijn in Limburg twintig keer zo veel patiënten opgenomen, terwijl er maar iets minder dan 10 keer zo veel seropositieven waren. Het verschil in sterftecijfer is nog groter. Dit duidt er op, dat de R voor de ernstig zieken niet evenredig is met de R voor de lichte en symptoomvrije infecties. (Het aantal seropositieven, en dus de verhouding, kan nog veranderen, als de percentages exact bekend zijn, beide zijn laag geschat.)

Men kan ernstige- en lichte infecties dus haast als twee verschillende ziektes beschouwen, ook al is er wel een samenhang. Ernstige infecties zullen bij oppervlakkige contacten nogal eens de bron van lichte infecties kunnen zijn. Immuniteit kan zowel door ernstige, als door lichte infecties bereikt worden. Alleen is niet zeker hoe lang die blijft bestaan, zeker in groepen die “geprimeerd” waren tegen andere Coronavirussen. Het is dus niet zeker of groepsimmuniteit in de toekomst, na langere tijd nog voldoende is om alle ernstige infecties te voorkomen, ook al zal de frequentie ongetwijfeld veel lager zijn dan in de afgelopen tijd.

Tabel 1. Verhouding tussen aantal inwoners, door GGD gemelde, in ziekenhuis opgenomen, en overleden Covid-19 patiënten (15 mei 2020), met de seroprevalentie cijfers uit het Sanquin-onderzoek (het seroprevalentie percentage, waarmee het aantal seropositieven is berekend is gebaseerd op de landkaart en is niet nauwkeurig).

	aantal				
	inwoners	door GGD gemeld	in ziekenhuis opgenomen	overleden	seropositief (Sanquin)
limburg	1115885	4474	1532	701	55794 5,0%
 groningen	583594	352	76	14	5836 1,0%
limb/gron	1,9	12,7	20,2	50,1	9,6 5,0

Consequenties voor het beleid.

Uit het voorgaande blijkt, dat het heel belangrijk is om ernstige infecties te voorkomen, omdat zij in een gemeenschap die geen maatregelen neemt exponentieel toenemen. Men zal dus maatregelen moeten nemen om de besmettingsweg voor juist deze infecties te onderbreken. Tegelijk is het zo, dat juist de lichte infecties bijdragen aan het ontstaan van groepsimmuniteit. Het kan dus contraproductief zijn om te proberen alle infecties door Covid-19 te voorkomen.