

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Nieuw van de markt? Coronavirusuitbraak in Wuhan

Bart L. Haagmans, Aura Timen en Marion P.G. Koopmans

### Samenvatting

China kampt met de uitbraak van een nieuw coronavirus die vooralsnog niet onder controle is. Wat is er precies aan de hand, wat weten we wel en wat niet, en hoe moet het verder? In dit artikel zetten we de huidige stand van zaken op een rij en bespreken we de internationale aanpak.

**China kampt met de uitbraak van een nieuw coronavirus die vooralsnog niet onder controle is. Wat is er precies aan de hand, wat weten we wel en wat niet, en hoe moet het verder? In dit artikel zetten we de huidige stand van zaken op een rij en bespreken we de internationale aanpak.**

De eerste melding van een mogelijk probleem werd op 30 december 2019 gedaan door de gemeentelijke gezondheidsautoriteiten van de stad Wuhan in de provincie Hubei in China.<sup>1</sup> Het rapport beschreef een opmerkelijk aantal, namelijk 27 gevallen met onverklaarbare pneumonie. Deze personen werkten op een vismarkt waar ook andere levende dieren werden verkocht. Zeven van deze personen werden opgenomen op de intensive care. De markt werd gesloten en keelwatten en bronchio-alveolair spoelsel van de ernstig zieke patiënten werden voor nader onderzoek naar een gespecialiseerd laboratorium gestuurd. Daar werd een virus gekweekt en genetisch gekarakteriseerd als passend in de familie coronavirussen, wat op 8 januari 2020 via ProMED wereldkundig werd gemaakt.<sup>2</sup> Serum dat na enige weken van patiënten was afgenomen bevatte antistoffen die het virus kunnen neutraliseren, in tegenstelling tot serum van gezonde controlegroepen, wat verder bewijs levert dat dit virus inderdaad de klachten veroorzaakt moet hebben. De genetische analyse van het virale genoom van 5 patiënten die snel internationaal werd gedeeld (op 12 januari 2020) leverde een aantal belangrijke aanwijzingen op. Ten eerste, dit virus is niet eerder bij mensen gedetecteerd; ten tweede, het is meer verwant aan het 'severe acute respiratory syndrome' (SARS)-coronavirus dan aan het 'middle east respiratory syndrome' (MERS)-coronavirus of aan de 4 coronavirussen die met name in de wintermaanden bij de mens luchtweginfecties veroorzaken, en ten derde, de moleculaire methoden die beschikbaar zijn om humane coronavirussen aan te tonen zijn niet geschikt voor diagnostiek van het nieuwe virus. Door het beschikbaar stellen van de sequentie was het mogelijk om tests te ontwikkelen voor diagnostiek van mogelijke infecties bij mensen uit het endemische gebied.<sup>3</sup> Voorbeelden uit het verleden zijn: SARS en MERS.

### Eerdere uitbraken

SARS en MERS worden veroorzaakt door zoönotische coronavirusinfecties, die tot uitbraken hebben geleid met ernstige respiratoire klachten met een 'case fatality rate' van ongeveer 10% bij SARS en rond de 30% bij MERS.<sup>4,5</sup> Het sterftepercentage bij beide infecties is hoger bij patiënten met een hogere leeftijd. Patiënten met een ernstig klinisch beeld door het MERS-coronavirus hebben vaker onderliggend lijden.<sup>6</sup> Beide virussen hadden een dierlijke oorsprong, maar de epidemiologie van de infecties verschilt: het SARS-virus werd vermoedelijk eenmalig geïntroduceerd door de verkoop en consumptie van civetkatten op een markt in China, waarna het virus zich door overdracht van mens-op-mens verder verspreidde. Verspreiding gebeurde met name door mensen met klachten, wat in ieder geval hielp bij de opsporing. Verspreiding in zorginstellingen heeft een grote bijdrage geleverd aan de uitbraak van SARS, evenals een specifiek incident waarbij door een technisch defect rioolwater werd verneveld, dat via luchtbehandelingssystemen in een aantal woontorens in Hong Kong werd binnengezogen.<sup>4</sup> Sommige patiënten met SARS fungeerden als zogenaamde 'super spreaders', die het virus overdroegen op een groot aantal contacten, waarna het virus via reizigers werd verspreid naar 29 landen.<sup>5,6</sup> In 2003 zijn in Nederland 72 patiënten met een verdenking op SARS getest; geen daarvan werd positief bevonden.<sup>7</sup>

De epidemiologie van MERS kenmerkt zich door regelmatige 'spillovers' van dromedarissen naar de mens, waarbij de uitbraken zich vooral in zorginstellingen voordeden. MERS is vastgesteld bij enkele tientallen internationale reizigers, van wie een klein percentage secundaire infecties had.<sup>8</sup> De uitzondering op die regel was een grote uitbraak in Korea, waar een zieke reiziger het virus binnenbracht in 5 ziekenhuizen, met als gevolg een uitbraak met 186 gevallen.<sup>9</sup> Ook in Nederland zijn in 2014 twee patiënten met MERS gediagnosticeerd. Zij werden geïsoleerd, en hun contacten werden opgespoord en gemonitord; geen van de 120

geïdentificeerde contacten is besmet geraakt.<sup>10</sup> Bij goed infectiepreventiebeleid blijft alleen zoönotische overdracht over. Dat gebeurt echter nog steeds met enige regelmaat.<sup>11</sup>

### Wat weten we van het nieuwe coronavirus?

Het nieuwe coronavirus (voorlopig 2019-nCoV genaamd) is genetisch het meest verwant aan het SARS-coronavirus, en maakt net als SARS ook gebruik van de ACE2-receptor. Deze komt onder andere op het alveolair epitheel voor, wat gezien wordt als de verklaring voor de predilectie van SARS voor replicatie in de lagereluchtweginfecties.<sup>2</sup> Dat betekent echter niet dat daarmee het gedrag van dit virus te voorspellen is. Sinds de eerste melding van de uitbraak in Wuhan eind december 2019, is het lastig gebleken verdere verspreiding in te dammen. Na een korte periode waarin de marktsluiting en actieve opsporing van contacten effectief leken, werden medio januari 2020 enkele gevallen van 2019-nCoV vastgesteld bij internationale reizigers naar Thailand, Japan en Korea, die niet op de vismarkt waren geweest. Door statistische modellering werd geschat dat het toen gerapporteerde aantal gevallen (namelijk 41) waarschijnlijk een forse onderschatting was van het werkelijke aantal.<sup>12</sup> Enkele dagen later werd plotseling een sterke toename van het aantal gevallen gemeld, vermoedelijk doordat de casusdefinitie werd verbreed van 'patiënten met pneumonie' tot 'patiënten met pneumonie en mildere klachten'. Ook nam de testcapaciteit toe door het breder beschikbaar komen van diagnostiek ontwikkeld door het centrale referentielaboratorium van het CDC van China. Sinds 21 januari 2020 is testen mogelijk in de provinciale CDC's, en sinds 22 januari 2020 neemt dagelijks het aantal nieuwe gevallen toe in steeds meer provincies. Inmiddels (2 februari 2020) is de infectie vastgesteld in alle provincies en administratieve regio's van China, en bij reizigers in een toenemend aantal landen. De initiële gevallen onder al die reizigers zijn vrijwel allemaal gerelateerd aan reizen van en naar Wuhan. De Chinese autoriteiten melden beperkte secundaire transmissies bij een grote groep contacten van patiënten met pneumonie, en bij de reizigers buiten China is beperkte secundaire transmissie gevonden, wat suggereert dat de besmettelijkheid relatief beperkt is. Er zijn wel in toenemende mate bewijzen voor clusters waarbij mens-op-mensoverdracht heeft plaatsgevonden, zowel binnen huishoudens als in ziekenhuizen. De eerste schattingen van de  $R_0$ -waarde laten alle een waarde van ruim hoger dan 1 zien, onafhankelijk van de gebruikte methode, maar de exacte wijze van verspreiding is nog onduidelijk (voor een uitleg van het begrip  $R_0$  zie referentie 13).<sup>12,13</sup> Hypothesen variëren van een groot 'seeding event' vanuit de zoönotische bron, met beperkte transmissie in de algemene bevolking maar een grote bijdrage van zogenoemde 'super spreading events', tot nieuwe rondes van transmissie vanuit de initiële zoönotische 'spillover'. Op 22 januari 2020 is China begonnen met grootschalige maatregelen om verdere verspreiding in te dammen, zoals een uitreisverbod dat geldt voor een toenemend aantal grote steden, het verbieden van grootschalige nieuwjaarsbijeenkomsten en een verbod op pakketreizen.

### Ziektebeeld

Symptomen als gevolg van een 2019-nCoV-infectie, zoals koorts, droge hoest en malaise, zijn niet-specifiek. Bij ongeveer 25% van de patiënten wordt pneumonie vastgesteld, hoewel niet vaststaat hoe deze diagnose is gesteld en het percentage waarschijnlijk daalt naarmate meer personen met mildere klachten worden onderzocht. De patiënten met pneumonie worden onderverdeeld in 'ernstig' als zij zuurstofbehoefstig zijn (circa 65% van de gevallen), 'kritiek' als ze beademing nodig hebben (circa 20%), of 'fataal' (circa 15% van de patiënten met pneumonie). Net als bij MERS en SARS lijkt de infectie met name in de lagere luchtwegen voor te komen, en in mindere mate in de bovenste luchtwegen en digestietractus.<sup>14,15</sup> De klinische presentatie is zonder aanvullende diagnostiek niet te onderscheiden van infecties met influenza en andere respiratoire virussen. Het percentage dodelijke gevallen lijkt rond de 3 te liggen, maar ook dit percentage kan gaan dalen als de omvang van de verspreiding beter kan worden vastgesteld.<sup>14,15</sup> Ter vergelijking: de 'case fatality rate' van de Spaanse griep was circa 2%, reden waarom deze uitbraak toch zorgvuldig wordt gemonitord.

### Van 'containment' naar mitigatie?

Met een geschatte  $R_0$ -waarde ruim boven 1 is het duidelijk dat de infectie zich verder kan verspreiden en pandemische proporties kan aannemen wanneer er geen effectieve maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten worden getroffen. Bij het schrijven van dit artikel wordt internationaal gefocust op containment, dat wil zeggen dat de bestrijdingsactiviteiten gericht zijn op het opsporen en isoleren van alle patiënten en het in kaart brengen van hun contacten. Deze worden op hun beurt gedurende 14 dagen gemonitord en indien symptomatisch bevonden, getest en geïsoleerd. Of deze strategie succesvol zal zijn, is zeer afhankelijk van de mate waarin China in staat zal zijn om de uitbraak bij de bron, de stad Wuhan, efficiënt te bestrijden. Indien (clusters van) patiënten 'onder de radar' van de gezondheidsautoriteiten blijven, is de kans op containment aanzienlijk kleiner; zij kunnen ongemerkt anderen besmetten en het virus verder meenemen naar gebieden buiten het epicentrum. Dit is de reden voor de verregaande (en in westerse landen ondenkbare) maatregelen die China in de aangedane gebieden treft. Tot op heden lijkt de containment-strategie

effectief buiten China, waar zeer beperkt secundaire transmissie vanuit een patiënt naar contacten is aangetoond. Vanwege de verspreiding van de infectie via reizigers en de voorbereiding die nodig is om dergelijke patiënten op te kunnen sporen heeft de WHO op 30 januari 2020 het paraatheidsniveau echter verhoogd.

Indien het 2019-nCoV zich, ondanks deze maatregelen, op een nog grotere schaal verder verspreidt binnen China en daarvandaan buiten China, zal de bestrijding veranderen van containment (stoppen) naar mitigatie (gevolgen beperken). Dit zal het geval zijn wanneer op verschillende plekken in de wereld ook bij minder intensief contact transmissie plaatsvindt, zoals bij influenza. De inspanningen zullen zich dan concentreren op het opnemen en behandelen van de patiënten met een ernstige infectie, en voor de iets verdere toekomst vaccinatie. Hoe groot de impact van een dergelijke epidemie zou zijn moet duidelijk worden naarmate meer inzicht ontstaat in de besmettelijkheid (en daarmee de snelheid van verspreiding bij een pandemie), en de ernst. Op dit moment wordt uitgegaan van de nu beschikbare gegevens die aangeven dat infectie bij het merendeel van de personen milde klachten geeft, maar een kans op complicaties heeft die vergelijkbaar is met de Spaanse griep. Ook al wordt rekening gehouden met het scenario dat deze getallen een overschatting zijn van de ernst van de infectie, is dat op dit moment niet met zekerheid te zeggen.

### Mogelijkheden voor specifieke behandeling?

Vanwege onzekerheid over de ernst en het verdere beloop wordt geïnventariseerd wat de mogelijkheden zijn voor behandeling, onder andere door te kijken naar onderzoek naar MERS, waar een combinatietherapie van lopinavir, ritonavir en interferon (IFN)-bèta momenteel wordt geëvalueerd in klinische trials in Saoedi-Arabië. Recente studies suggereren dat remdesivir (ook getest tegen het ebolavirus) een sterkere en betere antivirale activiteit heeft ten opzichte van lopinavir en ritonavir.<sup>16</sup> De antivirale werking van interferon is al bekend uit het SARS-tijdperk; in diermodellen is aangetoond dat IFN-alfa de replicatie en daardoor ook de longschade door SARS-infectie aanzienlijk remt.<sup>17</sup> SARS-CoV monoclonale antilichamen die al in het verleden zijn ontwikkeld zullen zeer waarschijnlijk niet effectief zijn tegen dit nieuwe virus, omdat het receptor-bindings-domein in het spike-eiwit van het nieuwe coronavirus behoorlijk verschilt van SARS-CoV. Bij de SARS-uitbraak in 2003 was het helaas niet mogelijk om te bepalen of behandelingen effectief waren, ondanks een uitgebreide literatuurrapportage over SARS-behandelingen.<sup>18</sup> Om dit nu wel mogelijk te maken zouden klinische studies daarom beter moeten worden opgezet. De effectiviteit van de combinatietherapie lopinavir, ritonavir en interferon (IFN)-bèta voor de behandeling van dit virus wordt momenteel in China onderzocht.

### Preventie door vaccinatie

Er zijn nog geen vaccins voor coronavirussen op de markt, maar wel kandidaat-vaccins voor SARS en MERS. Tijdens de SARS-uitbraak is een kandidaat-vaccin getest op veiligheid en immunogeniciteit bij de mens en 3 kandidaat-MERS-vaccins worden nog getest in fase 1-studies.<sup>19</sup> CEPI, de Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, heeft onlangs de start aangekondigd van onderzoek voor het ontwikkelen van vaccins tegen het nieuwe coronavirus.<sup>20</sup> CEPI is opgericht na de ebola-uitbraak in West-Afrika, met als doel vaccins te ontwikkelen voor een beperkte lijst met zeldzame hoogrisicoziekten, zoals ebola, MERS, SARS en lassakoorts. De programma's zullen gebruikmaken van platforms voor snelle respons die al door CEPI worden ondersteund. Het doel is om nCoV-2019-vaccinkandidaten zo snel mogelijk in klinische tests te brengen; men spreekt over een periode van 16 weken. De term 'platformtechnologie' verwijst in grote lijnen naar systemen die dezelfde basiscomponenten als een ruggengraat gebruiken, maar als dat nodig is kunnen worden aangepast voor gebruik tegen verschillende pathogenen door nieuwe genetische of eiwitsequenties in te voegen. Het nieuwe coronavirus is de eerste epidemie sinds CEPI in 2017 in Davos is opgericht, met de uitdrukkelijke bedoeling dat ze klaar moet zijn om snel en effectief op epidemieën te reageren, waar deze zich ook voordoen.

### Voorbereiding in Nederland

Op basis van de ervaringen met SARS en MERS, maar ook met de H1N1-pandemie in 2009 en ebola in 2014-2015, zijn er in Nederland richtlijnen en procedures opgesteld voor het opsporen, vervoeren, isoleren en opnemen van patiënten (met een verdenking) van een dergelijke infectie. Deze worden steeds geactualiseerd op basis van de kennis die over dit nieuwe virus beschikbaar komt. Ook is in Nederland het zogenoemde 'Platform Preparatie' opgericht, waarin vertegenwoordigers van (academische) ziekenhuizen, huisartsen, GGD'en, ambulancediensten, referentielaboratoria en het RIVM participeren. Deze hebben afspraken gemaakt over de samenwerking en communicatie ten tijde van een ziekte die de volksgezondheid bedreigt. Laboratoriumdiagnostiek is beschikbaar bij het RIVM en het Erasmus MC, en er is een diagnostiek algoritme opgesteld voor een verdachte patiënt. Het RIVM en Erasmus MC volgen de ontwikkelingen nauwgezet en hebben veelvuldig contact met de WHO en het European Centre for Disease prevention and Control. Op de 2019-nCov-pagina van het RIVM wordt de informatie permanent geactualiseerd en zijn antwoorden te vinden op de meest gestelde vragen (zie [www.rivm.nl/coronavirus/nieuw-coronavirus-in-China/vragen-antwoorden](http://www.rivm.nl/coronavirus/nieuw-coronavirus-in-China/vragen-antwoorden)).

Er zijn momenteel nog veel vragen, met name over de oorsprong van het virus en hoe deze uitbraak zich verder zal ontwikkelen. China heeft verregaande maatregelen getroffen om de verdere verspreiding in te dammen. Dit soort maatregelen (zoals het afsluiten van steden) kunnen alleen getroffen worden indien ze maatschappelijk worden aanvaard en zijn dus land- en contextspecifiek. De komende weken zullen duidelijk maken welke kant de uitbraak op gaat en of de genomen maatregelen effectief zijn.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D4847](https://ntvg.nl/D4847)
- Erasmus Medisch Centrum, afd. Viroscience, Rotterdam: dr. B.L. Haagmans, viroloog en prof.dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afd. Viroscience. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (tevens werkzaam: Athena Instituut, Vrije Universiteit, Amsterdam): prof.dr. A. Timen, hoofd van het Centrum Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI).
- Contact: M. Koopmans ([m.koopmans@erasmusmc.nl](mailto:m.koopmans@erasmusmc.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 3 februari 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4847

## Literatuur

1. [promedmail.org/promed-post/?id=20200102.6866757](https://promedmail.org/promed-post/?id=20200102.6866757) en andere meldingen op ProMED.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2>
3. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-88.
4. Leung GM, Hedley AJ, Ho L-M, et al. The epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 Patients. *Ann Intern Med.* 2004;141:662-73.
5. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Yi B, Gao G. MERS, SARS and Ebola: the role of super-spreaders in infectious diseases. *Cell Host Microbe.* 2015;18:398-401.
6. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130-7.
7. Timen A, van Doornum GJJ, Schutten M, et al. Public health implications of using various case definitions in the Netherlands during the worldwide SARS outbreak. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(12):1214-20.
8. Poletto C, Boelle P-Y, Colizza V. Risk of MERS importation and onward transmission: a systematic review and analysis of cases reported to WHO. *BMC Infect Dis* 2016;16:448.
9. Kim KH, Tandil TE, Choi JW, Moon JM, Kim MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect.* 2017 Feb;95(2):207-13.
10. Mollers M, Jonges M, Pas SD, et al. Follow-up of contacts of Middle East respiratory syndrome coronavirus-infected returning travelers, the Netherlands, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015 Sep;21(9):1667-9.
11. De Sousa R, Reusken C, Koopmans M. MERS coronavirus: data gaps for laboratory preparedness. *J Clin Virol.* 2014 Jan;59(1):4-11.
12. Imai N, Dorigatti I, Cori A, Riley S, Ferguson NM. Estimating the potential total number of novel coronavirus cases in Wuhan City, China. First report. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/2019-nCoV-outbreak-report-17-01-2020.pdf>.
13. Heesterbeek H. Het modelleren van besmettelijke ziekten in gestructureerde populaties. *Bulletin Infectieziekten.* 1993;4(2):21-8.
14. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Jan 24. pii: S0140-6736(20)30154-9.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Jan 24. pii: S0140-6736(20)30183-5.
16. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222.
17. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004 Mar;10(3):290-3.
18. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
19. Martin JE, Louder MK, Holman LA, et al; VRC 301 Study Team. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine.* 2008 Nov 25;26(50):6338-43.
20. [cepi.net/news\\_cepi/cepi-to-fund-three-programmes-to-develop-vaccines-against-the-novel-coronavirus-ncov-2019/](https://cepi.net/news_cepi/cepi-to-fund-three-programmes-to-develop-vaccines-against-the-novel-coronavirus-ncov-2019/).