



Medizin und Wissenschaft für Verhältnismässigkeit
Médecine et science pour l'application de mesures proportionnées
Medicina e scienza per l'applicazione di misure proporzionate

Studie zur Virusmenge und Infektiosität bei SARS-Cov-2 positiv Getesteten

Originalarbeit

Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course

Jones, Drosten et al., May 2021, Science online preprint, DOI: 10.1126/science.abi5273

<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/05/24/science.abi5273>

Was wurde untersucht?

Es wurden in dieser Studien 25 381 positiv auf SARS-Cov-2 getestete Personen untersucht, bezüglich ihrer Virusmenge in der Probe und der Ansteckungsfähigkeit der Probe, entsprechend der Wahrscheinlichkeit, dass man aus der Probe vermehrungsfähige Viren in der Zellkultur anzüchten kann. Es wurden beide Werte zum Testzeitpunkt und (wenn verfügbar) auch über die Zeit bestimmt. Dabei wurden Gruppen gebildet: Patienten im Spital: 9519 (37.5%), prä-, a- und mild symptomatische Personen = PAMS: 6110 (24.1%) sowie Andere 9752 (38.4%), bei denen es keine näheren Angaben gab. 1025 Kinder und Jugendliche (<20J.) waren dabei.

Hauptaussagen in eigener Interpretation

Hier möchten wir zuerst die aus unserer Sicht wesentlichen Ergebnisse der Studie vorwegnehmen und unsere Interpretation dazu schildern.

- Nur 8.8% erreichten eine Virusmenge in Nase/Rachen, die relevant ansteckend war. Bedeutet 91.2% der positiv getesteten waren im Nasen/Rachensekret nicht mehr ansteckend! Zwei Erklärung lassen sich dafür finden:
 - 1. 91.2% waren immun und der Virus sich nur noch gering oder gar nicht mehr vermehren konnte. Dafür spricht auch das Ergebnis einer anderen Studie, bei der 70% aller Index-Fälle keine sekundären Fälle hatten. Also diese waren positiv, konnten aber niemanden damit anstecken (1,2).
 - 2. Die Infektion findet zur überwiegenden Mehrheit gar nicht im Rachen, sondern woanders statt. Dies wird dadurch bestärkt, dass unter den 91.2% auch viele Patienten im Spital mit schwerem Infekt waren. Dazu passt, dass zumindest in Deutschland viele Patienten im Spital nur ein Verdachtsfall auf Covid-19 sind, da der Abstrich in Nase/Rachen sogar überhaupt nicht positiv ausfällt (3).



Medizin und Wissenschaft für Verhältnismässigkeit
Médecine et science pour l'application de mesures proportionnées
Medicina e scienza per l'applicazione di misure proporzionate

- Kinder < 5 Jahren haben zum grössten Teil eine sehr niedrigere Virusmenge (Maximalwert um 20% geringer) sowie eine um 12% geringere Anzuchtwahrscheinlichkeit in der Zellkultur (=weniger ansteckend) als Erwachsene.

(1) Laxminarayan et al., *Science* 370, 691–697 (2020).

(2) Adam et al., *Nat. Med.* 26, 1714–1719 (2020).

(3) <https://www.initiative-qualitaetsmedizin.de/effekte-der-sars-cov-2-pandemie-auf-die-stationaere-versorgung-im-ersten-halbjahr-2020>

Ergebnisse der Studie

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie im Detail erläutert:

Virusmenge

- Die Virusmenge variiert stark und liegt aber bei 30-60% der positiv Getesteten bei 10^6 oder tiefer.
- Die Virusmenge ist sehr wohl geringer bei < 20 Jährigen und nochmals kleiner bei Kindern < 5 Jahren. Sie ist aber auch geringer bei Senioren.
- Patienten im Spital haben eine geringere Virusmenge im Rachen !? Die Autoren führen das auf spätere Testzeitpunkte bei Spitalpatienten zurück.
- Die Virusmenge der britischen SARs-CoV-2-Variante B.1.1.7 liegt im Mittel 10x höher

Anzüchtbarkeit in der Zellkultur

- Eine Vermehrung/Anzüchtbarkeit in dieser Studie wurde definiert durch einen 10 fachen Anstieg in der Virusmenge in der Kultur via PCR sowie einen Zellschaden bei den verwendeten Caco-2-Zellen. Dies wird biologisch gesehen recht schnell erreicht sein, weshalb die Infektiosität aufgrund solcher „positiver“ Zellkulturen überschätzt werden kann.
- Bei Kinder 0-5J. Ist die Wahrscheinlichkeit einer Virusanzucht in der Zellkultur um 12% geringer
- Eine Virusmenge um 10^9 oder höher entspricht einer Anzuchtwahrscheinlichkeit in der Zellkultur von 92-100%. Das war aber nur bei 8.8% der positiv Getesteten der Fall !!!
- Die Anzuchtwahrscheinlichkeit von der Variante B.1.1.7 lag um 19% höher.



Medizin und Wissenschaft für Verhältnismässigkeit
Médecine et science pour l'application de mesures proportionnées
Medicina e scienza per l'applicazione di misure proporzionate

Virusmenge und Anzuchtbarkeit über die Zeit

- 80% der Patienten mit 3 oder mehr PCR Tests waren Patienten im Spital. Das heisst der zeitliche Vergleich bei ambulanten Patienten ist nur bedingt repräsentativ.
- In der Mehrheit der Personen lagen die Testzeitpunkte zeitlich nach dem Höhepunkt der Virusmenge (Peak), im Mittel 5 Tage. Das heisst, das hier in der Studie die Aussagen zum Verlauf der Infektion auf einer Schätzung beruhen.
- Im Mittel vergingen 4 Tage bis zur maximalen Virusmenge, diese lag dann im Mittel bei 10^8 , bei Kindern bei ca. 10^7 (Abbildung 5 A/C der Studie)
- Bis zur maximalen Anzuchtbarkeit (=Ansteckungsfähigkeit) vergingen im Mittel 2 Tage, sie lag dann im Mittel bei 74%. Nach 5 Tagen fiel sie auf 50% und nach 10 Tage auf 29%.
- Bei Kindern lag die Anzuchtbarkeit maximal bei 54% (20% geringer ansteckend!).
- Bei der Gruppe PAMS schwankt die maximale Virusmenge dtl. mehr als bei den Patienten im Spital.

Kritik der Interpretation der Autoren

Es folgen nun Zitate aus der Interpretation der Daten durch die Studienautoren mit jeweils kritischer Anmerkung.

"10% and 15% of index cases, respectively, may be responsible for 80% of transmission. "

- D.h. nur 10-15% aller Fälle (in der Studie selbst sogar nur 8.8%) sind echte Infizierte, die auch den Virus übertragen, was bemerkenswert ist. Was ist denn dann der Rest = 91.2%? Siehe dazu Hauptaussagen weiter oben. Wie viele dieser 8.8% waren denn nun a- oder präsymptomatisch? Wahrscheinlich niemand, daher haben sie diese auch mit symptomatischen Personen als Gruppe PAMS gemischt.

"...our estimate that infectiousness peaks 1-3 days before onset of symptoms (if any)."

"...together with our estimated slope of viral load decline also suggests peak viral load occurs 1-3 days before symptom onset."

- Hier vermuten sie nur wieder etwas aufgrund ihrer Modelle/Schätzungen zum Verlauf der Virusmenge und Anzuchtbarkeit. Die Gruppen der a- und präsymptomatischen Personen wurde ja gar nicht separat untersucht. Sie sollten doch wissen wie viele ihrer Tests eine hohe Virusmenge oder Anzuchtbarkeit zu Symptombeginn hatten? Warum also wieder nur abschätzen?



Medizin und Wissenschaft für Verhältnismässigkeit
Médecine et science pour l'application de mesures proportionnées
Medicina e scienza per l'applicazione di misure proporzionate

"...despite many decades of close study of influenza virus, the relationship between viral load and transmission is unclear"

→ Dann benötigen wir wohl auch noch Jahre um es für Sars-Cov-2 zu wissen!

"Age-specific behavioral differences do however make a large contribution to the established higher shedding of children compared to adults in influenza. This should be an important consideration for SARS-CoV-2, as shown by studies indicating higher transmission between children of similar ages and high transmission heterogeneity"

→ Das Verhalten der Kinder ist also schlimmer für die Übertragungsraten als die Biologie des Virus. Voraussetzung für solch eine Aussage ist, dass es bei Kindern eine relevante a- und präsymptomatische Übertragung überhaupt gibt. Um das zu belegen, müsste zunächst in der Gruppe der a- und präsymptomatischen positiv Getesteten ein relevanter Anteil mit hoher Anzuchtwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

„The differences we observe in first-positive RT-PCR viral load between groups based on age are minor, as in other studies and the viral loads in question, in the range of 5.9 to 6.6, are in a region of the viral load / culture probability association where changes in viral load have relatively little impact on estimated culture probability. Comparisons between adult viral loads and those of children and the relative infectious risks they pose are difficult due to the likely influence of non-viral factors. Nasopharyngeal swab samples, which often carry higher viral loads, are rarely taken from young children due to pain and lack of cooperation, and the sample volume carried by smaller pediatric swab devices is lower than in larger swabs used for adults. Infections in mildly-symptomatic children may be initially missed and only detected later), resulting in lower first-positive viral loads. Our results of similar viral load trajectories for children and adults, and the numeric range of the viral load values in question suggest that viral load differences between children and adults are too small to alone produce large differences in infectiousness. The relative impact on transmission of general age-related physiological differences, such as different innate immune responses, may be small as compared to the impact of large differences in frequency of close contacts and transmission opportunities. „

→ Alles Vermutungen. Sie gehen gar nicht ein auf die Häufigkeit asymptomatischer Infekte bei Kindern und deren Infektiosität. Sie glauben die sehr niedrige Virusmenge um 10^6 stellt überhaupt irgendeine Übertragungsgefahr dar. Relevant für all diese Aussagen, wäre es zu wissen, wie hoch der Anteil Kinder ist an den o.g. 8.8% mit wirklich hoher Virusmenge und Anzuchtbarkeit in der Zellkultur.

"A major ongoing challenge is to connect what we learn about estimated infectiousness from these clinical parameters to highly context-dependent in vivo transmission. "



Medizin und Wissenschaft für Verhältnismässigkeit
Médecine et science pour l'application de mesures proportionnées
Medicina e scienza per l'applicazione di misure proporzionate

→ Das ist richtig, es ist noch zu früh die Anzüchtbarkeit in der Zellkultur und die Virusmenge auf eine Mensch zu Mensch Übertragung zu korrelieren. Aber sicher ist jetzt schon: Wenn direkter Kontakt mit dem Rachensekret schon nicht ansteckend ist, dann sind es Bruchteile dieses Sekrets verpackt in Tröpfchen, die sich beliebig im Raum verteilen noch wesentlich weniger.

"Based on our estimates of infectiousness of PAMS subjects and the higher viral load found in subjects infected with the B.1.1.7 variant, we can safely assume that non-pharmaceutical interventions such as social distancing and mask wearing have been key in preventing many additional outbreaks. Such measures should be employed in all social settings and across all age groups, wherever the virus is present."

→ Hier zeigt sich das eigentliche Ziel der Studie: Die Massnahmenpolitik wissenschaftlich zu fundieren. Dies haben sie aber eigentlich durch das Weglassen eine prä- und asymptomatischen Gruppe eben umgangen, wahrscheinlich bewusst. Eigentlich sprechen die Ergebnisse mit den häufig wenig infektiösen Rachenabstrichen für eine geringe Ansteckungsfähigkeit der meisten positiv Getesteten und damit für einen geringen Nutzen der Massnahmen.

ALETHEIA – Wissenschaftsgruppe

14. Juli 2021