



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Incubation and latency time estimation for SARS-CoV-2

Arntzen, V.H.

Citation

Arntzen, V. H. (2024, October 16). *Incubation and latency time estimation for SARS-CoV-2*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4098069>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4098069>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

De incubatietijd (infectie tot de start van symptomen) en latente periode (infectie tot start-van-infectieusheid) zijn cruciale informatie voor controle maatregelen aan het begin van een infectieziektenuitbraak. Een voorbeeld is de duur van quarantaine van potentieel geïnfecteerde individuen, een controle maatregel die geregeld is opgelegd sinds SARS-CoV-2 in 2020 de kop opstak. Dit proefschrift is geïnspireerd door de Vietnamese context in die tijd. Met een beperkte capaciteit van de *intensive care* en een uitgestrekte grens met China streefde Vietnam er in eerste instantie naar om alle verspreiding van SARS-CoV-2 te voorkomen. Door de overheid aangewezen quarantaine faciliteiten waar individuen herhaaldelijk getest werden op aanwezigheid van de infectie verschaften een unieke dataset.

Wat betreft de tijd van infectie is meestal slechts de periode van blootstelling bekend, dat wil zeggen het interval van het eerst tot het laatst mogelijke moment van infectie. Daarom is het beginpunt van observaties van de incubatietijd *interval gecensureerd*. Normaalgesproken wordt er aangenomen dat (i) het risico op infectie binnen de blootstellingsperiode constant is en dat (ii) de incubatietijd een *gamma*, *lognormaal* of *Weibull* verdeeld is (denk hierbij aan drie verschillende bakvormen voor een cakebeslag). In het begin van een uitbraak groeit het dagelijkse aantal nieuwe ziektegevallen echter exponentieel en daarbij komt dat we weten dat de incubatietijdverdeling van corona virussen een lange rechterstaart heeft. Daarom zijn (i) en (ii) niet erg realistisch. In Hoofdstuk 2 onderzochten we dit door oefendata te genereren. We zagen dat een model wat meer flexibiliteit toestaat in the vorm van de verdeling, een betere pasvorm heeft in diens staart. Bij het schatten van de latente periode van SARS-CoV-2 met data uit Vietnam namen we aan dat het risico op infectie toenam tijdens de blootstellingsperiode (Hoofdstuk 4).

Contactonderzoek poogt ziektegevallen vlak na het moment van infectie te notificeren om verdere verspreiding te voorkomen. Blootstellingsgegevens worden retrospectief verkregen door interviews met genotificeerde ziektegevallen. Schattingen van de incubatietijd worden gewoonlijk gebaseerd op dergelijke gegevens die zijn verkregen tijdens

contactonderzoek. Individuen kunnen zich blootstellingen verschillend herinneren: tijdens het interview herinneren geïnfecteerden zich blootstelling preciezer wanneer deze recent plaatsvond dan langer geleden. Om vertekening van de schatting door de ongedigtheid van aanname (i) zoveel mogelijk te beperken, analyseert men geregeld alleen de observaties met een duidelijk gedefinieerde blootstellingsperiode. Wanneer individuen zich blootstelling verschillend herinneren zoals eerder beschreven, wordt de incubatietijd onderschat. In Hoofdstuk 3 bespreken we dit en nog een ander fenomeen waar overheen gekeken is in de eerste schattingen van de incubatietijdverdeling van SARS-CoV-2.

De lengte van de quarantaineperiode voor SARS-CoV-2 werd normaliter gebaseerd op onder andere schattingen van de incubatietijd, terwijl twee van de vijf geïnfecteerden nooit symptomen zal ontwikkelen. De latente periode zou logischerwijs veel informatiever zijn voor deze keuze, maar schattingen daarvan zijn helaas schaars om twee redenen: de benodigde data is vrijwel nooit beschikbaar en het schatten wordt verder bemoeilijkt doordat de start-van-infectieusheid niet exact kan worden waargenomen. Gebruikmakende van de aanwezigheid van RNA als maatstaf voor infectieusheid, is infectieusheid naar alle waarschijnlijkheid begonnen na de laatste negatieve en voor de eerste positieve test voor SARS-CoV-2. Observaties van de latente periode bestaan dus uit twee perioden rond het start- en eindpunt, waardoor we geen gebruik kunnen maken van gangbare methoden. We ontwikkelden een R software pakket (`doublIn`) wat geschikt is voor dit type observaties. Met unieke data uit Vietnam, en realistische aannames voor ons model, schatten we de latente periode voor de SARS-CoV-2 Delta variant voor ongevaccineerde, niet-immune individuen uit Vietnam in 2021 (Hoofdstuk 4).

De incubatietijd en de latente periode zijn zogenoemde *time-to-event* data, het type data wat bestudeerd wordt in het overlevingsanalyse veld binnen de statistiek. Een ander voorbeeld is de leeftijd waarop een vrouw borstkanker ontwikkelt. Begrip van het risico geassocieerd met genetische varianten als BRCA1/2 is cruciale informatie voor beslissingen over voorzorgsmaatregelen, zoals het preventief chirurgisch verwijderen van de borst. Schattingen zijn gewoonlijk gebaseerd op gegevens afkomstig van hoog-risico families met meerdere familieleden met de aandoening. Daarom is er maatwerk nodig om schattingen te verkrijgen die eveneens van toepassing zijn op individuen uit laag-risico families. In Hoofdstuk 5 veralgemeniseerden we de aanpak die op dit moment geldt als de gouden standaard. Onze software is openbaar beschikbaar voor onderzoekers die

werken aan vergelijkbare schattingsproblemen (R package `wcox`).