

Samenvatting van rapportage:

Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2 ; overwegingen voor gebruik.

5 mei 2020.

Taskforce serologie- Landelijke coördinatie testcapaciteit

Aanleiding

In reactie op de groeiende behoefte naar wereldwijde testcapaciteit tijdens de SARS-CoV-2 pandemie, wordt een toenemend aantal zogenaamde point-of-care antilichaam testen (POCT) aangeboden. Deze worden gebruikt om zowel binnen als buiten een laboratorium setting via een snelle bepaling (10 - 30 minuten), de aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 te onderzoeken. Op 4 mei 2020 is het aanbod op de internationale markt groot: 166 verschillende antilichaam POCT zijn beschikbaar (www.finddx.org). Het is noodzakelijk om in dit almaar groeiende aanbod van POCT beslissingen te nemen met betrekking tot de klinische en/of public health inzetbaarheid van deze testen waarbij de mate van betrouwbaarheid van de testen een doorslaggevende rol zal hebben.

Rapportage

In bijgevoegde rapportage worden de overwegingen en randvoorwaarden bij de inzet van POCT voor SARS-CoV-2 antilichaam detectie in klinische en public health context beschreven alsmede de eerste validatie data die in Nederlandse laboratoria gegenereerd zijn.

Criteria waaraan antilichaam testen moeten voldoen verschillen afhankelijk van de toepassing van de test. In deze eerste screening van POC antilichaam testen zijn de volgende situaties voor gebruik en bijbehorende criteria gehanteerd (expert opinion taskforce serologie) om een test als kansrijk te beoordelen:

- Voor individuele patiënten diagnostiek: IgG en IgM antilichamen: beide *apart* een specificiteit >98% en sensitiviteit >95% vanaf 10 dagen¹ na ontstaan klachten.
- Wanneer door (inter)nationaal onderzoek beter inzichtelijk is geworden hoe aanwezigheid van antistoffen een indicatie kan zijn voor aanwezigheid van beschermende immuniteit tegen herinfectie (en mogelijk een verminderde besmettelijkheid) kan het testen of mensen in specifieke (sub)populaties, bijvoorbeeld zorgmedewerkers en mantelzorgers, een SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt zinvol zijn. Bijvoorbeeld met als mogelijk doel aanpassen zekere controle maatregelen: Alleen IgG: specificiteit >98%, sensitiviteit >85% vanaf 10 dagen¹ na ontstaan klachten.
- Epidemiologische sero prevalentie studies: Alleen IgG: specificiteit >98%, sensitiviteit >95%

De toepasbaarheid van deze criteria zal per specifieke situatie afgewogen moeten worden door de lokale experts.

Momenteel zijn er in Nederland voor zover bekend 23 verschillende POCT voor detectie van SARS-CoV-2 antilichamen in verschillende fasen van validatie en evaluatie (status 5 mei 2020). In deze rapportage wordt

¹ Uit internationale overleggen, o.a. in de WHO labtechnische werkgroep, komt steeds meer naar voren dat pas 4 weken na start symptomen met de hoogste zekerheid op basis van serologie gesteld kan worden of iemand een infectie heeft doorgemaakt. Dit is een levend document en aanpassingen worden voorzien naarmate data omtrent de kinetiek van immunologische responses in verschillende populaties robuuster wordt.

een overzicht gegeven van de validatie resultaten voor 16 verschillende POCT gegenereerd door 14 verschillende laboratoria. Hierbij dient opgemerkt te worden dat vanwege de beperkte beschikbaarheid van testen alle bevindingen *voorlopig* zijn. *De monsteraantallen zijn te klein voor definitieve conclusies met betrekking tot het gebruik van de meest veel belovende testen.*

Op dit moment kan op basis van de beperkte validatie in deze rapportage voorlopig geconcludeerd worden dat:

1. De betrouwbaarheid van de verschillende POCT voor antilichaamdetectie enorm varieert.
2. Er geen enkele POCT geschikt bevonden is voor diagnostiek en epidemiologische seroprevalentie studies t.b.v. populaties met milde klachten en/of asymptomatische infecties omdat de sensitiviteit van IgG bij allen <80% was bij afnames > 10 dagen na de eerste ziektedag.
3. POCT geen toegevoegde waarde lijkt te hebben voor gebruik in huisartsen praktijken, waar patiënten met matige klachten gezien worden.
4. Sommige POCT mogelijk wel geschikt zijn voor diagnostiek bij patiënten die een zeer ernstige infectie hebben doorgemaakt wanneer monsternamen plaatsvindt na minimaal 10 dagen na de 1^e ziektedag.
5. Voor de testen die mogelijk geschikt zijn bevonden onder 4) nog onderzocht moet worden of ze geschikt zijn voor ernstig zieke patiënten in een thuissituatie of verzorgingstehuis waarbij op andere gronden besloten wordt om de patiënt niet op te nemen in het ziekenhuis.

Overwegingen

Overwegingen bij het zinvol inzetten van POCT voor SARS-CoV-2 antilichaam detectie:

1. *Individuele patiënten diagnostiek.* De toegevoegde waarde van POC serologische sneltesten wordt als beperkt gezien. De relevantie en toegevoegde waarde ten opzichte van andere diagnostiek is onduidelijk, indien het een groep ernstig zieken betreft die opgenomen is in het ziekenhuis en meestal al op basis van een PCR-test gediagnosticeerd wordt. Voor patiënten met een negatieve SARS-CoV-2 PCR en blijvende sterke verdenking op COVID-19 kan een antilichaambepaling na >10 dagen van toegevoegde waarde zijn mits de sensitiviteit van de gebruikte test hoog is. In dit geval hebben andere typen testen (b.v. ELISA) met hogere betrouwbaarheid voor IgG en IgM bepalingen de voorkeur boven sneltesten.
2. *Vaststellen doormaken infectie bij specifieke groepen ten behoeve van maatregelen in relatie tot mogelijke immuniteit.* Het inzetten van sneltesten/serologie voor deze doeleinden zou kunnen leiden tot een onterechte veronderstelling van bescherming bij individuen. Voor deze toepassing is een hoge specificiteit en sensitiviteit nodig, bij deze testen is deze echter mogelijk niet hoog genoeg bij personen met milde klachten. De aangetoonde IgG moet correleren met aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Het doorgemaakt hebben van een infectie zou eventueel kunnen duiden op aanwezigheid van beschermende immuniteit. De mate en duur van deze immuniteit is nog niet bekend. In analogie aan andere respiratoire coronavirussen is de verwachting dat dit beperkt is en dat re-infecties inclusief besmettelijkheid kunnen optreden.
3. *Sero-prevalentie-risico-factor studies* Sneltesten zijn hier niet geschikt voor. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van high-throughput testen van grote aantallen monsters waarbij er een hoge specificiteit en sensitiviteit vereist is voor een zo betrouwbaar mogelijke inschatting van prevalenties en daarmee correlatie aan risico-factoren. De onderzochte (lateral flow) sneltesten zijn hier niet geschikt voor (geen high-throughput).

4. *Kennisgaten*: voor een optimale besluitvorming rond zinvol inzetten van serologische diagnostiek inclusief sneltesten is meer diepgaande kennis over de immuunresponses (o.a. kinetiek, aard) bij SARS-COV-2 infecties bij verschillende populaties nodig. Voor het beantwoorden van deze vragen is onderzoek nodig dat naar verwachting enige tijd in beslag gaat nemen.
5. *Eenvoud testen*: De ogenschijnlijke eenvoud van het uitvoeren van sneltesten creëert de mogelijkheid om gebruikt te worden buiten het kader van een kwaliteitscontrole op uitvoer en interpretatie met alle risico's van dien.

Internationale context

De Wereldgezondheidsorganisatie publiceerde op 8 April 2020 een technisch richtlijn waarin werd aangegeven dat POC antilichaam testen niet inzetbaar zijn tenzij ze uitgebreid gevalideerd zijn in de juiste context (specifieke populaties in combinatie met specifieke vraagstellingen). Daarom wordt geadviseerd ze niet voor klinische toepassingen te gebruiken maar alleen voor research doeleinden. De WHO waarschuwt dat gebruik van onbetrouwbare sneltesten de mitigatie en controle van de SARS-CoV-2 pandemie kan belemmeren. De European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) heeft gewaarschuwd dat er POCT met CE-markering op de markt zijn met valse documentatie, incomplete technische validatie en niet onderbouwde prestatie claims.

Met dank aan de laboratoria die data gedeeld hebben:

Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Centrum voor Infectieziekteonderzoek Diagnostiek en laboratorium surveillance, RIVM, Bilthoven
COMICRO, Hoorn

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

Laboratorium Medische Microbiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Streeklab Haarlem, Haarlem

Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo

Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Stichting Sint Franciscus Vlietland Groep, Rotterdam

Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Saltro, Utrecht

Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam

Taskforce serologie

Chantal Reusken, RIVM - Centrum IDS, coördinator

Jean-Luc Murk, ElisabethTweesteden Ziekenhuis

Maaïke van den Beld, RIVM - Centrum IDS

Johan Reimerink, RIVM - Centrum IDS

Jan Kluytmans, Amphia Ziekenhuis, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Julius Center UMCU

Marjolijn Wegdam, Stichting PAMM

Hans Zaaijer, Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam UMC

Inge van Loo, Maastricht UMC+

Corine Geurts van Kessel, Viroscience Erasmus MC

Marion Koopmans, Viroscience Erasmus MC