



Ministerie van Volksgezondheid,
Wetenschappen
en Milieubeheer
Rijksinstituut voor
Volksgezondheid
en Milieubeheer



Serologie en Covid-19

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Met dank aan vele
medewerkers IDS en het
internet

Titel | Date_Text



U Twente
Faculty of Engineering Technology
Department of Mechanical Engineering
Mechanical Engineering



Inhoud

1. Enkele begrippen
2. Methoden
3. Conclusies

Titel | Date_Text



Algemene begrippen

- **Serologie** : aantonen van antistoffen gericht tegen een antigeen
 - Verschillende immunoglobulinen (Ig) : IgG, IgM, IgA
 - Serologische point of care test (POCT): meestal een snelle methode en makkelijk uit te voeren test die direct kan worden afgelezen

- **Moleculaire detectie:** bij SARS-CoV-2 : het aantonen van RNA van het virus.
 - Verschillende methoden
 - Verschillende materialen

- Sensitiviteit en Specificiteit
- Positief voorspellende waarde en Negatief voorspellende waarde



True positive

True negative

- **True positive:** patient heeft de infectie zeker wel
- **True negative :** patient heeft de infectie zeker niet

- Is niet altijd vast te stellen
 - **Stadium ziekte:**
 - > Antistoffen hebben tijd nodig en kunnen verdwijnen
 - > Micro-organisme (SARS-CoV-2) soms maar kort aanwezig in swab, weefsel of feces

- Er is geen gouden standaard



Sensitiviteit

- percentage van de zieken dat positief reageert in de test
 - berekening sensitiviteit: $(a/a+c) \times 100(\%)$
 - aantal personen met de ziekte : $a+c$
 - aantal personen zonder de ziekte: $b+d$.



	ziekte	
	ja	nee
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

Sensitiviteit

- percentage van de zieken dat positief reageert in de test
 - berekening sensitiviteit: $(a/a+c) \times 100(\%)$
 - aantal personen met de ziekte : $a+c$
 - aantal personen zonder de ziekte: $b+d$.

Specificiteit

- het percentage van de niet-zieken dat negatief reageert in de test
 - berekening specificiteit: $(d/b+d) \times 100(\%)$

NB: hoge sensitiviteit gaat vaak ten koste van de specificiteit en andersom!



Positief voorspellende waarde

	ziekte	
	ja	nee
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

- De PPV (Positive Predictive Value) van de test is *het percentage, van het totale aantal positief reagerende personen, dat de ziekte heeft*
- *Berekening PPV: $(a/a+b) \times 100$ (%)*.



Negatief voorspellende waarde

	ziekte	
	ja	nee
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

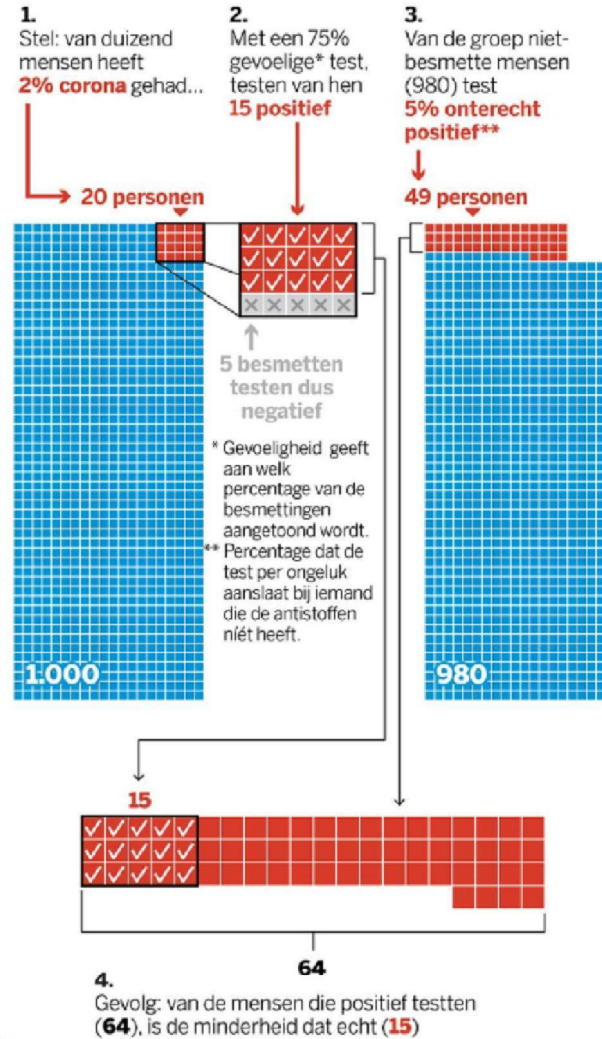
- De NPV (Negative Predictive Value) van de test is *het percentage, van het totale aantal negatief reagerende personen, dat de ziekte niet heeft* $(d/c+d) \times 100(\%)$.
- *Berekening NPV: $(d/c+d) \times 100(\%)$.*

ANALYSE WILDGROEI CORONATESTS
Leuk zo'n bloedtest. Maar kunt u daarna weer naar buiten?

Heeft u het coronavirus nou al gehad of niet? Om dat uit te zoeken, zijn de ogen steeds meer gericht op bloedtests. Goed om in te schatten hoe ver het virus in een land is opgerukt – maar over de vraag of u weer naar buiten kunt, zegt het toch wat minder.

Maarten Keulemans 10 april 2020, 5:00

BEDRIEGLIJK TESTEN OP ANTISTOFFEN





	ziekte	
	ja	nee
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

NVP, PPV, specificiteit en sensitiviteit

- Als de test bij alle personen die de ziekte hebben, positief is (**sensitiviteit 100%**; $c = 0$), dan is de NPV altijd 100%
 - > $[NPV = (d/c+d) \times 100 = (d/0+d) \times 100 = d/d \times 100 = 100\%]$.
- **Een negatieve uitslag van de test sluit de ziekte uit.**
- Als de test bij alle personen die de ziekte niet hebben, negatief is (**specificiteit 100%**; $b = 0$), dan is de PPV altijd 100%
 - > $[PPV = (a/a+b) \times 100 = (a/a+0) \times 100 = a/a \times 100 = 100\%]$.
- **Een positieve uitslag toont aan dat de ziekte aanwezig is.**



	ziekte	
	ja	nee
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

NVP, PPV, specificiteit en sensitiviteit

- In alle andere gevallen (sens. en spec. < 100 %) is de PPV en de NPV afhankelijk van
 - enerzijds de precieze sensitiviteit en specificiteit
 - anderzijds ook, en sterker nog, van de verhouding, in de tabel, van het aantal personen dat de ziekte heeft en het aantal personen dat de ziekte niet heeft.
- Die verhouding van personen met en personen zonder de (onderzochte) ziekte is de **a priori kans** c.q. voorafkans dat een persoon de (onderzochte) ziekte heeft.
 - Dit heeft te maken met de incidentie/prevalentie van een ziekte.



NPV en PPV en voorafkans: voorbeeld Covid-19

	Covid-19	Geen Covid-19
	500	9500
Antistof test pos	475 (a)	475 (b)
Antistof test neg	25 (c)	9025 (d)

A priori kans 5 %;
sensitiviteit en specificiteit 95 %.

De PPV is dan $a/a+b = 475/475+475 = 50\%$

De NPV is dan $d/d+c = 9025/25+9025 = 99.7\%$

De positieve uitslag van de test kan in deze casus met lage voorafkans dus niet als een zekere bevestiging van de diagnose beschouwd worden. Men moet dan toch nader onderzoek naar eventuele andere oorzaken verrichten en naar extra aanwijzingen zoeken voor eventuele aanwezigheid van van Covid-19. Daarentegen, als de antistof test negatief is bij deze patient, is Covid-19 vrijwel uitgesloten gezien de NPV van 99.7% mits de test niet te vroeg in het ziektebeloop is gedaan!



NVP en PPV en voorafkans: voorbeeld Covid-19

	Covid-19	Covid-19
	2000	8000
Antistof test pos	1900 (a)	400 (b)
Antistof test neg	100 (c)	7600 (d)

A priori kans 20 %;
sensitiviteit en specificiteit 95 %.

PPV en NPV?

De PPV is dan $a/a+b = 1900/1900+400 = 82.6\%$

De NPV is dan $d/d+c = 7600/100+7600 = 98.7\%$

Bij een ingeschatte voorafkans tussen 20% en 80% is het oplossend vermogen van single serum serologie bevredigend: zowel de PPV als de NPV zijn zodanig hoog dat positiviteit de diagnose Covid-19 sterk ondersteunt en negativiteit de diagnose Covid-19 vrijwel zeker uitsluit, mits de test niet te vroeg in het ziektebeloop is gedaan!



Effect a priorikans en sensitiviteit/specificiteit

- Tabel 1: effect van de variatie van de sensitiviteit (Se) van een antistoftest *met een gefixeerde specificiteit van 95%* op de PPV en NPV bij verschillende a priorikansen op Covid-19

A priori kans	PPV (%) bij Se:			NPV (%) bij Se:		
	50%	80%	95%	50%	80%	95%
1%	9.2	13.9	16.1	99.5	99.8	99.9
5%	34.5	45.7	50.0	97.3	98.9	99.7
10%	52.6	64.0	67.9	94.5	97.7	99.4
20%	71.4	80.0	82.6	88.3	95.0	98.7
50%	90.9	94.1	95.0	65.5	82.6	95.0
80%	97.6	98.5	98.7	32.2	48.7	82.6
95%	99.4	99.7	99.7	10.6	34.5	50.0



Commerciële test

- Commercieel en geaccrediteerd is niet per definitie goed
- Wisseling samenstelling kit- soms niet te merken en niet in bijsluiter of vermeld door firma
- Variaties tussen kits en tussen batches
- Leveringsproblemen
- CE markering is geen kwaliteitsgarantie
 - Met het aanbrengen van de CE-markering geeft de fabrikant of zijn gevolmachtigde aan dat het product aan alle van toepassing zijnde Europese regels voldoet en dat de conformiteits- of overeenstemmingsprocedures zijn voltooid.





Internationale eenheden ?

- Blijken vaak niet gestandaardiseerd
- Aantal referentie sera /standaarden is erg beperkt
- Grote variatie tussen commerciële testen, zelfs van dezelfde fabrikant
- IU zou moeten zijn AU, BU, SU : Abbott Unit, Biomerieux Unit en Siemens Unit