



Serologische diagnostiek in de eerste lijn; knelpunten en vragen nav NTVG artikel:  
<https://www.ntvg.nl/artikelen/klinische-betekenis-van-laboratoriumtesten-sars-cov-2/volledig>

Een aantal passages met daaronder de vragen:

Bij verdenking op SARS-CoV-2 is het aan te raden om meteen een keelwat, speeksel of sputum af te nemen voor PCR en bloed voor serologisch onderzoek naar IgM en IgG, zeker als het virus nog of weer in het land circuleert. Dat geldt ook bij ernstiger klachten die op een lage luchtweginfectie duiden of op systemische aandoeningen of wanneer sprake is van een acute SARS-CoV-2-infectie in de anamnese.<sup>27,28</sup>

**Vraag: indien diagnostiek naar COVID in de huisartsenpraktijk wordt ingezet, is het dan zinvol om dubbele diagnostiek te doen (moleculair en serologische diagnostiek)?**

**Ik neem aan dat we niet bij elke neusverkoudheid dubbele diagnostiek in willen zetten? Maar bij wie dan wel en wie niet? Wat is de toegevoegde waarde?**

Nee, het is in de huisartsenpraktijk bij het overgrote deel van de patiënten niet zinvol om direct serologie aan te vragen. De sensitiviteit van serologische testen is pas voldoende minimaal 2-3 weken na start van klachten.

**Of is dit enkel zinvol voor specifieke groepen? Denk aan patiënten met vermoeden van een pneumonie, ernstig ziekzijn of behorend tot een risicogroep?**

Alleen bij langer bestaande klachten (> 14 dagen) kan het zinvol zijn.

**Of is het advies om in de eerste lijn moleculaire diagnostiek te doen en deze bij hoge verdenking nogmaals te herhalen?**

Ja, als de verdenking hoog blijft, bijv. na blootstelling aan een bekend positieve patiënt en als diagnostiek relevant is, bijv. bij verergering van klachten, kan het zinvol zijn de PCR te herhalen. Indien een patiënt sputum ophoest is dat het beste materiaal.

In een studie naar de dynamiek van de virale load van SARS-CoV-2 en de antistofrespons daarop wordt beschreven dat bij een PCR-bewezen infectie bij ongeveer de helft van de geïnfecteerden geen IgM-antistoffen worden gevonden en 16% negatief blijft voor IgG.<sup>13</sup> Dat kan het gevolg zijn van de in deze studie gebruikte IgG- en IgM-testen die alleen het nucleocapside-eiwit N bevatten en niet het zogeheten 'spike'-eiwit S, dat de test gevoeliger maakt.<sup>6,7,30</sup>

Door het nucleocapside-eiwit N en een peptide van het spike-eiwit S te combineren in zowel de IgM- als de IgG-test, konden binnen 4 weken na het begin van symptomen bij het merendeel van de COVID-19-patiënten met SARS-CoV-2 in de keel, IgG-antistoffen worden aangetoond en bij 90% gelijktijdig IgM-antistoffen.<sup>30</sup>

**Vraag: het lijkt dus afhankelijk van welke serologische test er wordt gebruikt of antistoffen worden aangetoond? Maar bij maximaal 90% van de patiënten zullen we antistoffen kunnen aantonen?**

Ja, het is afhankelijk van de test en de ernst van de klachten. Sensitiviteit kan wel oplopen tot > 95%. Zie ook de rapporten die door de taskforce serologie zijn opgesteld ( in attachment toegevoegd).

Vanaf 7-14 dagen na de eerste ziekteverschijnselen, is de combinatie van IgG en IgM het beste om een SARS-CoV-2-infectie serologisch aan te tonen.

Voor het serologisch aantonen van een acute of recente infectie zijn tenminste 2 bloedafnames nodig met daartussen minimaal 1 week en om besmettelijkheid aan te tonen een gelijktijdige afname van een uitstrijkje van de neuskeelholte, van speeksel of sputum.

**Vraag: indien men een acute infectie aan wil tonen, dan zal men in de eerste week van klachten soms al diagnostiek willen doen. Dan moet de antistofvorming nog op gang komen. Wat is het optimale moment om serologische onderzoek in te zetten voor het aantonen van een acute infectie?**

Antistoftesten zouden minimaal 14 dagen na start van klachten kunnen worden ingezet maar de sensitiviteit neemt toe naarmate de periode langer wordt. Voor het aantonen van een infectie in de eerste week na het begin van de klachten zijn antistoffen niet geschikt. Moleculaire detectie van het virus in een nasopharynx en oropharynxwat heeft de voorkeur.

Volgens de meest recente evaluatie door de Taskforce serologie van het RIVM lijken bij eerste kleinschalig en onvolledig onderzoek steeds meer sneltesten aan dezelfde criteria te kunnen voldoen als de ELISA-testen voor diagnostiek (specificiteit >98%; sensitiviteit > 95%).

**Vraag: zijn er al goede sneltesten beschikbaar (of komen die eraan) voor gebruik in de huisartsenpraktijk?**

Vooralsnog niet. De sneltesten die in Nederland zijn geëvalueerd zijn net als de gewone serologie-testen pas na een dag of 14 goed genoeg. De sneltesten hebben daarbij bij mensen van milde klachten over het algemeen een te lage sensitiviteit. Zie het rapport over sneltesten in attachment.

Recent is de vraag opgekomen of iemand die IgG-antistoffen heeft tegen het virus, beschermd is tegen een tweede SARS-CoV-2-infectie. Dat is nu nog afwachten, maar bij vergelijking van SARS-CoV-2 met andere coronavirussen die de mens besmetten, mag worden aangenomen dat dit waarschijnlijk wel een jaar het geval is.

**Vraag; is dit inderdaad een standpunt wat door virologen wordt aangehouden? Ik denk zelf dat we iets voorzichtiger mogen/moeten zijn, dus een half jaar aan moeten houden.**

We weten het nog niet precies. Een jaar is waarschijnlijk wel wat optimistisch. Bij de GGD komen er nu signalen binnen van mogelijke herinfecties maar van deze patienten is meestal geen serum uit de eerste ziekte episode. Ook verschijnen er nu berichten over afnemende antistoffen.

**Overige vragen;**

**-Wat kost een serologische test? Is het erg kostbaar?**

De prijs voor een antistoftest verschilt per laboratorium. RIVM-IDS rekent voor een ELISA meestal 57 Euro maar andere laboratoria zullen andere tarieven hanteren.

**-Zijn er voldoende serologische testen beschikbaar? Maw zijn er capaciteitsproblemen indien men dit in de eerste lijn steeds meer toe gaat passen?**

Nee, vooral niet omdat de indicatie voor acute patiëntenzorg heel beperkt is.

**-Is serologische diagnostiek in de eerste lijn praktisch haalbaar voor het aantonen van een acute infectie?**

5.1.2e

Het probleem zit 'm meer in de biologie dan in de logistiek: het duurt een tijd voor de antistofrespons op gang is.

**En ter precisering over de interpretatie van de serologie en de betrouwbaarheid daarvan; -Is het idee dat je seroconversie moet aantonen?**

Gezien de nog beperkte circulatie van het virus en een goede specificiteit (weinig tot geen kruisreactiviteit met de al bekende Coronavirussen) is een enkelvoudige bepaling nu nog voldoende. Als het virus meer en langer circuleert, zal dit mogelijk niet meer het geval zijn. Mogelijk wordt twee-punts serologie dan belangrijker om aan de hand van de dynamiek van de antistoffen een recente infectie te onderscheiden van een al eerder opgelopen infectie.

**-Hoe zit het als SARS-CoV-2 straks al langer circuleert en mensen bv al in het verleden een infectie hebben doorgemaakt? Maw: hoe betrouwbaar is de serologie voor actieve infectie/ infectie in het verleden? Wordt serologie dan een test conform een test bij EBV waar je over het algemeen niet veel verder komt dan: u heeft het ooit doorgemaakt.... Of kan hierover nog geen uitspraak worden gedaan?**

Is nog te vroeg om veel over te zeggen, hangt af van hoe lang mensen antistoffen houden. Bij infecties als EBV blijft het virus levenslang aanwezig en blijven ook de antistoffen aanwezig. Hoe het met SARS-CoV-2 zit en of ook milde infectie tot detecteerbare titers leidt en of die ook langer aantoonbaar blijven is nog niet bekend. Voor een actieve infectie lijken antistofbepalingen vooralsnog niet de aangewezen methode.

**-Is serologie vaker negatief bij mensen met bv een negatieve PCR, milde klachten of meer atypische klachten zoals bv geïsoleerde anosmie?**

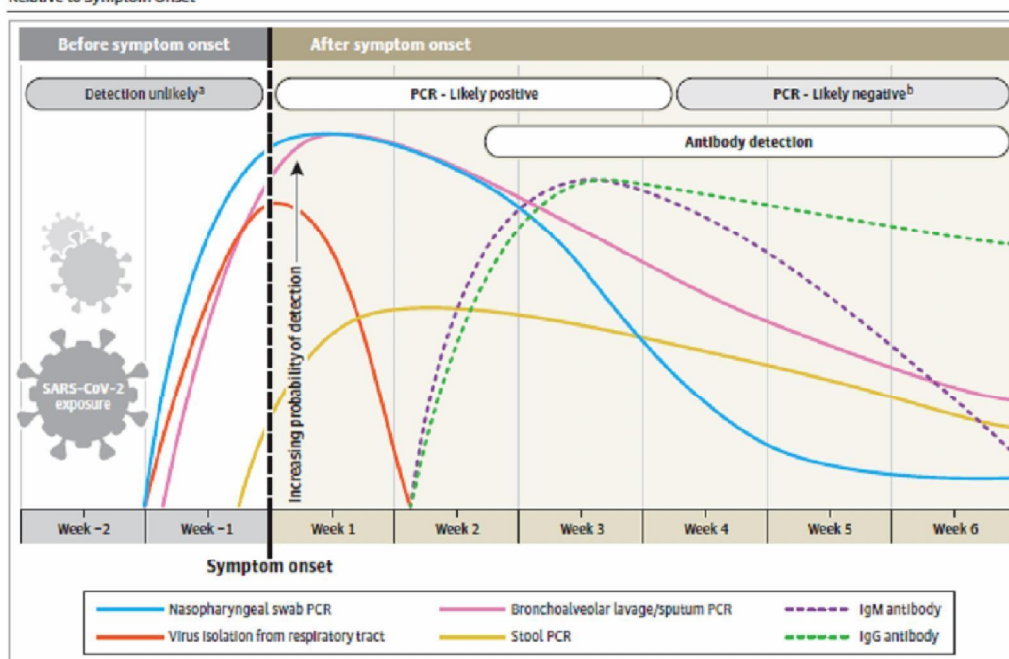
Een negatieve PCR kan ook door (te) late diagnostiek of een infectie in de diepere luchtwegen. Bij milde klachten lijkt de sensitiviteit van veel serologische testen minder goed.

Zie bijv.

- Wise J. Covid-19: Timing is critical for antibody tests, finds Cochrane review. *BMJ* 2020;369:m2584.
- Sethuraman N, et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249–2251.

Het plaatje in Sethuraman ea vind ik wel illustratief. De respons van een individuele patient valt er echter niet met zekerheid mee te voorspellen.

Figure. Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset



Estimated time intervals and rates of viral detection are based on data from several published reports. Because of variability in values among studies, estimated time intervals should be considered approximations and the probability of detection of SARS-CoV-2 infection is presented qualitatively. SARS-CoV-2 indicates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR, polymerase chain reaction.

<sup>a</sup> Detection only occurs if patients are followed up proactively from the time of exposure.

<sup>b</sup> More likely to register a negative than a positive result by PCR of a nasopharyngeal swab.