

Samenvatting van:

Rapportage Status validatie van ELISA en auto-analyzer antilichaam 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 ELISA en auto-analyzer antilichaam testen aangeboden. Deze worden gebruikt om de aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 te onderzoeken. Op 4 mei 2020 is het aanbod op de internationale markt groot: 93 verschillende ELISA testen voor antilichaam detectie ([www.finddx.org](http://www.finddx.org)). Het is noodzakelijk om in dit almaar groeiende aanbod serologische testen 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 ELISA en auto-analyzers 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 ELISA en auto-analyzer 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 dagen<sup>1</sup> 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 dagen<sup>1</sup> na ontstaan klachten
- *Epidemiologische sero prevalentie studies:* Alleen IgG: specificiteit >98%, sensitiviteit >95%

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

---

<sup>1</sup> 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.

Momenteel zijn er in Nederland voor zover bekend 18 verschillende ELISA testen voor detectie van SARS-CoV-2 antilichamen in verschillende fasen van validatie en evaluatie (status 5 mei 2020). In deze rapportage wordt een overzicht gegeven van de validatie resultaten voor 7 verschillende ELISA testen en 2 auto-analyzer testen gegenereerd door 17 verschillende laboratoria. Hierbij dient opgemerkt te worden dat vanwege de beperkte beschikbaarheid van testen alle bevindingen *voorlopig* zijn. *De monsteraantallen zijn in sommige groepen te klein voor definitieve conclusies met betrekking tot het gebruik, en deze moeten nog bevestigd worden met grotere monsteraantallen.*

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

1. De betrouwbaarheid van de verschillende ELISAs voor antilichaamdetectie varieert.
2. Voor diagnostiek en epidemiologische seroprevalentie studies t.b.v. populaties met milde klachten en/of asymptomatische infecties voldoet één ELISA test op dit moment aan de vooraf gesteld criteria zowel bij gebruik van RT-PCR als virus neutralisatie als referentie test. Nog niet alle antilichaam testen zijn echter voldoende geëvalueerd bij mensen met milde klachten, dit vergt verder onderzoek.
3. Voor diagnostiek bij patiënten die een ernstige infectie hebben doorgemaakt wanneer monsternamen plaatsvindt na minimaal 10 dagen na de 1<sup>o</sup> ziektedag voldoet op dit moment één ELISA test aan de vooraf gestelde criteria zowel bij gebruik van RT-PCR als virus neutralisatie als referentie test. Nog niet alle antilichaam testen zijn echter (voldoende) geëvalueerd bij deze populatie, dit vergt verder onderzoek.
4. Bij de ELISA test die voldoet aan de criteria zoals beschreven bij punt 2 en 3, heeft positiviteit een goede correlatie met aanwezigheid van neutraliserende antilichamen bij patiënten met ernstige klachten. Echter, in de populatie met milde klachten (patiënten zonder ziekenhuisopname), wordt een minder goede correlatie gezien. Dit dient nog verder uitgezocht te worden met grotere aantallen samples.

#### Overwegingen

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

1. *Individuele patiënten diagnostiek.* Er is toegevoegde waarde van antilichaam testen 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.
2. *Vaststellen doormaken infectie bij specifieke groepen ten behoeve van maatregelen in relatie tot mogelijke immuniteit.* Het inzetten van serologie voor deze doeleinden zou kunnen leiden tot een onterechte veronderstelling van bescherming bij individuen. De mate en duur van een eventuele beschermende immuniteit is nog niet bekend. In analogie aan andere respiratoire coronavirussen is de verwachting dat dit beperkt is en dat (milde) re-infecties inclusief besmettelijkheid kunnen optreden.
3. *Sero-prevalentie-risico-factor studies.* ELISA testen zouden hier geschikt voor kunnen zijn, mits er met high-throughput methoden van grote aantallen monsters met hoge specificiteit en sensitiviteit een zo betrouwbaar mogelijke inschatting van prevalenties en daarmee correlatie aan risico-factoren gemaakt kan worden.
4. *Kennisgaten:* voor een optimale besluitvorming rond zinvol inzetten van serologische diagnostiek is meer diepgaande kennis over de immunresponses (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.

#### Landelijke bestelling

Vooruitlopend op mogelijke leveringsproblemen heeft de Nederlandse overheid eind maart 12.000 kits Wantai total Ab besteld, goed voor 1 miljoen testen. Deze Wantai kits zijn primair bedoeld voor de medisch microbiologische labs (MML's). Deze week vindt uitrol van de kits *ten behoeve van de patiëntendiagnostiek* plaats. In ieder geval zal ieder MML voorzien worden van een basisvoorraad die aangevuld kan worden vanuit de nationale voorraad. Daarnaast zal nog bekeken worden hoe de uitrol dient te zijn *ten behoeve van studies/inzet ter informatie en ondersteuning van beleid*.

#### Internationale context

Op 24 april heeft de World Health Organization gesteld dat er niet voldoende bewijs is dat aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 beschermt tegen een tweede infectie (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>). Daarom is het dan ook niet veilig om mensen met antilichamen zonder beschermende maatregelen voor COVID-19 patiënten te laten zorgen.

#### **Met dank aan de laboratoria die data gedeeld hebben:**

Atalmedial, Amsterdam  
Centraal bacteriologisch en serologisch laboratorium, Hilversum  
Centrum voor Infectieziekteonderzoek Diagnostiek en laboratorium surveillance, RIVM, Bilthoven  
Izore – Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden  
Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo  
Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes  
Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg  
Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Isala Klinieken, Zwolle  
Laboratorium voor Medische Microbiologie, Stichting PAMM, Veldhoven  
Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein  
Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam  
Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Maastricht  
Medische Microbiologie, UMC Utrecht, Utrecht  
Reinier Haga – Medisch Diagnostisch Centrum, Delft  
Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam  
Stichting Star-SHL, Etten-Leur en Rotterdam  
Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam