

Samenvatting van:

Rapportage Status validatie van ELISA en auto-analyzer antilichaam testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2 ; overwegingen voor gebruik.
30 April 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 de aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 te onderzoeken of iemand een actieve infectie heeft met SARS-CoV-2 of een infectie heeft doorgemaakt. Op 30 april 2020 is het aanbod op de internationale markt groot: 92 verschillende ELISA testen voor antilichaam detectie (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 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 situatie afgewogen moeten worden door de lokale experts.

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.

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 30 April 2020). In deze rapportage wordt een overzicht gegeven van de validatie resultaten voor 4 verschillende ELISA testen en 2 auto-analyzer testen gegenereerd door 13 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 geconcludeerd worden dat:

1. De betrouwbaarheid van de verschillende ELISA voor antilichaamdetectie varieert.
2. Voor diagnostiek en epidemiologische seroprevalentie studies t.b.v. populaties met milde klachten en/of asymptomatische infecties omdat de sensitiviteit >95% was bij afnames > 10 dagen na de eerste ziektedag, voldoet één ELISA test op het moment aan de vooraf gesteld criteria. Nog niet alle antilichaam testen zijn echter geëvalueerd bij mensen met milde klachten, dit vergt verder onderzoek.
3. Voor diagnostiek bij patiënten die een zeer ernstige infectie hebben doorgemaakt wanneer monsternamen plaatsvindt na minimaal 10 dagen na de 1^e ziektedag voldoet op dit moment één ELISA test aan de vooraf gestelde criteria. Nog niet alle antilichaam testen zijn echter (voldoende) geëvalueerd bij deze populatie, dit vergt verder onderzoek.

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. Voor deze toepassing is een hoge specificiteit en sensitiviteit nodig, deze is mogelijk voor veel ELISA testen 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 inderdaad kunnen duiden op aanwezigheid van 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.* 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

Op dit moment staat een landelijke bestelling uit voor (10)(2g) SARS-CoV-2 Ab ELISA kits, goed voor 1 miljoen testen. Levering hiervan heeft nog niet plaatsgevonden. Als eerste stap zullen testen uitgeleverd worden aan MMLS ten behoeve van de patiëntenzorg.

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

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 Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam

Stichting Star-SHL, Etten-Leur en Rotterdam

Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam