

Samenvatting van:

## Rapportage Status validatie van ELISA en auto-analyzer antilichaam testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2 ; overwegingen voor gebruik.

Versie: 19 mei 2020.

**Data is verzameld en gerapporteerd door 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 19 mei 2020 is het aanbod op de internationale markt groot: 98 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.

De onafhankelijke vaststelling van de gewenste prestatiekarakteristieken van ELISA en serologie met auto-analyzers wordt gedaan onder coördinatie van de taskforce serologie, en het onderzoek is gaande. Dit is werk in uitvoering, het verslag zal aangepast worden wanneer nieuwe validatie data verkregen wordt uit de laboratoria. Het wordt dan ook zeer op prijs gesteld als laboratoria hun data met betrekking tot de prestatiekenmerken van testen blijven delen met de overige laboratoria via de taskforce serologie.

### 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

<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.

- *Epidemiologische sero prevalentie studies:* Alleen IgG: specificiteit >98%, sensitiviteit >95%

**Dit zijn geen absolute criteria, maar een advies vanuit de Taskforce serologie gebaseerd op expert opinion. De toepasbaarheid van deze criteria zal per situatie afgewogen moeten worden door de lokale experts.**

Momenteel zijn er in Nederland voor zover bekend 24 verschillende ELISA testen voor detectie van SARS-CoV-2 antilichamen in verschillende fasen van validatie en evaluatie (status 19 mei 2020). In deze rapportage wordt een overzicht gegeven van de validatie resultaten voor 15 verschillende ELISA testen en 5 auto-analyzer testen gegenereerd door 27 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 grond van de eerste resultaten kunnen de volgende vier voorlopige conclusies getrokken worden voor inzet van testen ten behoeve van patiëntenzorg:

1. De betrouwbaarheid van de verschillende ELISAs voor antilichaamdetectie varieert.
2. Voor diagnostiek bij patiënten met milde klachten en/of asymptomatische infecties wanneer monsternamen plaatsvindt na minimaal 10 dagen na de 1<sup>e</sup> ziekte dag voldoet één ELISA test op dit moment aan alle 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 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>e</sup> ziekte dag voldoen op dit moment één ELISA test en één auto-analyzer aan de vooraf gestelde criteria bij gebruik van RT-PCR als referentie test. De ELISA voldoet ook aan de criteria bij gebruik van virus neutralisatie als referentie test, dit is voor de auto-analyzer test nog niet geëvalueerd. 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.

#### 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:

Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam  
 Atalmedial, Amsterdam  
 Centraal bacteriologisch en serologisch laboratorium, Hilversum  
 Centrum voor Infectieziekteonderzoek Diagnostiek en laboratorium surveillance, RIVM, Bilthoven  
 COMICRO, Hoorn  
 Izore – Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden  
 Laboratorium Medische Microbiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch  
 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 Immunologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort  
 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, HagaZiekenhuis, Den Haag  
 Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
 Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Maastricht  
 Medische Microbiologie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar  
 Medische Microbiologie, Radboudumc, Nijmegen  
 Medische Microbiologie, UMC Utrecht, Utrecht  
 Medisch Microbiologisch Laboratorium, OLVG, Amsterdam  
 Reinier Haga – Medisch Diagnostisch Centrum, Delft  
 Saltro, Utrecht  
 Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam  
 Stichting Star-SHL, Etten-Leur en Rotterdam  
 Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

#### Taskforce serologie, onderdeel van Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT)

(10)(2e) (10)(2e), coördinator | RIVM - Centrum IDS

(10)(2e) (10)(2e) | ElisabethTweesteden Ziekenhuis  
(10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) | RIVM - Centrum IDS  
(10)(2e) (10)(2e) | RIVM - Centrum IDS  
(10)(2e) | Amphia Ziekenhuis en Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMCU  
(10)(2e) (10)(2e) | Stichting PAMM  
(10)(2e) | Sanquin Bloedvoorziening en Amsterdam UMC  
(10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) | Maastricht UMC+  
(10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) | Viroscience Erasmus MC  
(10)(2e) | Viroscience Erasmus MC