

Rapportage

Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2 ; overwegingen voor gebruik

Status per 19 mei 2020

Dataverzameling en rapportage door Taskforce serologie, onderdeel van de Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT)

De hier beschreven data is gedeeld door de volgende laboratoria:

Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Centrum voor Infectieziekteonderzoek Diagnostiek en laboratorium surveillance, RIVM, Bilthoven
COMICRO, Hoorn

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

Laboratorium Medische Microbiologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Stichting PAMM, Veldhoven

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Laboratorium voor Medische Microbiologie, Streeklab Haarlem, Haarlem

Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo

Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Stichting Sint Franciscus Vlietland Groep, Rotterdam

Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Saltro, Utrecht

Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam

Colofon

© Taskforce serologie, onderdeel van LCT | versie : 19 mei 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Taskforce serologie, Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, de titel van de publicatie en de versiedatum.

Dit is een levend document. Regelmatig zullen nieuwe versies uitkomen, waarbij de data wordt geüpdatet, afhankelijk van validatie gegevens die gedeeld worden door laboratoria.

Taskforce serologie, onderdeel van Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT)

Chantal Reusken, coördinator | RIVM - Centrum IDS

Jean-Luc Murk | ElisabethTweesteden Ziekenhuis

Maaïke van den Beld | RIVM - Centrum IDS

Johan Reimerink | RIVM - Centrum IDS

Jan Kluytmans | Amphia Ziekenhuis en Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMCU

Marjolijn Wegdam | Stichting PAMM

Hans Zaaijer | Sanquin Bloedvoorziening en Amsterdam UMC

Inge van Loo | Maastricht UMC+

Corine Geurts van Kessel | Viroscience Erasmus MC

Marion Koopmans | Viroscience Erasmus MC

Dit is een uitgave van:

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

Redactie: taskforce.serologie@rivm.nl

Versiebeheer:

Versie 13 april 2020: eerste versie

Versie 20 april 2020: tweede versie

- “antistof” vervangen door “antilichaam” (hele document)
- Status validatie POCT in Nederland geüpdatete naar 20 april (hoofdstuk 2)
- Evaluatie aangevuld met data vanuit Stichting Franciscus Vlietland groep; Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek; Maastricht Universitair Medisch Centrum (hoofdstuk 2 en 3)

Versie 27 april 2020: derde versie

- Status validatie POCT in Nederland geüpdatete naar 27 april (hoofdstuk 2)
- Monsteraantallen waarop sensitiviteit en specificiteit gebaseerd is toegevoegd (hoofdstuk 3)
- Specificiteit berekend over totaal aantal monsters van verschillende labs (hoofdstuk 3)
- Evaluatie aangevuld met data vanuit Noordwest Ziekenhuisgroep (hoofdstuk 2 en 3)

Versie 5 mei 2020: vierde versie

- Kort inleiding toegevoegd (hoofdstuk 1)
- Status validatie POCT in Nederland geüpdatete naar 5 mei (hoofdstuk 2)
- Evaluatie aangevuld met data vanuit Saltro en COMICRO (hoofdstuk 2 en 3)

Versie 19 mei 2020: vijfde versie

- Status validatie POCT in Nederland geüpdatete naar 19 mei (hoofdstuk 2)
- Sensitiviteit berekend over totaal aantal monsters van verschillende labs (hoofdstuk 3.2)
- Evaluatie aangevuld met data van LUMC; Jeroen Bosch Ziekenhuis; Stichting PAMM; Noordwest Ziekenhuisgroep en COMICRO (hoofdstuk 3). Hierbij is van de volgende testen meer data toegevoegd (hoofdstuk 3.2):
 - Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette
 - Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test
 - BIOSYNEX COVID-19 BSS
 - BIOZEK Corona virus covid rapid test
 - BOSON 2019-nCoV IgM/IgM combo test
 - Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test

Inhoudsopgave

Colofon.....	2
Versiebeheer:.....	3
1 Inleiding en overwegingen.....	5
1.1 Achtergrond: de mogelijkheden van antilichaamtesten	5
1.2 De beperkingen van antilichaamtesten	6
1.3 Welke foutmarge is acceptabel?.....	9
1.4 Advies om verstandig gebruik te maken van antilichaamtesten	10
2. Status validatie POC antilichaam testen	11
3 Resultaten en conclusies validatie POC antilichaam testen in Nederlandse laboratoria	12
3.1 Afbakening en criteria.....	12
3.2 Resultaten en conclusies per point-of-care antilichaam test	13
3.3 Correlatie met aanwezigheid neutraliserende antilichamen.	18
3.4 Samenvatting eerste laboratorium resultaten.	19
3.5 Voorlopige conclusie op grond van eerste laboratorium resultaten.....	20
4 Stappenplan voor de nabije toekomst.....	21

1 Inleiding en overwegingen

Voor u ligt de Rapportage “Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2 ; overwegingen voor gebruik”, versie 19 mei 2020. De dataverzameling en rapportage is verzorgd door de Taskforce serologie, onderdeel van de Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT). De beschreven data is afkomstig van 15 verschillende laboratoria in Nederland, zoals vermeld op de titelpagina. In hoofdstuk 1 worden de achtergronden en overwegingen met betrekking tot het gebruik van antilichaam testen toegelicht voor een breder publiek. Inhoudsdeskundigen wordt geadviseerd om te starten bij hoofdstuk 2, vanaf hier zijn de meer technische aspecten van dit rapport beschreven.

19 mei 2020,

Taskforce serologie, onderdeel van Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT)

1.1 Achtergrond: de mogelijkheden van antilichaamtesten

Antilichamen worden door het lichaam gemaakt als reactie op het binnendringen van een lichaamsvreemde stof en vormen een onderdeel van het afweersysteem. Antilichamen en afweercellen bestrijden samen een binnendringend ziekteverwekker en kunnen een rol spelen bij de bescherming tegen een volgende infectie met deze ziekteverwekker. Het kan enige tijd (meerdere weken) duren voordat de antilichaamproductie op gang komt. Antilichamen worden voor iedere ziekteverwekker op maat gemaakt, dat wil zeggen dat ze betrekkelijk specifiek zijn. Antilichamen tegen influenza virus binden niet met een coronavirus en vice versa, maar binnen groepen van verwante virussen kan er wel sprake zijn van enige mate van kruisreactiviteit.

Wanneer antilichamen bescherming bieden tegen nieuwe infecties spreekt men van beschermende antilichamen. De aanwezigheid hiervan wijst op immuniteit. Bij een groot aantal ziekteverwekkers zijn antilichamen hiertoe in staat. Soms zijn de ontsnappingsmechanismen van ziekteverwekkers echter zo goed, dat zelfs grote hoeveelheden antilichamen geen bescherming bieden. Het varieert per ziekteverwekker of antilichamen wel of geen immuniteit geven.

Mogelijke toepassingen van antilichaamtesten zijn:

- Onderzoeken of iemand (recent of in het verleden) een infectie heeft doorgemaakt
- Onderzoeken of iemand immuun is

In de huidige SARS-CoV-2 pandemie klinkt een sterke roep om antilichaamtesten te gebruiken om te bepalen welk deel van de bevolking de virusinfectie al heeft doorgemaakt om vast te stellen wie mogelijk immuun is. Dat zou tal van mogelijkheden bieden, zoals differentiatie van beleid voor mensen die mogelijke immuniteit hebben versus mensen die nog geen immuniteit hebben. Als bekend is hoe groot het deel van de bevolking is dat immuniteit heeft, kan gemodelleerd worden wat de effecten van (versoepeling van) maatregelen zijn. Hierbij wordt er vaak ten onrechte vanuit gegaan dat de aanwezigheid van antilichamen correleert met een totale immuniteit tegen re-infectie.

In reactie op de groeiende behoefte naar wereldwijde testcapaciteit tijdens de COVID-19 pandemie, worden door verschillende fabrikanten zogenaamde point-of-care antilichaam testen (POCT) aangeboden om te gebruiken binnen en ook buiten een laboratorium setting om via snelle bepaling van aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 te onderzoeken of iemand COVID-19 heeft. Er wordt meestal bloed gebruikt, vaak vingerprikbloed (in theorie zou ook speciaal afgenomen speeksel

gebruikt kunnen worden). Dit type testen wordt POCT genoemd omdat ze direct naast de patiënt ingezet kunnen worden en snel een uitslag genereren, over het algemeen binnen 10-30 minuten. De testen zijn vrijwel allemaal 'lateral flow testen', dat wil zeggen dat het monster over een (nitrocellulose) strip wordt gezogen. De European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) waarschuwt dat, ondanks dat de meeste aangeboden POCT voor antilichaam detectie voldoen aan Europese regelgeving, er ook POCT met CE-markering op de markt zijn met valse documentatie, incomplete technische validatie en niet onderbouwde prestatie claims (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>). De World Health Organization (WHO) adviseert op 8 april 2020 om deze POC antilichaam testen alleen te gebruiken voor research doeleinden. Daarnaast moedigen ze meer onderzoek aan naar de toepassingen van POCT voor infectieziekte surveillance en epidemiologisch onderzoek maar niet voor individuele patiënten diagnostiek (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>). Binnen de virologie wordt naast antilichaamtesten ook nog gebruik gemaakt van virus neutralisatie testen (VNT, PRNT). Daarbij wordt gebruik gemaakt van het feit dat specifieke antilichamen in serum de vermeerdering van virussen in celkweek kunnen remmen. Dit wordt in het algemeen gezien als aanwijzing voor de aanwezigheid van mogelijke beschermende antilichamen. Er zijn echter in Nederland nog maar enkele laboratoria die virussen routinematig kweken. Voor SARS-CoV-2 komt daar nog bij dat het kweken onder zeer stringente veiligheidscondities moet worden gedaan (BSL3 condities). Virus neutralisatie testen tbv humane diagnostiek zijn op dit moment beschikbaar bij RIVM-IDS en Erasmus MC.

In dit verslag worden overwegingen met betrekking tot antilichaamtesten in het algemeen en POC testen in het bijzonder beschreven. Ook is een eerste vergelijkende studie van POCT voor detectie van antilichamen die in Nederlandse laboratoria geëvalueerd zijn uitgevoerd en worden de voorlopige resultaten en conclusies gedeeld. Al naar gelang er meer validatie gegevens binnenkomen bij de werkgroep serologie zal dit rapport wekelijks ge-updatet worden.

1.2 De beperkingen van antilichaamtesten

De beperkingen van de antilichaamtesten vallen in twee grote categorieën uiteen, namelijk I) de menselijke biologie en II) de eigenschappen van de antilichaamtesten.

Beperkingen die onderdeel zijn van de biologie van antilichamen:

- 1) Het duurt enige tijd voordat antilichamen gevormd zijn. De eerste berichten mbt SARS-CoV-2 laten zien dat het een maand na de 1^e ziekte dag duurt totdat >90% van de geïnfecteerden antilichamen gevormd heeft. Dat is tijdens een snel verspreidende epidemie een beperking, want hierdoor zal een groot deel van de mensen een negatieve antilichaamtest hebben in de eerste weken na infectie. Resultaten van antilichaamtesten lopen minimaal twee tot vier weken achter bij het werkelijke aantal besmettingen. Vanwege bovengenoemde redenen is vaak een tweede bloedmonster nodig om vast te kunnen stellen of iemand recent een infectie tegen een virus heeft doorgemaakt. In de openvolging wordt gekeken naar de kinetiek van antilichamen, zoals omslag van negatief naar positief, toename van positiviteit of verandering van klasse antilichaam (bijv overgang van IgM naar IgG).
- 2) Er zijn verschillende soorten antilichamen tegen verschillende delen van het virus en de nu beschikbare testen verschillen in wat ze meten. Voor een betrouwbare interpretatie van de uitslag is het belangrijk om precies te weten hoe de testen zijn opgebouwd. Die informatie is niet altijd beschikbaar (bedrijfsvertrouwelijk). Door die verscheidenheid aan antigenen en aan menselijke immuunrespons is het dus ook noodzakelijk de testen bij een grote groep patiënten te evalueren voor je definitieve conclusies kan trekken.

- 3) Een deel van de mensen die met SARS-CoV-2 geïnfecteerd zijn geraakt en asymptomatisch zijn gebleven of slechts milde klachten hebben gehad, lijkt nauwelijks of geen antilichamen te vormen. Dit blijkt uit huidig preliminair onderzoek, maar wordt bijvoorbeeld ook gezien bij asymptomatische infecties met H5N1. Dat betekent dat bij bevolkingsonderzoek of onderzoek van mensen in kritische beroepen het werkelijke aantal besmettingen onderschat zal worden. Het is niet duidelijk hoe groot die onderschatting is, omdat nog onvoldoende onderzoek is gedaan naar asymptomatische en milde infecties met SARS-CoV-2 om deze vraag te kunnen beantwoorden. Het is ook niet duidelijk of mensen met lage antilichaam niveaus misschien toch deels beschermd zijn.
- 4) Antilichamen zijn 'plakkerige eiwitten' die doorgaans niet zo specifiek zijn als we voor onze vraagstellingen zouden wensen. Voor de vraag of mensen de infectie al hebben doorgemaakt is een gebrek aan voldoende specificiteit problematisch, omdat SARS-CoV-2 verwant is aan andere coronavirussen die veelvuldig voorkomen. Er kan ook sprake zijn van storende factoren die niets met infecties te maken hebben zoals rheumafactoren. De antilichamen die je detecteert met een SARS-CoV-2 test, kunnen in werkelijkheid antilichamen tegen een ander coronavirus zijn. Een gebrek aan specificiteit leidt dus tot fout-positieve testuitslagen.
- 5) Antilichamen verdwijnen vaak na enige tijd. De snelheid waarmee antilichamen verdwijnen is onderhevig aan persoonlijke variatie en is afhankelijk van de ziekteverwekker en de ernst van de doorgemaakte infectie. Het verdwijnen van antilichamen leidt tot negatieve testuitslagen, die kunnen leiden tot de onterechte conclusie dat iemand de infectie niet heeft doorgemaakt. Dit leidt in een bevolkingsonderzoek tot een onderschatting van het aantal mensen dat de infectie heeft doorgemaakt.
- 6) We weten voor SARS-CoV-2 nog niet of en in welke mate de aanwezigheid van antilichamen samenhangt met immuniteit. Hoewel het aannemelijk is dat er wel sprake is van enige mate van immuniteit, is voorzichtigheid geboden gezien de ruime ervaring met andere respiratoire ziekteverwekkers waaruit blijkt dat die samenhang niet vanzelfsprekend is. In parallel met andere respiratoire ziekteverwekkers inclusief de vier "gewone verkoudheidscoronavirussen" wordt er momenteel vanuit gegaan dat re-infecties mogelijk zullen zijn waarbij men waarschijnlijk (veel) minder ziek wordt maar wel besmettelijk kan zijn. Dit kan niet uitgesloten worden en onderzoek hiernaar in de komende jaren zal hierover duidelijkheid gaan geven. Zo is het dan ook niet gegarandeerd veilig om mensen met antilichamen zonder beschermende maatregelen voor COVID-19 patiënten te laten zorgen.

Beperkingen van antilichaamtesten in het algemeen:

Antilichaamtesten worden ontwikkeld voor specifieke toepassingen. Een antilichaamtest die bedoeld is om acute infecties bij zieke patiënten aan te tonen moet aan andere eisen voldoen dan een test voor een bevolkingsonderzoek of een test om een doorgemaakte infectie bij gezondheidswerkers mee vast te stellen. Als een test buiten de beoogde toepassing wordt ingezet worden onbetrouwbare resultaten gegenereerd.

Hier volgen specifieke problemen van antilichaamtesten:

- 1) De testen zijn niet gevalideerd voor het doel waarvoor ze worden gebruikt of verkocht. Veel van de nu aangeboden testen zijn gevalideerd door onderzoek met COVID-19 patiënten met ernstige klachten, in vergelijking met gezonde personen. Dit zijn de twee uitersten van het spectrum en er is onvoldoende informatie om uitspraken te kunnen doen over de mate van kruisreacties (fout positieve test uitslagen) of de gevoeligheid van testen bij mensen die milde infectie hebben gehad of asymptomatisch zijn gebleven (fout negatieve test uitslag).

- 2) Gebrek aan sensitiviteit: de sensitiviteit is het vermogen van een test om de beoogde antilichamen te detecteren. De antilichamen worden gedetecteerd (gebonden) door deze te vangen met componenten van de ziekteverwekker. Om goed te werken moeten de juiste componenten van de ziekteverwekker worden gebruikt en moet de 3D-vorm van deze componenten goed bewaard zijn gebleven. Dat laatste blijkt lang niet altijd goed te lukken. Daarnaast moet ieder lichaam 'het wiel zelf uitvinden' met het maken van de juiste antilichamen. Daardoor bestaan er individuele verschillen tussen de antilichamen die aangemaakt worden. Componenten waar één persoon antilichamen tegen maakt, worden niet gemaakt door een ander persoon. Deze factoren zorgen ervoor dat veel antilichaamtesten geen sensitiviteit van of in de buurt van 100% hebben. Een gebrek aan sensitiviteit zorgt voor fout-negatieve uitslagen.
- 3) Gebrek aan specificiteit: de specificiteit is het vermogen van een test om mensen zonder de beoogde antilichamen (dus die de infectie niet hebben doorgemaakt) als negatief af te geven. Antilichamen zijn plakkerige substanties. Ze blijven soms aan testcomponenten plakken die er niet toe doen. En als ziekteverwekkers aan elkaar verwant zijn, kunnen antilichamen van de ene ziekteverwekker binden aan componenten van de andere ziekteverwekker. Een goede antilichaamtest maakt gebruik van componenten van de ziekteverwekker die zo uniek mogelijk zijn. Als de specificiteit lager is dan 100% betekent dit dat er fout-positieve uitslagen ontstaan.
- 4) De antilichaam testen die de hoeveelheid beschermende antilichamen meten zijn bewerkelijk en lastig op grote schaal uit te voeren. De beschikbare commerciële testen zijn meestal niet gevalideerd voor geschiktheid voor het meten van beschermende antilichamen.
- 5) Omdat het om detectie van antilichamen tegen een nieuw virus gaat, betreft het in deze situatie een nieuwe methode en is er in deze fase maar zeer beperkte ervaring opgedaan. Gebruik van deze testen in grote groepen zal mogelijke problemen aan het licht brengen zoals bijv. fout positieve of fout negatieve reacties bij gebruik van bepaalde medicijnen, andere gevoeligheid bij verschillende leeftijdsgroepen of tijdens zwangerschap, stabiliteit van de testen na bewaren etc.

Specifieke beperkingen POC antilichaam testen (sneltesten)

- 1) Vergelijkbaar met serologische validatie in het algemeen is er vaak zeer beperkte informatie beschikbaar over de patiënten waarvan het bloed is gebruikt om de prestatiekenmerken van de test mee vast te stellen. Relevante informatie die mist is onder andere: 1) het moment van bloedafname ten opzichte van de eerste ziektedag, 2) hoe ernstig ziek de patiënten waren, 3) of volbloed is gebruikt (zoals vingerprikbloed) of serum, 4) welke patiëntkenmerken hoorden bij de negatieve monsters en of 5) gekeken is naar kruisreactiviteit met antilichamen tegen andere humane coronavirussen. Punten 1 t/m 3 zijn bepalend voor de sensitiviteit van de test, punten 4 en 5 voor de specificiteit. Omdat informatie over deze punten ontbreekt, moeten de POCTs nauwkeurig beoordeeld worden, zodat kan worden bepaald in welke populatie en op welk moment na de infectie ze bruikbaar zijn.
- 2) De testen zijn ontwikkeld voor gebruik door de algemene bevolking, en het aflezen van de test is subjectief. Is er wel of geen streepje te zien? Voor veel van deze testen is het belangrijk dat de test op het juiste moment wordt afgelezen (bijvoorbeeld 15 minuten na opbrengen van de druppel bloed). Bij het beoordelen van de test in thuisituaties laten mensen bij twijfels over de intensiteit van het bandje de test vaak langer staan, met als gevolg dat veel bandjes dan intensiever kleuren, met fout-positieve uitslagen als gevolg. Over het algemeen geldt dat ervaring met het inzetten en aflezen van testen de betrouwbaarheid vergroot. Hoe vaker men het doet, hoe beter men weet hoe met de test

moet worden omgegaan en wat bijvoorbeeld de betekenis is van een zwak signaal. Gestandaardiseerd materiaal (serum), een gestandaardiseerde manier van inzetten dragen allemaal bij aan een betrouwbaar resultaat. De testkarakteristieken die in een laboratorium vastgesteld zijn, zijn dus niet automatisch van toepassing op een situatie waarin mensen zelf hun test inzetten en aflezen.

- 3) Een andere discrepantie die ontstaat bij het thuis uitvoeren van een POCT is dat er vingerprikbloed gebruikt wordt. Vingerprikbloed is een vorm van volbloed (= volledig bloed). Dit bevat ook alle cellen in het bloed. Serum is de vloeistof die overblijft als men bloedplasma laat stollen en het stolsel af centrifugeert. De bloedcellen zijn dan ook uit het serum verwijderd. Het volume verschil tussen serum en volbloed is ongeveer 60%. Als men hetzelfde volume volbloed of serum (bijvoorbeeld één grote druppel) voor de test gebruikt, bevat het serum meer antilichamen dan volbloed. Hierdoor is serum effectiever dan volbloed. Hoewel de bijsluiters het vaak niet vermelden, hebben fabrikanten waarschijnlijk serum gebruikt voor het valideren van hun testen. Voor antilichaamtesten wordt wereldwijd namelijk voornamelijk serum gebruikt. Bloedmonsters worden ook voornamelijk in de vorm van serum opgeslagen.

1.3 Welke foutmarge is acceptabel?

De eerdergenoemde beperkingen geven een indruk van de complexiteit van antilichaamtesten. Tot op de dag van vandaag bestaat er geen enkele antilichaamtest die onfeilbaar is – ook niet als het gaat om ver uitontwikkelde testen zoals testen voor HIV. De testen die ontwikkeld zijn tegen SARS-CoV-2 zitten nog in het beginstadium van ontwikkeling en de betrouwbaarheid is nog maar beperkt of vrijwel niet onderzocht. Daarom zou het verstandig zijn om eerst de betrouwbaarheid van deze testen in het licht van de context voor gebruik vast te stellen alvorens het gebruik te implementeren als onderdeel van beleid.

Hoe vaak mag een test een onjuiste uitslag geven om bruikbaar te zijn? Dat hangt af van de consequenties die men aan de uitslag verbindt. Als iemand slechts uit interesse wil weten of hij of zij SARS-CoV-2 heeft doorgemaakt, heeft een onjuiste uitslag waarschijnlijk weinig gevolgen. Als iemand met een fout-positieve uitslag meent immuun te zijn en daardoor risicovol gedrag gaat vertonen kan dat ernstige gevolgen hebben. In de extreme situatie dat maatregelen in het land pas zouden worden afgeschaald op basis van de veronderstelling dat een groot deel van de bevolking immuun is (waarbij modellering duidt op een noodzakelijke 50-60% immuniteit onder de algemene bevolking), terwijl een groot deel van de testuitslagen waarmee dit vastgesteld is fout-positief is, ontstaat er opnieuw een grote uitbraak. Als een groot deel van de uitslagen fout-negatief is, zouden maatregelen onnodig lang kunnen worden aangehouden. Dit staat nog los van het feit dat momenteel nog niet voldoende bekend is in hoeverre de aanwezigheid van IgG samenhangt met daadwerkelijke bescherming.

De antilichaamtesten die nu massaal worden aangeboden voor detectie van antilichamen tegen SARS-CoV-2 zijn ontwikkeld om acute infecties aan te tonen bij mensen die (recent) flinke klachten hebben (gehad) van de infectie. Ze komen met indrukwekkende specificaties met een hoge sensitiviteit en specificiteit. Deze testen zijn voornamelijk geëvalueerd met monsters van patiënten uit het ziekenhuis. Dat is een selectieve patiëntenpopulatie met ernstige klachten, waarbij we inmiddels weten dat grote hoeveelheden antilichamen worden geproduceerd. Er is in deze evaluaties niet of nauwelijks gekeken naar monsters van mensen met milde klachten of asymptomatische infecties. Ook is niet goed gekeken naar de kruisreactiviteit met andere coronavirussen of allerlei andere condities bij mensen die tot kruisreactiviteit leiden. Tot slot zijn deze tests niet ontwikkeld om de aanwezigheid van immuniteit bij mensen te testen of om bevolkingsonderzoek mee te doen. Ze wel voor die toepassing gebruiken leidt tot hoge percentages onjuiste uitslagen.

Een rekenvoorbeeld:

Stel dat 3% van de Nederlandse bevolking een SARS-CoV-2 infectie heeft doorgemaakt. We gaan dit proberen vast te stellen met een serologische test die een sensitiviteit heeft van 99% en een specificiteit van 97%. Dat zijn indrukwekkende testkarakteristieken voor een serologische test. Veel goed ontwikkelde antilichaamtesten die dagelijks in ziekenhuizen gebruikt worden halen deze specificaties niet. De bevolking testen met een dergelijke test zou er echter toe leiden dat ongeveer de helft van alle positieve testresultaten onjuist is! De positief voorspellende waarde is 50%. De test doet het dan net zo goed als het opgooien van een munt. Is dat acceptabel?

Hoe kan dit? Van de 100 mensen hebben slechts 3 de infectie doorgemaakt. De test heeft een specificiteit van 97%, dus 3 mensen krijgen een fout positieve uitslag. Wel worden bijna alle 3 geïnfecteerde mensen gevonden met een sensitiviteit van 99%. Maar van de positieve uitslagen is dus 3/6 terecht. De test heeft een lage positief voorspellende waarde. De negatief voorspellende waarde is wel veel beter (99,9%).

Als 20% van de bevolking SARS-CoV-2 heeft doorgemaakt, is de positief voorspellende waarde met dezelfde test ~93%. Dat is al een stuk beter. In een ziekenhuispopulatie, waar de a priori kans op een bepaalde aandoening hoog is, omdat de test met de reden van een gerichte verdenking wordt aangevraagd, is het probleem van gebrek aan specificiteit minder groot dan bij een ongerichte screening waarbij de prevalentie veel lager is. Dit geeft aan dat een test niet los kan worden gezien van de populatie en situatie waarin deze wordt toegepast. Daarom zijn de resultaten van antilichaamtesten niet gemakkelijk te interpreteren, ook al zijn ze eenvoudig uit te voeren in de huisartsenpraktijk of zelf thuis.

1.4 Advies om verstandig gebruik te maken van antilichaamtesten

De antilichaamtesten tegen SARS-CoV-2 zijn zeer recent ontwikkeld. Ze zijn ontwikkeld om infecties vast te stellen bij patiënten die in de ziekenhuizen terecht komen: mensen die flinke klachten hebben en met een hoge a priori kans op een infectie met SARS-CoV-2. De specificaties lijken indrukwekkend, maar onafhankelijk onderzoek dat tot nu toe verricht is laat zien dat die specificaties niet waargemaakt kunnen worden als een bredere populatie patiënten wordt getest. Een toepassing van de testen buiten de beoogde doelgroep van de test leidt tot veel onjuiste uitslagen. Ondanks de grote haast die er is, is het niet wenselijk om testen in te zetten voordat deze de noodzakelijke grondige evaluatie hebben gehad.

De World Health Organization (WHO) heeft op 8 april 2020 stelling genomen over het gebruik van POCT en adviseert dit soort testen alleen te gebruiken in research verband. Ze zouden niet gebruikt moeten worden voor andere doeleinden, zoals klinisch diagnostische of als onderliggend bewijs voor beleidsvorming, totdat meer bewijs geleverd en verzameld is voor het gebruik op specifieke indicaties (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

In de hoofdstukken 2 en 3 hieronder worden voorlopige resultaten van onderzoeken in Nederland naar de mogelijke toepassingen van POCT gedeeld.

2. Status validatie POC antilichaam testen

Status per 19 mei 2020

Een eerste inventarisatie naar de status van validatie van POC antilichaam testen is uitgevoerd via de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Hierna hebben regelmatig nieuwe inventarisaties plaatsgevonden, waarop in totaal 51 laboratoria gereageerd hebben. Uit de inventarisatie bleek dat 23 verschillende POC antilichaam testen op 19 mei 2020 in verschillende stadia van validatie verkeren. De selectie van deze testen door de laboratoria heeft plaatsgevonden op basis van beschikbaarheid voordat het centrale triageloket van het Landelijk Consortium Hulpmiddelen (LCH) geïnstalleerd was. In totaal zijn er 168 verschillende POC testen beschikbaar op de wereldmarkt op 11 mei 2020 (<https://www.finddx.org/>), en sinds de LCH geïnstalleerd is, vindt triage en selectie centraal plaats.

In tabel 1 staan de 23 testen die zich in Nederland in een stadium van validatie bevinden. Deze lijst is samengesteld op basis van de informatie van de laboratoria die hebben gereageerd op de uitvraag en is mogelijk niet volledig.

Tabel 1. POC antilichaam testen in verschillende stadia van validatie in Nederland per 19 mei 2020

POCT	Manufacturer	Regulatory	Stage of evaluation (n labs)		
			Finished	Started	Planned
2019 nCoV IgG/IgM Rapid test	Dynamiker Biotechnology (Tianjin) Co., Ltd	CE-IVD	2	0	0
Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test	Cellex Inc.	CE-IVD	3	0	0
InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) Test	InTec PRODUCTS Inc.	CE-IVD	2	1	0
COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette	Zhejiang Orient Gene Biotech Co., Ltd.	CE-IVD	4	0	0
BIOSYNEX COVID-19 BSS	BIOSYNEX	CE-IVD	2	0	0
BIOZEK Corona virus COVID rapid test	Biozek medical	CE-IVD	6	2	0
Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test	Acro Biotech	CE-IVD	3	0	0
Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test	Biomerica Inc.	CE-IVD	1	0	0
DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette	GritOverseas Pte. Ltd	unknown	1	0	0
Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19	Shanghai LiangRun, Biomedicine Tech. Co., Ltd	CE-IVD	1	0	0
2019-nCoV IgM/IgM combo test	BOSON Biotech	CE-IVD	7	0	0
2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette	Prometheus Bio Inc.	CE-IVD	1	0	0
VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test	VivaChek Biotech (Hangzhou) Co. Ltd.	CE-IVD	1	0	0
COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Vomed	unknown	1	0	0
Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test	Beijing Wantai Biological	RUO	1	0	0
The non-invasive MEGA test of SARS-CoV-2	Absea Biotechnology Ltd	Validated	1	0	0
SureScreen COVID-19 Coronavirus Rapid Test Cassette	SureScreen Diagnostics	CE-IVD	0	0	2
COVID PRESTO Ag AAZ France	unknown	unknown	0	1	1
COVID PRESTO COVID-19 IgG/IgM Rapid AAZ France	unknown	unknown	0	1	0

Alltest 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test	Hangzhou Alltest Biotech Co. Ltd	CE-IVD	0	1	0
OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	CTK Biotech, Inc.	CE-IVD	0	0	1
Bioeasy COVID-19 Coronavirus IgG/IgM GICA Rapid Test Kit	Shenzhen Bioeasy Biotechnology	CE-IVD	0	0	1
STANDARD Q Covid-19 Ag	SD Biosensor	CE-IVD	0	0	1

De uitvoering van de plannen die er nog zijn voor verder onderzoek en validatie naar deze POC testen is afhankelijk van de beschikbaarheid en levering van de testen. Verschillende laboratoria geven aan dat er problemen zijn met levering bij enkele van de hierboven beschreven POC testen. Dit heeft er toe geleid dat sommige validaties minder uitgebreid zijn uitgevoerd dan wenselijk.

3 Resultaten en conclusies validatie POC antilichaam testen in Nederlandse laboratoria

3.1 Afbakening en criteria

Status per 19 mei 2020

De resultaten die beschikbaar zijn van validaties van POC testen per 19 mei 2020 zijn voornamelijk resultaten van beperkte validaties, omdat veel testen niet in grote aantallen beschikbaar waren/zijn. De data in dit verslag kan daarom gezien worden als een eerste screening voor de toepasbaarheid van de POC antilichaamtesten. Testen met goede prestaties kunnen eventueel geselecteerd worden voor grondige validatie, indien deze testen in voldoende mate beschikbaar zijn.

Omdat SARS-CoV-2 nog maar recent in Nederland is geïntroduceerd is voornamelijk de sensitiviteit en specificiteit van de IgG antilichamen (versus IgA en IgM) van belang als marker voor het hebben doorgemaakt van de infectie. Het gebruik van serologie en daarmee serologische POCT wordt op dit moment, uitsluitend indien voldoende betrouwbaar, geadviseerd voor de acute patiënten zorg. . Criteria waaraan antilichaam testen moeten voldoen verschillen afhankelijk van de toepassing van de test. In deze screening van POC antilichaam testen¹ zijn de volgende criteria gehanteerd (expert opinion) 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 dagen² na ontstaan klachten bij zowel ernstige als milde 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.: Alleen IgG: specificiteit >98%, sensitiviteit >85% vanaf 10 dagen¹ na ontstaan klachten.

¹ De POCT in dit verslag zijn op de markt voor IgG en IgM bepalingen. (Geen IgA of totaal IgG bepalingen)

² 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. Dit is een levend document en aanpassingen worden voorzien naarmate data omtrent de kinetiek van immunologische responses in verschillende populaties robuuster wordt.

- 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 expert.

3.2 Resultaten en conclusies per point-of-care antilichaam test

Status per 19 mei 2020

De resultaten en conclusies per POCT voor detectie van antilichamen (allen detecteren zowel IgG als IgM die apart uit te lezen zijn) zijn hieronder beschreven voor vier achtereenvolgende punten:

- Sensitiviteit IgM en IgG bij lab-geconfirmeerde patiënten met ernstige klachten en bij gebruik sera afgenomen > 10 dagen na de eerste ziektedag.
- sensitiviteit IgM en IgG bij lab-geconfirmeerde patiënten met ernstige klachten en bij gebruik sera afgenomen binnen 10 dagen na start klachten. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de sensitiviteit van een test in deze categorie niet goed beoordeeld kan worden gezien het vroege tijdstip van afname tijdens het verloop van de infectie.
- sensitiviteit IgG in lab-geconfirmeerde populaties met geen of milde klachten, sera afgenomen >10 dagen na 1^e ziektedag.
- specificiteit IgG.

Indien meerdere laboratoria dezelfde test hebben geëvalueerd is dit een samenvatting van meerdere resultaten.

De resultaten in dit rapport zijn voorlopig, op veel laboratoria worden nog vervolgonderzoeken uitgevoerd met bijvoorbeeld andere patiënten groepen.

Dynamiker Biotechnology 2019 nCOV IgG/IgM Rapid test (2 labs; totaal panel sensitiviteit n=45; specificiteit n=13)

- De sensitiviteit IgM en IgG (100%, n=6) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- De sensitiviteit voor IgM en IgG is 17,9% en 14,3% (n=28) bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen binnen 14 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- De sensitiviteit voor IgM en IgG (54,5%, n=11) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen >10 dagen na 1^e ziektedag, voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- De specificiteit van IgG voldoet niet aan het vooraf gestelde criterium met 92,3% (n=13). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkt aantal monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test (3 labs; totaal panel sensitiviteit n=138; specificiteit n=57)

- De sensitiviteit IgM en IgG (96,8%, n=31) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.

- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 64,5% en 57,9% (n=76), of 20,0% voor IgM/IgG (n=20) bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen binnen 14 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (54,5%, n=11) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >10 dagen, voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet niet aan het vooraf opgestelde criterium met 94,7% (n=57). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkt aantal monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) Test (2 labs; totaal panel sensitiviteit n=118; specificiteit n=77)

- a. De sensitiviteit IgG (96,8%, n=31) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >14 dagen na 1^e ziektedag, voldoet aan de vooraf gestelde criteria. De IgM sensitiviteit is lager met 83,9%, en voldoet niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 76,3% en 77,6% (n=76) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 14 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (63,6%, n=11) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >10 dagen, voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet niet aan het vooraf opgestelde criterium met 87,0% (n=77). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette (4 labs; totaal panel sensitiviteit n=235; specificiteit n=175)

- a. De sensitiviteit IgG (100%, n=39) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen > 10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoet aan de vooraf gestelde criteria. De IgM sensitiviteit (82,1%) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen > 10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoet niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 66,7% en 60,5% (n=81) of 46,2% voor IgM/IgG (n=91) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 of 14 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (83,3%, n=24) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >10 dagen, voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. Voor deze test zijn meer dan 100 samples geëvalueerd, de specificiteit van IgG voldoet aan het vooraf opgestelde criterium met 98,3% (n=175).

BIOSYNEX COVID-19 BSS (2 labs; totaal panel sensitiviteit n=158; specificiteit n=53)

- a. De sensitiviteit IgG en IgM (90,4%, n=73) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.

- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 62,4% en 40,0% (n=85) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 of 14 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De eigenschappen in milde SARS-CoV-2 infecties zijn nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over gedaan worden.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=53). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

BIOZEK Corona virus COVID rapid test (6 labs; totaal panel sensitiviteit n=328; specificiteit n=460)

- a. De sensitiviteit IgG (98,5%, n=87) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoet aan de vooraf gestelde criteria. De IgM sensitiviteit (51,7%) en de IgG/IgM sensitiviteit (82,2%, n=45) voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 46,5% en 51,5% (n=99) of voor IgM/IgG 55,3% (n=76) bij patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 of 14 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (28,6% en 85,7%, n=21) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >10 dagen, voldoen niet aan alle vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. Voor deze test zijn meer dan 400 samples geëvalueerd, de specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 98,0% (n=460).

Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (3 labs; totaal panel sensitiviteit n=77; specificiteit n=50)

- a. De sensitiviteit IgM en IgG (31,6% en 92,1%, n=38) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 48,1% en 63,0% (n=27) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 of 14 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (58,3%, n=12) in populaties met milde of asymptomatische klachten voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria bij sera afgenomen na >10 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 98,0% (n=50). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=23; specificiteit n=25)

- a. De sensitiviteit van IgG (100%, n=6) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >15 dagen na 1^e ziektedag, voldoet aan de vooraf gestelde criteria. De IgM sensitiviteit is lager met 16,7% en voldoet niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit IgM en IgG is 42,9% en 57,1% (n=7) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.

- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (0% en 60,0%, n=10) in populaties met milde of asymptomatische klachten voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria bij sera afgenomen na >10 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=25). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=23; specificiteit n=25)

- a. De sensitiviteit van IgM en IgG (100%, n=6) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >15 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit IgM en IgG is 57,1% en 28,6% (n=7) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (20% en 0%, n=10) in populaties met milde of asymptomatische klachten voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria, bij sera afgenomen na >10 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=25). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Shanghai LiangRun Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19 (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=23; specificiteit n=25)

- a. De sensitiviteit van IgM en IgG (0% en 66,7%, n=6) bij patiënten met een ernstige infectie voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria, bij patiënten waarbij materiaal >10 dagen na eerste ziektedag is afgenomen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit voor IgM en IgG is 0% en 28,6% (n=7) bij patiënten met een ernstige infectie bij materiaal afgenomen <10 dagen na 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (10% en 0%, n=10) in populaties met milde of asymptomatische klachten voldoet niet aan de vooraf gestelde criteria, bij sera afgenomen na >10 dagen. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=25). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet indien wenselijk, de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (7 labs; totaal panel sensitiviteit n=232; specificiteit n=103)

- a. De sensitiviteit IgG (96,1%, n=76) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen na 1^e ziektedag voldoet aan de vooraf gestelde criteria. De IgM sensitiviteit (63,2%) en IgM/IgG (93,1%, n=29) voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit IgM en IgG is 43,2% (n=44) of 57,6% voor IgM/IgG (n=66) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit IgM en IgG (47,1% en 58,8%, n=17) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >10 of >14 dagen voldoen niet aan de vooraf

gestelde criteria. Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters moet de sensitiviteit in deze populatie preciezer bepaald worden met meer monsters.

- d. Voor deze test zijn meer dan 100 samples geëvalueerd, de specificiteit van IgG voldoet niet aan de vooraf opgestelde criteria met 97,1% (n=103).

Prometheus 2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=20 ; specificiteit n=0)

- a. De eigenschappen in ernstige SARS-CoV-2 infecties waarbij materiaal is afgenomen >10 of >14 dagen zijn nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over gedaan worden.
- b. De sensitiviteit IgM en IgG is 20% (n=20) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 7 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De eigenschappen in milde SARS-CoV-2 infecties zijn nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over gedaan worden.
- d. De specificiteit van IgG in controlegroepen is nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over gedaan worden.

VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=10; specificiteit n=10)

- a. De sensitiviteit van IgM en IgG (100%, n=8) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >14 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De eigenschappen in ernstige SARS-CoV-2 infecties waarbij materiaal is afgenomen <10 dagen zijn nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over worden gedaan.
- c. De sensitiviteit voor IgM en IgG (50%, n=2) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >14 dagen voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Omdat dit percentage gebaseerd is op een zeer beperkte set monsters, moet de sensitiviteit in deze populatie preciezer bepaald worden met meer monsters.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=10). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (1 lab; totaal panel sensitiviteit n = 15; specificiteit n=15)

- a. De sensitiviteit van IgM en IgG (100%, n=13) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >14 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De eigenschappen in ernstige SARS-CoV-2 infecties waarbij materiaal is afgenomen <10 dagen zijn nog niet geëvalueerd, daarom kunnen hier geen uitspraken over worden gedaan.
- c. De sensitiviteit IgM en IgG (50%, n=2) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >14 dagen voldoen niet aan de vooraf gestelde criteria. Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de sensitiviteit in deze populatie preciezer bepaald worden met meer monsters.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=15). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (2 labs; totaal panel sensitiviteit n= 59; specificiteit n=9)

- a. De sensitiviteit van IgM/IgG (100%, n=27) voor diagnose bij patiënten met een ernstige infectie, waarbij materiaal is afgenomen >10 dagen na 1^e ziektedag voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- b. De sensitiviteit IgM/IgG is 53,3% (n=30) voor patiënten waarvan serum is afgenomen binnen 10 dagen na de 1^e ziektedag. Hiervan is bevestiging met grotere monsteraantallen nodig.
- c. De sensitiviteit IgM en IgG (100%, n=2) in populaties met milde of asymptomatische klachten bij sera afgenomen na >14 dagen voldoen aan de vooraf gestelde criteria. Omdat dit percentage gebaseerd is op een zeer beperkte set monsters, moet de sensitiviteit in deze populatie preciezer bepaald worden met meer monsters.
- d. De specificiteit van IgG voldoet aan de vooraf gestelde criteria met 100% (n=9). Omdat dit percentage gebaseerd is op een beperkte set monsters, moet de specificiteit preciezer bepaald worden met meer monsters.

Absea non-invasive MEGA test of SARS-CoV-2 (1 lab; totaal panel sensitiviteit n=10; specificiteit n=18)

Deze test voldeed niet op alle vier de hierboven genoemde punten. Bij geen enkele van de PCR bevestigde patiënten konden antilichamen gedetecteerd worden in het serum. Ook de onbesmette GLY en E-swab amies media, beiden veel gebruikt in virustransport en conservatie, zijn consequent positief in deze test. Deze zijn bekeken omdat deze test ook op swabs gebruikt zou kunnen worden volgens de producent.

3.3 Correlatie met aanwezigheid neutraliserende antilichamen.

Afhankelijk van het doel van het uitvoeren van serologie kan het essentieel zijn om de betrouwbaarheid van routine serologietesten voor het vaststellen van de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen vast te stellen. Voor acht POCT is ook gekeken naar correlatie met aanwezigheid neutraliserende antilichamen (test capaciteit in ieder geval aanwezig bij RIVM en Erasmus MC). Aanwezigheid van neutraliserende antilichamen is een mogelijk aanwijzing voor immuniteit.

Bij een vergelijking van de IgG detectie van 7 POCT met de Wantai ELISA (in nationale voorraad) en specifiek voor die sera die in zowel de Wantai ELISA als in de virus neutralisatie test positief waren, is waargenomen dat de InTec test het beste scoorde met IgG detectie in 14 van 16 sera met een neutralisatie titer (87.5%). Voor de Biomerica en AcroBiotech testen was dit 13 van 15 (86.7%) sera met neutraliserende antilichamen. Voor Cellex 12 van 16 (75%) en voor Dynamiker 11 van 16 (68.7%). In de tweede studie werd een goede correlatie gevonden met een neutralisatie test in samples afgenomen >10 dagen na start symptomen voor de InTec (IgG 98.1%), Cellex (IgG 96.2%), en Zhejiang Orient Gene (IgG 94.4%) testen.

3.4 Samenvatting eerste laboratorium resultaten.

De verschillende POCT variëren enorm in hoe ze presteren. *Vanwege de beperkte beschikbaarheid van testen zijn alle bevindingen voorlopig en moeten nog bevestigd worden met grotere monsteraantallen. De monsteraantallen zijn te klein voor definitieve conclusies met betrekking tot gebruik voor de testen die na deze eerste validatie ronde nog implementatie potentieel voor bepaalde contexten hebben.*

De volgende testen voldoen op dit moment aan het vooraf gestelde criterium van specificiteit >98% wanneer alle specificatie panels van de verschillende laboratoria bij elkaar genomen worden.

- Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette (98,3%, n=175)
- BIOSYNEX COVID-19BSS (100%, n=53)
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (98,0%, n=460)
- Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (98,0%, n=50)
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (100%, n=25)
- DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (100%, n=25)
- Shanghai LiangRun Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19 (100%, n=25)
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (100%, n=10)
- Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (100%, n=15)
- Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (100%, n=9)

Verder onderzoek met grotere aantallen samples is nodig. De Prometheus 2019-nCoV IgG/IgM is nog niet geëvalueerd voor specificiteit met behulp van sera van een controlegroep en/of kruis reagerende infecties.

De onderstaande testen voldoen (bij evaluatie met (zeer) beperkte monsteraantallen) aan het vooraf gestelde criterium van sensitiviteit >95% om eventueel gebruikt kunnen worden **in aanvulling op** voorkeursdiagnostiek bij **ernstig zieke patiënten, vanaf 10 dagen na 1^e ziektedag**. De standaard voor diagnostiek in deze setting is echter RT-PCR. Serologie zou voor diagnostiek bij deze groep patiënten, waarbij op basis van kliniek (bv op basis van CT-scan) een sterk vermoeden bestaat op een SARS-CoV-2 infectie maar waarbij de PCR herhaaldelijk negatief is, van diagnostische waarde kunnen zijn. Hierbij gaat de voorkeur echter uit naar ELISA testen waarbij een hogere sensitiviteit en specificiteit behaald kunnen worden dan met POCT (zie document randvoorwaarden serodiagnostiek voor SARS-CoV-2). Dit zal nader onderzocht moeten worden.

- Dynamiker Biotechnology 2019 nCOV IgG/IgM Rapid test (100%, n=6)
- Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test (96,8, n=31)
- DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (100%, n=6)
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (100%, n=8)
- Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (100%, n=13)
- Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (100%, n=27)

Van deze testen voldoen de Diagnosure, VivaDiag, Vomed en Wantai ook aan het vooraf gestelde criterium voor specificiteit. Bij alle testen is gebruik gemaakt van een (zeer) beperkt aantal monsters, daarom is bij alle testen meer onderzoek nodig.

De volgende testen behoeven verder onderzoek voor toepasbaarheid in de diagnostiek omdat ze, in **patiënten met ernstige infecties die in het ziekenhuis zijn opgenomen** en waarbij monsterafname **>10 dagen na 1^e ziektedag plaatsvindt**, wel een sensitiviteit >95% hebben voor IgG, maar niet voldoen aan het sensitiviteit criterium voor IgM van >95%.

- InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) Test (IgG: 96,0%, IgM 80,0% n=25)

- Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette (IgG:100%, IgM: 82,1%, n=39)
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (IgG: 98,3%, IgM: 57,6%, n=59)
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (IgG: 100%, IgM: 17,0%, n=6)
- BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (IgG: 96,1%, IgM: 63,2%, n=76)

Van deze testen voldoen de Zhejiang Orient Gene, BIOZEK en Biomerica aan de vooraf gestelde criteria voor specificiteit. De Prometheus 2019-nCoV IgG/IgM moet nog getest worden in patiënten met ernstige infecties waarbij monsternamen >10 dagen na 1^e ziektedag plaatsvindt. Dit zijn observaties op basis van beperkte sample sets.

Geen van de geëvalueerde sneltesten voldoen (bij evaluatie met beperkte monsteraantallen) aan het vooraf gestelde criterium van sensitiviteit >95% voor diagnostiek in een populatie van **patiënten met milde klachten of met asymptomatische infecties** waarbij monstermateriaal is afgenomen **>10 dagen na start van symptomen**.

De sensitiviteit IgG van de BIOZEK Corona virus COVID rapid test (85,7%, n=21) in de populatie met milde klachten voldoet op basis van zeer lage aantallen samples nu aan het criterium voor sensitiviteit >85% en zou dus mogelijk inzetbaar kunnen zijn voor het testen van subpopulaties en voor seroprevalentie onderzoeken bij monsterafname **>10 dagen na start van symptomen**. Dit zou zinvol kunnen zijn 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, maar op het moment nog niet toepasbaar. Het is echter absoluut noodzakelijk dat dit eerst op groetere cohorten vastgesteld wordt.

3.5 Voorlopige conclusie op grond van eerste laboratorium resultaten

Op grond van de eerste resultaten kunnen de volgende voorlopige conclusies getrokken worden:

1. Vier van de onderzochte POC antilichaam testen voldoen aan de vooraf opgestelde criteria voor sensitiviteit IgM en IgG en specificiteit IgG voor diagnostiek bij patiënten die een ernstige infectie hebben doorgemaakt wanneer monsternamen plaatsvindt na minimaal 10 dagen na de 1^e ziektedag. De relevantie en toegevoegde waarde ten opzichte van andere diagnostiek is echter onduidelijk, omdat dit een groep betreft die opgenomen is in het ziekenhuis en meestal al met PCR gediagnosticeerd wordt en waar het uitvoeren van een snel test t.o.v. een routine ELISA geen voordelen biedt. Voor patiënten met een negatieve SARS-CoV-2 PCR en blijvende sterke verdenking kan een antilichaambepaling na >10 dagen van toegevoegde waarde zijn mits de sensitiviteit hoog is. Of deze testen geschikt zijn voor ernstig zieke patiënten in een thuissituatie of verzorgingstehuis waarbij op andere gronden besloten wordt om de patiënt niet op te nemen in het ziekenhuis moet nog worden onderzocht. Voor gebruik in huisartsen praktijken, waar patiënten met milde tot matige klachten gezien worden, is voor zover nu bezien kan worden geen toegevoegde waarde (zie volgende punt). Voor een definitieve conclusie zijn nog niet voldoende gegevens bekend.
2. Van de POC antilichaam testen die geëvalueerd zijn op populaties met milde klachten en asymptomatische infecties voldoet er geen enkele aan de vooraf opgestelde criteria voor diagnostiek bij monsternamen >10 dagen. Dit duidt er vooralsnog op dat gebruik van sneltesten in eerste lijnzorg niet aangewezen is.

De POCT die in dit rapport geëvalueerd zijn, zijn testen die buiten laboratorium condities gebruikt zouden kunnen worden met volbloed uit een vingerprik als ingangsmateriaal. In dit rapport zijn alleen resultaten en conclusies beschreven die zijn verkregen binnen laboratoriumcondities met meestal serum als ingangsmateriaal. De prestaties zullen bij gebruik buiten laboratoria met vingerprikbloed lager zijn dan hier gerapporteerd. Daarnaast kunnen POCT buiten een professionele laboratoriumsetting gebruikt worden door personen die weinig ervaring hebben en vage bandjes of onduidelijke instructies kunnen tot een foute conclusie kunnen leiden. Het speelt zich af buiten het zicht van kwaliteitscontrole.

Als laatste dient nogmaals opgemerkt te worden dat de World Health Organization (WHO) op 8 april 2020 stelling heeft genomen over het gebruik van POCT en adviseert dit soort testen alleen te gebruiken in research verband. Ze zouden niet gebruikt moeten worden voor andere doeleinden, zoals klinisch diagnostische of als onderliggend bewijs voor beleidsvorming, totdat meer bewijs geleverd en verzameld is voor het gebruik op specifieke indicaties (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

4 Stappenplan voor de nabije toekomst

Dit is een gebundeld verslag van diverse data verzameld door Nederlandse MMLs, deze 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 collega laboratoria via de taskforce serologie.