

**Inzet van serologie in de bestrijding van SARS-CoV-2.**

29052020-Taskforce serologie.

Serologie kan inzicht geven of iemand een bepaalde infectie heeft doorgemaakt en in de mate van aanwezigheid van eventuele beschermende immuniteit. SARS-COV-2 is een nieuw pathogeen waarvoor nog veel onzekerheden bestaan over het verloop van de immuunrespons in het brede spectrum aan klinisch manifestatie van infectie (asymptotisch tot ernstig met dodelijke afloop) en de mate en duur van beschermende immuniteit in correlatie met klinische verloop. De gouden standaard voor serologisch testen in het coronavirus (vaccin)veld is het meten van de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen. Deze bepaling is slechts op kleine schaal en in specialistische laboratoria uitvoerbaar. Voor het grote aantal andere methoden voor antistofbepaling dat op de markt is of wordt gebracht zijn nog veel onzekerheden met betrekking tot hun geschiktheid om accuraat het doormaken van infectie en eventuele immuniteit vast te stellen.

De inzet van SARS-COV-2 serologie kent de volgende aspecten;

- a. Het vaststellen van de etiologie van infectie bij patiënten. Hierbij gaat het om aanvulling van diagnostiekbeleid ten behoeve van zorg en maatregelen voor de individuele patiënt wanneer moleculaire diagnostiek niet afdoende helderheid biedt.
- b. Het vaststellen van het doorgemaakt hebben van infectie in het kader van tegemoetkoming aan algemene behoefte (welzijnsaspect)
  - B1. bij specifieke groepen zoals hoog risico populaties (zorgpersoneel, contactberoepen)
  - B2. maatschappij breed
- c. Het vaststellen van het doorgemaakt hebben van infectie ter ondersteuning van bron en contact opsporing (BCO)
- d. Het vaststellen van het doorgemaakt hebben van infectie in het kader van persoon-specifieke management van risico's.
- e. Het monitoren van het verloop van de epidemie en daarmee samenhangende aspecten (bescherming en besmettelijkheid vraagstukken) in (sub)populaties.
- f. Het verrichten van onderzoek naar lacunes in kennis, onder andere in de relatie tussen het aantonen van antistoffen en de aanwezigheid van beschermende immuniteit.

**a. Het vaststellen van de etiologie van infectie bij patiënten.**

Op dit moment zijn er vele commerciële testen op de markt voor de detectie van IgG, IgM, IgA en/of total Ig. Het aanbod verschilt van testen die goed bruikbaar zijn als aanvulling op reguliere moleculaire diagnostiek tot testen die nauwelijks geschikt zijn. Om zo efficiënt mogelijk zicht te krijgen op de betrouwbaarheid van testen worden validatie data uit verschillende Nederlandse laboratoria verzameld en geaggregeerd gedeeld, nationaal en internationaal ([sneltesten.1\(10\)\(20\)@autoanalyser](mailto:sneltesten.1(10)(20)@autoanalyser)). In afwachting van meer data met betrekking tot de eind april op de markt gekomen autoanalyser testen en andere later op de markt gekomen ELISA testen kan *op dit moment i.i.g. gesteld worden dat de centraal ingekochte Wantai Total Ab test een zeer hoge accuratesse heeft om vast te stellen of iemand een SARS-CoV-2 infectie heeft doorgemaakt*. De test staat op dit moment t.b.v. intra- en extramurale patiëntenzorg, ter beschikking van laboratoria met ISO15189 accreditatie met als medisch werkveld Medische Microbiologie en met als flexibele scope “Antilichaambepaling d.m.v. immuno- assay voor het uitvoeren van serologie”. Hiermee is de kwaliteit van het gehele diagnostische proces van pre-analyse, analyse tot en met interpretatie en consultatie geborgd bij adequate indicatiestelling. Medisch microbiologische laboratoria zijn in het kader van hun kwaliteitsbeleid verplicht om zich te vergewissen van de kwaliteit van de door hun uitgevoerde ELISA.

Taskforce:

- Er is op dit moment beschikking in Nederland over accurate serologie testen ten behoeve van patiëntenzorg. De komende weken zal meer inzicht rond betrouwbaarheid van verschillende nieuwe testen ontstaan en zal door deze inzichten de breedte van het aanbod aan accurate serologie en type serologie (IgG, IgA, IgM, total Ig) verhogen.
- Kwaliteit van gehele diagnostische proces wordt geborgd door beleg hiervan uitsluitend in laboratoria met ISO15189 accreditatie met als medisch werkveld Medische Microbiologie en met als flexibele scope “Antilichaambepaling d.m.v. immuno- assay voor het uitvoeren van serologie.
- Een nationale voorraad van diverse accurate serologische testen zou een tool kunnen zijn voor de overheid om nationaal in te regelen dat uitsluitend betrouwbare serologie wordt aangeboden in betrouwbare context. De taskforce acht dit echter op dit moment onwenselijk vanuit de opvatting dat laboratoria die aan de hierboven gestelde eisen voldoen in staat zijn om naar eigen inzicht accurate diagnostiek aan te bieden, en mogelijk niet noodzakelijk gezien het brede aanbod van serologie op de markt.
- Het aggregeren en delen van validatie data onder de laboratoria is in deze fase van de pandemie van belang voor de laboratoria om accurate testen uit het brede marktaanbod te selecteren.
- Bij gebleken geschiktheid van serologische testen voor met name high throughput platformen (zgn autoanalyser testen, data verzameling is gaande) is de verwachting dat de vraag hiervoor enorm zal toenemen. Het is wenselijk dat goed gemonitord wordt dat hier geen tekorten gaan ontstaan.
- Garantstelling door de overheid van voldoende voorraden van betrouwbare serologie voor de gebruikte platformen (keuze op basis van Taskforce advies, o.a. gebruik Wantai voorraad) is hierbij een optie. Bij de huidige markt wordt er op

dit moment geen noodzaak gezien door de Taskforce voor deze garantiestelling. Het is wenselijk dat goed gemonitord wordt of een veranderende markt dit wel noodzakelijk maakt.

**b. Het vaststellen van doorgemaakte infectie als welzijnsaspect.**

B1. bij specifieke groepen zoals hoog risico populaties (zorgpersoneel, vitale contactberoepen)

Onder personeel in zorginstellingen maar ook onder personen in vitale contactberoepen (bijvoorbeeld thuiszorg, agenten, leraren) en bij mantelzorgers bestaat een grote behoefte naar het vaststellen van de SARS-CoV-2 infectiestatus. Hierbij wordt gedacht aan :

- het testen van personen belast met zorg voor de meest kwetsbaren. Hierbij kan gedacht worden aan verpleeghuizen en zorgsituaties waarbij “ de 1,5 meter maatschappij” en reguliere hygiëne nauwelijks of niet te handhaven is. Dat betreft bijvoorbeeld psycho-geriatrische afdelingen in ziekenhuizen, en instellingen of afdelingen belast met de zorg van personen met gedragsstoornissen. Daarnaast kan gedacht worden aan instellingen of afdelingen belast met zorg voor anderszins hoog risico patiënten (transplantatie, ernstig immuungestoord)

- het testen van personen met het hoogste risico op blootstelling. Hierbij kan gedacht worden aan COVID-19 afdelingen, ICs, triage centra.

- het testen van personen in vitale contactberoepen. Hierbij kan gedacht worden aan agenten, leraren,

Testen zouden aangeboden kunnen worden als inhaalslag, aangezien zij in veel omstandigheden onder moeilijke omstandigheden met beperkte of geen PBM hebben moeten werken. Testuitslagen moeten zorgvuldig geïnterpreteerd en gecommuniceerd worden (experts). Onder geen beding moet hier het gehanteerde testbeleid voor vroegopsporing van SARS-CoV-2 introductie veranderd worden.

## B2. maatschappij breed

Dit is een algemeen welzijnsaspect waarvan de Taskforce serologie signaleert dat er in toenemende mate behoefte toe bestaat en dat deze behoefte door de markt geadresseerd gaat worden met of zonder centrale regie.

Taskforce:

- De overheid moet besluiten of ze regie wil nemen op het adresseren van deze brede en specifieke maatschappelijke behoefte en aan de exacte invulling van deze regie.
- Deze maatschappelijke behoefte zou in stappen geadresseerd kunnen worden (in analogie aan het aanbieden van moleculaire testen)
- Hierbij wordt geadviseerd te beginnen met de medewerkers in de zorg en andere vitale contactberoepen zoals beschreven onder B1. (zie ook in relatie met punt e). Dit zou een goede tussenstap zijn om meer ervaring op te doen omdat serologie nog niet breed ingezet wordt maar ook als pilot voor o.a. logistiek.
- Inzet van de nationale voorraad Wantaitesten voor B1 wordt als wenselijk gezien.
- Het is wenselijk om centrale regulering te hebben van inzet van accurate testen in een kwalitatief hoogwaardige setting zoals beschreven onder punt a. : zonder deze regie zal de laboratorium markt inspringen op deze maatschappelijke behoefte waarbij de kans bestaat dat dit zich gaat afspelen buiten noodzakelijke kwaliteitskaders (qua test, lab) en dat de resultaten zich gaan onttrekken aan de cruciale nationale dataverzameling (serologische dagstaten). Met name de uitgifte van fout positieve uitslagen brengen grote risico's met zich mee.

## c. Het vaststellen van het doorgemaakt hebben van infectie ter ondersteuning van bron en contact opsporing (BCO)

Serologie kan een belangrijke toegevoegde waarde hebben bij bron-en contact onderzoek en wordt momenteel af en toe ingezet bij clusters die worden opgevolgd na melding van COVID-19 patiënten. In deze context gebeurt de serologie en de interpretatie daarvan in overleg tussen het uitvoerende laboratorium en de GGD arts en kan de terugkoppeling aan betrokkenen van goed advies worden voorzien. Voor deze vragen zou serologie toegevoegde waarde hebben.

Taskforce:

- -Serologie kan in sommige gevallen BCO ondersteunen, naast de patiëntenzorg zoals genoemd onder a). Inzet vanuit de nationale voorraad Wantai testen is hierbij zinvol.

#### **d. Het monitoren van het verloop van de epidemie.**

Serologie als tool om het verloop van de epidemie te monitoren kan worden ingezet op verschillende manieren:

- bevolkingsbreed onderzoek (Sanquin, PIENTER) -> loopt
- dataverzameling uit patiëntendiagnostiek -> loopt, serologische dagstaten zouden daarvoor moeten worden ingericht.
- breed testen van specifieke subpopulaties zoals leraren, kappers, zorgmedewerkers, agenten -> dit loopt her en der in onderzoekverband (o.a. ZonMw gefinancierd) maar niet subpopulatie breed. Kan in feite gekoppeld worden aan gefaseerde invoer van breed testen zoals genoemd onder b.

#### Taskforce:

- Voor inzicht in het beloop van de pandemie, evaluatie van maatregelen, en ondersteunen van beleidsadviezen zijn genoemde studies cruciaal. Daarnaast is onderzoek nodig zoals beschreven bij e).

#### **e. Het verrichten van onderzoek naar lacunes in kennis van belang voor rol serologie in bestrijding.**

Het verkrijgen van inzicht in correlatie tussen aanwezigheid van (verschillende typen) antistoffen, cellulaire immuniteit, en de mate en duur van beschermende immuniteit is cruciaal en wordt onderzocht in studies nationaal en internationaal. Voor de inzet van serologie is het vertalen van deze onderzoeken naar de praktijk een belangrijke opdracht voor de taskforce.

Uit de nationale voorraad Wantai testen zijn een kleine 1000 kits tegen vergoeding beschikbaar gesteld aan 21 onderzoeksprojecten die die praktijkvragen bekijken. Er wordt gekeken met ZonMW of er een specifiek programma op gezet dient te worden voor het adresseren van meer diepgaande immuniteitsvraagstukken rond SARS-CoV-2. Indien gewenst kunnen testen uit de nationale voorraad hiervoor ter beschikking gesteld worden. Vast staat dat ook andere typen testen dan testen die total Ig bepalen hiervoor van belang zijn.

#### Taskforce:

Speerpunten voor onderzoek:

- duur en mate van beschermende humorale en cellulaire immuniteitsopbouw bij asymptomatisch, mild en ernstig geïnfecteerde personen
- mechanismen van bescherming tegen ziekte bij kinderen

**f. De duiding van serologie uitslagen ten behoeve van persoonsgebonden management van risico's.**

Voor het gebruik van serologie ten behoeve van de invulling van persoonsgebonden maatregelen om circulatie van SARS-CoV-2 te beperken is het noodzakelijk om te weten hoe serologie uitslagen van de verschillende reguliere serologische testen samenhangen met aanwezigheid van beschermende immuniteit in de tijd. Dit zal naar verwachting verschillen tussen de testen die op de markt zijn. Factoren die hier onder andere van invloed op zijn: a) Isotype test, bv total IgG test vs IgG test; b) antigen gebruikt in test, bv N eiwit vs S eiwit vs N+S; c) fabrikant.

Met betrekking tot de Wantai total Ab test in de huidige nationale voorraad kan het volgende opgemerkt worden:

-het vaststellen van de correlatie tussen hoogte positief signaal en de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen is lastig omdat de Wantai test een total Ab Ig test is. Inzet van serologie tbv adresseren immuniteit vraagt bij voorkeur om een IgG test. (hierbij dient opgemerkt te worden dat eind maart voor zover bekend geen goede IgG ELISA op de markt was). In de loop van tijd (precieze kinetiek nog onvoldoende bekend) zullen IgA en IgM responsen verdwijnen en alhoewel het de verwachting is dat neutraliserende IgA/IgM responsen ook zullen leiden tot een robuuste IgG en memory respons is daar nog geen data voor beschikbaar.

-het ErasmusMC heeft vastgesteld dat bij een goed gekozen (hoge) cut-off van de Wantai Ig ELISA de correlatie met het hebben van neutraliserende antistoffen zeer hoog is. Daarnaast hebben zij vastgesteld dat bij geïnfecteerde personen met een positieve RT-PCR alle virus kweken uit het PCR sample negatief waren (dus afwezigheid van infectieus virus) bij personen met neutraliserende antistoffen.

-Het RIVM ism ElisabethTweesteden ziekenhuis en het Admiraal de Ruyter ziekenhuis zien deze correlatie niet bij mensen met milde klachten (gedefinieerd als zijnde zonder noodzaak ziekenhuisopname).

Bovenstaande geeft direct de complexiteit van het immuniteitsvraagstuk weer en hoe uitslagen van specifieke reguliere testen betrouwbaar te vertalen naar uitspraken over immuniteit.

Beschermende immuniteit is het resultaat van een complexe samenhang van verschillende afweerresponsen in het menselijk lichaam. Extrapolerend vanuit wat bekend is voor respiratoire virussen en andere humane coronavirussen is de verwachting dat een doorgemaakte infectie doorgaans leidt tot een kortdurende, partiële bescherming waarbij herinfectie na hernieuwde blootstelling waarschijnlijk leidt tot een vermindering van de ernst van klinisch ziektebeeld. (Dit zou eventueel gepaard kunnen gaan met een verminderde besmettelijkheid bijvoorbeeld door afwezigheid van hoesten.). Hoe dit precies zit voor SARS-CoV2 is nog niet goed uitgezocht en vraagt ook om een type onderzoek dat enige tijd (1 a 2 jaar) gaat bestrijken.

Voor verdere uitwerking en verkenning:

Gebruik van serologie ter ondersteuning van besluitvorming rond prioritering inzet vaccins.

Zorginstellingen: Onder zeer specifieke, precies gedefinieerde omstandigheden zou serologie bij individuele personen (personeel, patiënten, vaste bezoekers) wel

meerwaarde kunnen hebben *zonder dat de expliciete basis maatregelen zoals thuisblijven bij klachten, gebruik PBM, goede hygiëne en social distancing (waar mogelijk) losgelaten worden.* Toepassingen die hierbij voorzien worden is het adresseren van onrust bij groepen met hoog risico op infectie (overlap met punt b), keuze van inzet van personeel in specifieke situaties, cohorteren van patiënten binnen de zorginstelling, aanpassen bezoekenregelingen zoals het toelaten van (vast) bezoek in specifieke situaties en minder restrictief contact beleid. Hierbij is het van belang dat onder geen beding het gehanteerde testbeleid voor vroegopsporing SARS-CoV-2 introductie zal worden veranderd.

Achtergrond: Gezien het beloop van de pandemie is niet onwaarschijnlijk dat in sommige instellingen (verpleeghuizen, instellingen waar hygiëne moeilijk te handhaven is) aanzienlijk hogere seroprevalenties gevonden worden. Eerste niet-gepubliceerde resultaten uit het buitenland laten zien dat de seroprevalentie in sommige instellingen voor ouderenzorg > 60% was, wat zou betekenen dat het mogelijk wordt om de blootstellingsgeschiedenis mee te nemen in beleidsafwegingen. Het vermoeden is dat dit in sommige huizen waar veel COVID-19 patiënten zijn geweest het geval zou kunnen zijn. In overige instellingen en bij individuen werkzaam in vitale beroepen zoals genoemd onder B1 die hebben doorgewerkt tijdens de crisis is de seroprevalentie momenteel mogelijk iets hoger dan die in de rest van de bevolking.

#### Taskforce:

- Onder de voortschrijdende opbouw van kennis met betrekking tot mate en duur van immuniteit na het doormaken van een SARS-CoV-2 infectie wordt het als nuttig gezien om gefaseerd breed serologie aan te bieden (zie punt b).
- Samenhang tussen uitslagen uit reguliere serologie testen en de aanwezigheid van immuniteit dient goed uitgezocht te worden (zie punt e). Hierbij moet de inzetbaarheid van accurate IgG testen vs total Ab testen voor extrapolatie naar bescherming na het verdwijnen van IgA en IgG meegenomen te worden.
- Overheid moet besluiten in welke mate ze regie wil voeren op het breed inzetten van serologie (zie punt b),
- In de context van bovenstaande onzekerheden en het feit dat de kennis over de mate van bescherming nog ontoereikend is, wordt het onwenselijk geacht dat personen die een positieve serologie testuitslag hebben dat gaan beschouwen als "immuniteitspaspoort" en daarop hun gedrag gaan afstemmen.
- Onder zeer specifieke, precies gedefinieerde omstandigheden zou serologie bij individuele personen meerwaarde kunnen hebben met handhaving van de basis bestrijdingsprincipes. Dit behoeft verdere uitwerking en afstemming met betrokken partijen, juristen, ethici en gedragswetenschappers.

#### **Sneltesten.**

Het huidige beleid t.a.v. afwezigheid van toepasbaarheid sneltesten in laboratorium setting moet regelmatig getoetst worden.