

To: IMS-Listf (10)(2e)@rivm.nl]
From: (10)(2e)
Sent: Tue 10/6/2020 8:04:20 AM
Subject: update rondom coronawerk
Received: Tue 10/6/2020 8:04:22 AM

Beste IMS-ers

De afgelopen tijd is er erg veel werk verzet. Niet alleen is er veel werk verzet, het betreft ook veel nieuwe aspecten zoals een studie die direct betrokken is op COVID-19 met daarbij extra druk, zowel kwa tijd als verantwoordelijkheid. Dat was soms best spannend en stres-vo!, tegelijkertijd is het met de uitdagingen en de leercurve die we doormaakten best heel goed gelukt. [applaus].

Hieronder een stukje terugblik en info. Het is een heel verhaal, haal ff je 10-uurtje koffie/thee * .

Er hebben meerdere to do lijsten gecirculeerd met punten zoals

- Pakketten maken
- Pakketten uitpakken, checken, invullen
- Checken ics
- Nieuwe antigenen testen
- Weer opnieuw koppelen en valideren
- Samples hermeten
- Bestellingen
- Papierwerk rondom klinische studie
- Deelnemers te woord staan
- Nogmaals pakketten pakketten
- Validatie panels draaien voor cutoffs (en opnieuw ...)
- Samples plukken
- IgA en IgM
- Aviditeit
- Datasets compleet maken en checken
- Enz

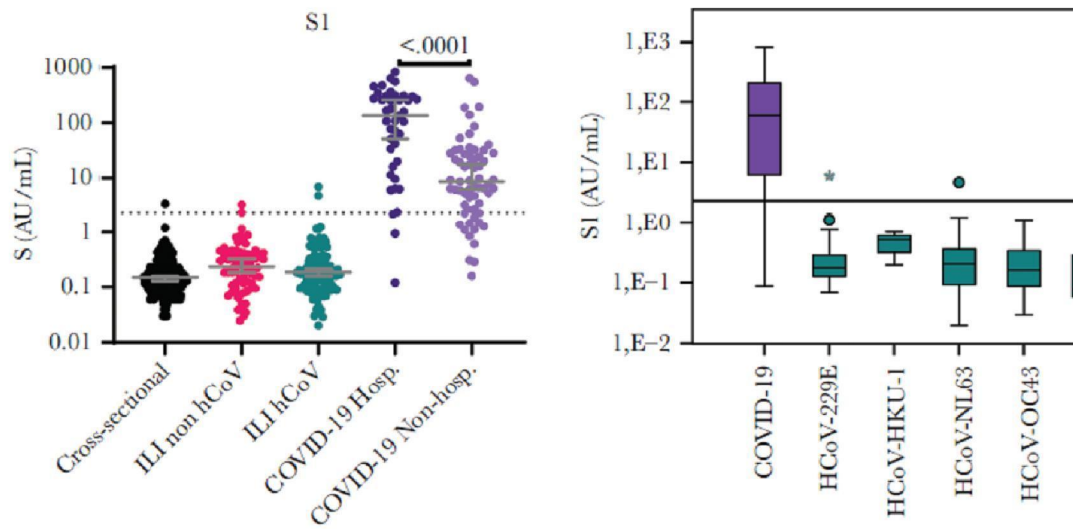
Veel werk toch?

Output tot nu toe:

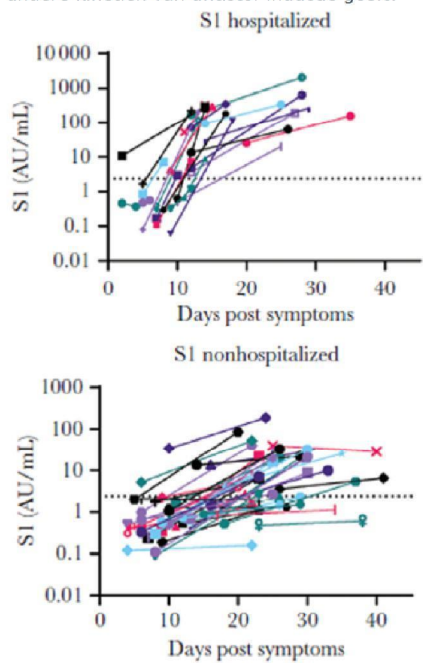
- 1 vd beste SARS-CoV-2 assays ter wereld (nee, dat is niet overdreven)
- 1 paper in JID: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa479>
- 1 OMT rapport
- 1 response team presentatie
- 2 WHO/ECDC presentaties
- Data als input voor modellers (Als je (10)(2e) di 6-10 over prevalentie etc gehoord hebt was dat ook pico2)
- 1 paper under review
- Meerdere papers in de pijplijn voor de komende weken/maanden
- Data voor meerdere externe studies

Highlights JID paper:

De assays detecteert specifieke antistoffen, (vrijwel) geen interferentie door andere virale infecties inclusief coronavirussen (groen)



Verder is ook goed te zien dat afhankelijke van de ernst van de klachten (wel of niet in ziekenhuis/IC opgenomen) andere kinetiek van antistof inductie geeft:



ONgoing en ToDO:

- PiCo3 pakketten
- EPI is bezig geweest dmv mixture modeling op PiCo2 nogmaals naar de cutoff te kijken, onderaan iets meer info daarover
- Data analyses FFX en P3, PiCo1, PiCo2 voor een gezamenlijk paper over antistof kinetiek (IgM, IgA, IgG, aviditeit)

- EPI data analyses PiCo2
- Herinfectie studie (Rob en Rutger met IDS)
- IgG in speeksel FFX
- Binnenkort meten PiCo3
- BCG studie, cellgene trimeer Spike antigenen, ...

Later deze week hopen we resultaten rond te sturen, dat is nog in progress...

Vergeet niet het post scriptum over de cutoff te lezen *

HG (10)(2e)

Post scriptum

Cutoff context:

We weten hoe goed MIAs kunnen zijn in het kwantificeren van antistof concentraties. Bij de SARS-CoV-2 MIA die in heel korte tijd ontwikkelt is moest die ook al snel ingezet worden voor een rapport aan het OMT met daarin percentages positief (seroprevalentie) voor SARS-CoV2. Dat betekent dat we panels van sera moesten analyseren van mensen met wel of geen historie van COVID-19. Na een vaccinatie response is het vaak heel duidelijk wat negatief en positief is. Bij SARS-CoV-2 ligt dat veel genuanceerder, alle concentraties van negatief tot heel hoog komen voor, en dat is ook nog eens afhankelijk van hoeveel dagen of weken na infectie het monster genomen is. Om een cutoff te bepalen maken we gebruik van een Receiver Operator Curve analyse. Uit die analyse volgt hoe goed een test is te onderscheiden of iemand iets wel of niet gehad heeft. Uit die analyse kan een cut off bepaald worden met een bepaalde specificiteit (true negatieve rate) en sensitiviteit (true positive rate). Een standaard ROC analyse weegt sensitiviteit even zwaar mee als specificiteit. In het supplement van ons JID staat een prachtige tabel met toelichting in de tekst waarin we aangeven wat de consequenties zijn als je die keuze overlaat aan de ROC, voor seroprevalentie schattingen is die keuze niet altijd optimaal, dus we geven hier een aantal voorbeelden hoe dat uitpakt als je zou kiezen voor een hogere specificiteit danwel hogere sensitiviteit van de test, en wat de consequenties hiervan zijn op de prevalentie schattingen, de ROC biedt die keuze (eventueel; omdat op dit moment nog maar een klein percentage (~5%) in de bevolking geïnfecteerd is geweest, hebben we gekozen voor een cut-off die een relatief hoge specificiteit van de test garandeert).

Een voorbeeld van dit probleem:

Stel, in het echie, is 10% van de mensen geïnfecteerd.

De test is 90% specifiek en 90% sensitief.

We zouden dan 10% van de niet-geïnfecteerden toch als positief afgeven

We zouden 10% van de 5% geïnfecteerden niet detecteren

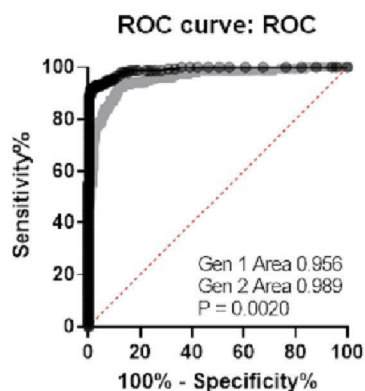
Dan door de 90% sensitiviteit missen we 1 geval

Dan door de 90% specificiteit classificeren we 9 mensen ten onrechte als geïnfecteerd

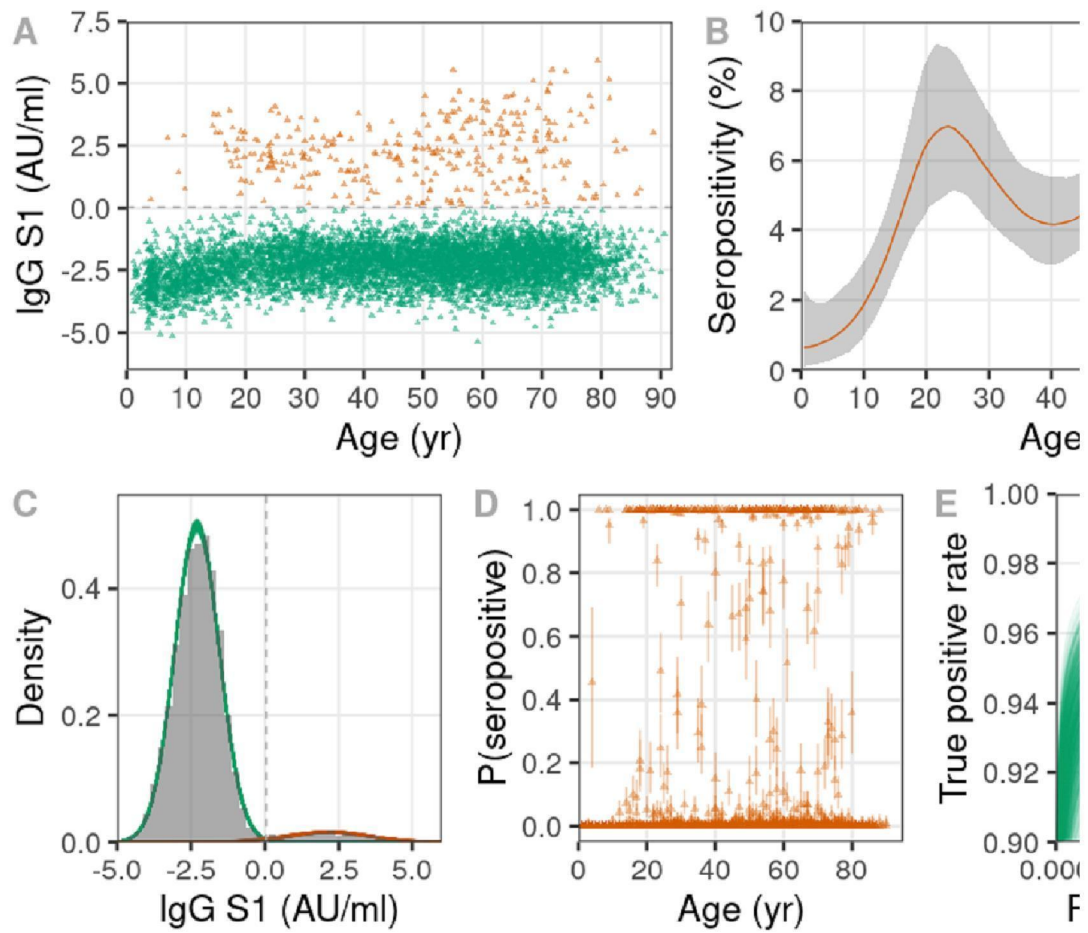
De overall schatting komt dan uit op $10 - 1 + 9 = 19\%$

- Conclusie: welke test specificiteit en sensitiviteit de beste seroprevalentieschatting afgeeft hangt af van de daadwerkelijke percentage geïnfecteerden.

Zoals gezegd, is de SARS-CoV-2 MIA erg goed, zeker de inmiddels 2^e generatie van Spike S1. We hebben sinds de 2^e generatie gewerkt met een relatief hoge cut off voor Spike S1 (2.11 AU/mL) voor een hoge specificiteit van 99.7% om met name te voorkomen dat we veel vals-positieven zouden krijgen, wat ook de downstream analyses van risicofactoren bijv zou verstoren. Hoe goed een cutoff geschat kan worden hangt verder af van welke validatie panels er beschikbaar zijn en in hoeverre die representatief zijn voor de studiebevolking. Hieronder een ROC figuur die laat zien dat de verbeterde MIA (zwart) het nog beter doet dan de eerste versie (grijs), $p=0.002$.



Naast de ROC analyse hierboven kan ook met Mixture Modeling naar een cutoff gekeken worden. Die 2^e generatie van de MIA heeft als basis een heel zuiver Spike S1 antigeen. Door de verbeterde zuiverheid tov de eerste versie, is er veel minder achtergrond en a-specificiteit. Daardoor is de test beter in het scheiden van positief van negatief, resulterend in een bimodale verdeling, een eerste piek vd negatieven gevolgd door een grotendeels gescheiden piek van de positieven met een hogere concentratie antistof. Hierdoor was het mogelijk om binnen PiCo2 een cut off te modeleren. De kracht daarvan is dat de aantallen erg hoog zijn, namelijk heel PiCo2, en dat de schatting van de cutoff niet vervuild is met niet representatieve samples of andere manieren van sample verwerking. De gemodelleerde cutoff voor binnen PiCo2 komt uit op 1.04 AU/mL met een specificiteit van 99.9% en een sensitiviteit van 94%. De 94% sensitiviteit is waarschijnlijk in werkelijkheid iets lager omdat er altijd mensen zijn die niet converteren. Hieronder de plaatjes die dit modelerings verhaal illustreren (PiCo2).



(10)(2e)

Mucosal Immunology

Centre for Immunology of Infectious Diseases and Vaccination / Immunesurveillance

National Institute of Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9

3721MA, Bilthoven, The Netherlands

(10)(2e)

@rivm.nl

(10)(2e)