

Notitie landelijke opschaling sequencing capaciteit SARS-CoV2 voor LCT / VWS

5.1.2e

5.1.2e

18-1-2021

Aanleiding:

Opdracht aan LCT om sequencing capaciteit op te schalen.

Achtergrond:

Vanaf het begin van de pandemie wordt wereldwijd de virus diversiteit en evolutie gemonitord door genetische karakterisatie van virussen uit patientenmateriaal. In Nederland is dit momenteel primair belegd bij de centrale labs ErasmusMC en RIVM. RIVM voert kiemsurveillance uit (budget VWS) waarbij circa 250 random geselecteerde monsters per week worden gesequenced. Erasmus doet vanaf Februari sequencing als onderdeel van de response op de pandemie, gericht op specifieke vragen en heeft momenteel een capaciteit van circa 300 per week die verder wordt opgeschaald. Dit is gefinancierd door ZonMW (tot April 2021). De sequenties die geschikt zijn voor kiemsurveillance worden real-time gedeeld met de international databases en worden opgenomen in de landelijke database beheerd door RIVM. Beide instituten sequencen ook bij verdenking van clusters, en bij bijzondere vragen zoals uitbraken in slachthuizen, scholen, dierhouderij, verdenking bij andere vormen van transmissie onderzoek, of bij verdenking van herinfecties. Ook bij de uitrol van vaccinatie zal systematische surveillance (naar bijvoorbeeld 'escape' mutanten) voor de toekomst nodig zijn.

Met de opkomst van enkele varianten is de belangstelling voor – en daarmee de vraag naar – sequencing sterk toegenomen. Dat geldt met voor de vraag naar uitbreiding van kiemsurveillance, en cluster analyses met name vanuit ziekenhuizen en (via de GGD) verpleeghuizen. Daarbij is door ECDC opgeroepen om de sequencing capaciteit te vergroten van gevallen waarbij een indicatie daartoe is, met een streefwaarde om tot 10% van de gevallen te gaan sequencen. Voor dit percentage wordt geen specifieke onderbouwing gegeven, en de bioinformatische capaciteit bij ECDC ontbreekt voor analyses. Ter vergelijking: voor de landelijke griepsurveillance worden jaarlijks maximaal enkele 1000-en virussen gesequenced. Ook andere kiemsurveillance programma's zijn veel minder uitgebreid. De hoge ambitie wordt deels ingegeven door de grote hoeveelheid sequentie analyses die wordt gedaan in Engeland, op basis van een grootschalig onderzoeksproject van Welcome instituut.

Vanuit VWS /LCT is de vraag gesteld wat er in Nederland mogelijk zou zijn qua opschaling. Onderstaand is een opsomming van de geschatte behoefte aan sequentie analyses, waarbij de benodigde capaciteit uiteraard afhankelijk is van het ambitie niveau dat gekozen wordt.

Doelen van sequencing:

Kiemsurveillance: Whole genome sequencing (WGS) voor monitoring van circulerende stammen door sequencing van een relevante steekproef van nieuw gediagnosticeerde gevallen. De kiemsurveillance loopt al enige tijd en wordt verricht door het RIVM (vanuit kembudget) in samenwerking met het ErasmusMC (Zon MW financiering); deze twee laboratoria zijn in Nederland al het referentielaboratorium voor Emerging Viral Pathogens; de activiteiten worden in samenwerking uitgevoerd, waarbij het primaat van

de kiemsurveillance bij het RIVM ligt, en die van de verdieping van patientencasussen bij het ErasmusMC. RIVM bereidt een samenwerkingsovereenkomst voor met ErasmusMC uitgaand van de huidige omvang (ca 500 samples per week). Daarbij wordt ook de verdere karakterisatie van bijzondere virussen opgenomen, die gekweekt worden en nader gekarakteriseerd. In vergelijking met de gebruikelijke griep surveillance wordt bijvoorbeeld nagegaan of circulerende virussen mutaties bevatten die gevolgen zouden kunnen hebben voor de biologische eigenschappen van het virus, zoals besmettelijkheid, of antigene eigenschappen (van belang voor vaccinatie), of gevoeligheid voor geneesmiddelen.

Capaciteit kiemsurveillance:

Onderstaande tabel geeft aan wat de aantallen sequenties per week zouden zijn bij verschillende aantallen van bevestigde diagnoses per dag (van 1000-10.000) en bij verschillende dekking van kiemsurveillance (1-10%). Uitgaand van een waarde van 5000 gevallen per dag is de huidige kiemsurveillance voldoende voor een dekking van 1%, waarbij dan nog ruimte overblijft voor cluster analyses. Als de ambitie is om op te schalen naar 5 of zelfs 10% moet groot worden opgeschaald. Het bovenste deel van de tabel geeft de bijbehorende geschatte kosten per week, uitgaand van 5.1.2b euro per sequentie bepaling. Dit is een schatting, op basis van kosten van sequencing voor Illumina apparatuur, aangezien die bij veel laboratoria aanwezig is en gebruikt wordt in de standaard microbiologische praktijk. Kosten zouden lager zijn voor nanopore sequencing (ca 5.1.2b euro) maar dat lijkt minder grootschalig voorhanden buiten de referentie laboratoria.

Kosten per week	Positieven per dag									
	1000	2000	3000	4000	5000	6000	7000	8000	9000	10000
1%	14.000	28000	42000	56000	70000	84000	98000	112000	126000	140000
2%	28.000	56000	84000	112000	140000	168000	196000	224000	252000	280000
3%	42.000	84000	126000	168000	210000	252000	294000	336000	378000	420000
4%	56.000	112000	168000	224000	280000	336000	392000	448000	504000	560000
5%	70.000	140000	210000	280000	350000	420000	490000	560000	630000	700000
10%	84.000	168000	252000	336000	420000	504000	588000	672000	756000	840000

Aantallen per week	Positieven per dag									
	1000	2000	3000	4000	5000	6000	7000	8000	9000	10000
1%	70	140	210	280	350	420	490	560	630	700
2%	140	280	420	560	700	840	980	1120	1260	1400
3%	210	420	630	840	1050	1260	1470	1680	1890	2100
4%	280	560	840	1120	1400	1680	1960	2240	2520	2800
5%	350	700	1050	1400	1750	2100	2450	2800	3150	3500
10%	420	840	1260	1680	2100	2520	2940	3360	3780	4200

Cluster analyse: een belangrijke toepassing van sequencing is het onderzoeken van clusters (samengaan op een setting van tenminste 3 gevallen). Dit wordt gedaan door de centrale labs op aanvraag van de GGD, maar in toenemende mate ook op aanvraag van ziekenhuizen zelf. Cluster analyse ten behoeve van de intramurale zorg is belangrijk voor het snel zicht krijgen op mogelijk verpleeghuis- en ziekenhuisuitbraken, die de continuïteit van zorg in gevaar kunnen brengen. Deze analyses vragen om een snelle turn-around tijd en worden daarom het best in de ziekenhuizen zelf ingebed. Veel grotere (academische) centra hebben sequencing capaciteit maar zetten die momenteel niet in voor SARS COV 2. Ook is er geen vergoedingssystematiek voor deze toepassing. De sequencing capaciteit bij de centrale laboratoria zou kunnen worden vergroot door het sequencen van "routine clusters" (ziekenhuizen en verpleeghuizen) in te bedden in de regionale samenwerkingen. In elke regio zijn namelijk laboratoria met capaciteit voor sequencing hoewel die nu nog maar zeer beperkt wordt ingezet voor SARS-CoV-2. Protocollen en analyse software kunnen vanuit het referentielaboratorium worden aangeleverd indien nodig.

Als de ambitie is om kiemsurveillance verder op te schalen zou dat ook kunnen worden geëffectueerd door de academische centra te vragen om wekelijks een representatief aandeel van de recent positief geteste cases uit hun regio te testen. Hiervoor zal financiering beschikbaar gesteld moeten worden en moeten afspraken gemaakt voor het delen van gegevens met de centrale RIVM database. Uiteraard moeten afspraken gemaakt worden over kwaliteitscriteria en dergelijke.

Deep Sequencing van bijzondere patienten: een gespecialiseerde vorm van sequencing is gericht op het diepgaand karakteriseren van virussen uit bijzondere patienten. Waar bovengenoemde analyses gedaan kunnen worden op restmateriaal van de reguliere diagnostiek, is voor deze vraag een protocol nodig met aanvullende afnames. Deze analyses worden in toenemende mate belangrijk, vanwege de gesignaleerde ontwikkeling van varianten in bijvoorbeeld patienten met immunologische afwijkingen zoals primaire- en secundaire afweerstoornissen, patienten in vaccinaties- en behandelstudies, en – in de nabije toekomst – voor onderzoek naar virussen bij doorbraak infecties na vaccinatie. Immers, met het circuleren van virussen, de ontwikkeling van behandelmethoden en de uitrol van vaccins wordt het van belang om specifiek te gaan monitoren op ontstaan van varianten die ontsnappen aan vaccinatie of therapie. Ook is het gezien de ervaringen met de ontwikkeling van de UK variant en de Zuid Afrika variant van belang om monitoring van virus evolutie in patienten met afweerstoornissen op te zetten. Hiervoor is een geprotocolleerde aanpak nodig met een METC aanvraag, en is overleg met ZON MW gaande (vanuit lopend project sequencing ErasmusMC tbv ZON MW COVID projecten).

Phenotypische karakterisatie: Hoewel genoom sequencing bij de pandemie een grote vlucht heeft genomen, is de expertise in Nederland om virologische karakterisatie in cellijnen, dierexperimenten en dergelijke voor bijzondere varianten nog zeer beperkt. De WHO heeft een 'virus evolutie' groep opgericht waar ErasmusMC deel van uitmaakt, en waarbij de noodzaak tot verdere karakterisatie door middel van in vitro studies en dierexperimenten wordt beoordeeld. Een optimale inrichting van een landelijk sequencing initiatief zal ook investering in deze follow-up analyses moeten omvatten.

Schatting benodigde budget voor 6 maanden:

Kosten voor sequencing van de centrale laboratoria (ca 500 virussen per week): hiervoor moeten afspraken gemaakt, bijvoorbeeld als onderdeel van het centrale referentie lab budget. Ook de begroting voor nadere fenotypische karakterisatie (aanvullend laboratorium onderzoek ter biologische karakterisering van de gevonden virusmutanten/varianten) wordt besproken als onderdeel van het referentielaboratorium contract tussen ErasmusMC en RIVM. Deze capaciteit zal op langere termijn (en meerjarig) nodig zijn.

Kosten voor verder opschalen van sequencing capaciteit zijn geraamd in de tabel. Bijvoorbeeld, uitgaand van een dekking van 5% gedurende 6 maanden met een gemiddeld aantal nieuwe diagnoses per dag van 4000 zou een bedrag van 5.1.2b euro nodig zijn. In deze raming is niet nagegaan of de producenten in staat zijn aan de snel toenemende vraag te voldoen. Ook zou een onderbouwing van de wenselijkheid en noodzaak van dergelijke grootschalige sequencing nodig zijn, en goede afspraken met landelijke centra over bemonstering, doorgifte van sequentiedata, en de bioinformatische analyse, en goede verbinding met de virusbestrijding van het Clb-RIVM.