

09-02-2021

Betrouwbaarheid Antigeen Sneltest SARS-CoV-2 in Kinderen

5.1.2e | e

Vraagstelling(en)

- Zijn antigen sneltesten net zo betrouwbaar voor kinderen als volwassenen?
 - o Wat zegt de ECDC en de WHO hierover?
 - o Wat is het beleid ten aanzien het inzetten van antigen testen bij kinderen bij omringende EU-landen van Nederland en het VK?

Achtergrond

Het SARS-CoV-2 variant uit het Verenigd Koninkrijk (VK) heeft een hogere R-getal heeft dan de "wild-type" SARS-CoV-2 variant uit Wuhan (1). Dit maakt dat er nog meer noodzaak is om snel en effectief te kunnen handelen bij een uitbraak van SARS-CoV-2 om de pandemie in toon te houden. Niet alleen de VK variant levert een probleem op voor de pandemie bestrijding. Ook de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse variant van het SARS-CoV-2 virus, die de opgebouwde immuniteit lijken te omzeilen en/of waarbij het vaccine minder goed lijkt te werken, spelen een rol in de moeilijkheden van het bestrijden van deze pandemie. Met het oog op de algehele gezondheid van kinderen is er besloten door de Nederlandse overheid om de lagere scholen te heropenen per 08-02-2021 en de middelbare scholen per 01-03-2021. Het vermoeden is dat met het openen van de scholen het R-getal weer zal gaan stijgen. Dit omdat er meer bewegingen en contact momenten zullen zijn tussen volwassenen en kinderen (alle leeftijdsgroepen). He lijkt erop dat de VK variant van SARS-CoV-2 zich net als bij volwassenen makkelijk verspreid onder kinderen (2).

Op dit moment is de PCR de gouden standaard voor het detecteren van een infectie met SARS-CoV-2. Deze heeft een sensitiviteit van 67-98% en een specificiteit van 96-99,5%. De betrouwbaarheid van de PCR testen hangt af van hoe goed het materiaal is afgenomen, het aantal virus deeltjes in de bovenste luchtwegen, het wel of niet hebben van symptomen passend bij een infectie met SARS-CoV-2, heeft de persoon contact gehad met een iemand die bewezen COVID-19 heeft en de prevalentie van het circulerend virus onder de geteste bevolking (3). In een niet klinische setting is de meest betrouwbare plek om materiaal af te nemen de nasopharynx (4). Het nadeel is dat een PCR test uitslag de nodige tijd in beslag neemt (PCR run +/- 4 uur, vervoer van het materiaal naar een lab, de test inzetten, het verwerken van de uitslagen resulteert). In het meest gunstige geval, is een uitslag na ongeveer 6 uur bekend. Hierdoor kunnen eventuele acties, voornamelijk het bron- en contacten onderzoek (BCO), pas de volgende dag plaatsvinden.

Antigeen (AG) sneltesten zijn binnen 15-30 minuten klaar. De bijsluiters van de fabrikanten claimen een >90% sensitiviteit en >95% specificiteit (RT-PCR als referentietest) voor de AG testen. Deze zijn echter gevalideerd op een zeer specifieke (veel klachten) populatie waarbij in de praktijk de sensitiviteit en specificiteit niet altijd zo betrouwbaar blijkt te zijn, vooral bij mensen met weinig tot geen klachten. In het artikel van Euser, S et al. wordt aangegeven dat de AG testen vaker een vals-negatieve uitslag gaven in vergelijking met de PCR. Op dit moment laten de validatietesten in Nederland zien dat de AG testen minder betrouwbaar (sensitief) zijn bij monsters met een lage viral load (5).

De huidige AG sneltesten voor het detecteren van een infectie met SARS-CoV-2 zijn gevalideerd voor volwassenen, niet voor kinderen. Alleen een onderzoek in Spanje met Abbott Panbio laat zien dat de

09-02-2021

sensitiviteit bij kinderen ongeveer 62,5% is (6). Het LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test lijkt voor zowel kinderen als volwassenen een goed sensitiviteit te hebben echter wordt hierbij ook aangegeven dat dit afhankelijk van de viral load is (7).

Resultaten

Wanneer AG testen inzetten bij kinderen?

De keuze voor welke SAR-CoV-2 test ingezet kan worden hangt af van de situatie. Het RIVM heeft een overzicht gemaakt in welke situatie welke testen gebruikt kunnen worden (8), waarbij het testen bij uitbraken op scholen zowel de PCR als de AG test kunnen worden ingezet.

Snelle AG testen zijn minder sensitief dan PCR testen. Om een AG test positief te laten uitslaan is een bepaalde hoeveelheid virus antigen nodig in het afgenomen materiaal. Hoe lager dit is, hoe moeilijker het virus gedetecteerd kan worden (9). De ECDC heeft de aanbevelingen van de WHO overgenomen ten aanzien van de eisen waar een AG test aan moet voldoen. Deze AG testen dienen minimaal een sensitiviteit van $\geq 80\%$ en een specificiteit van $\geq 97\%$ te hebben (6).

Er is geen duidelijk beleid te vinden voor wanneer de AG testen voor kinderen ingezet gaat worden vanuit de WHO, de ECDC en de omliggende Nederlandse buurlanden; België (10), Duitsland (11) en de Verenigd Koninkrijk (12). Wat wel duidelijk wordt aangegeven is dat er meer getest moet worden; bij clusters, vermoeden op clusters, preventief (opsporen van asymptomaten, superspreaders), voorkomen van secundaire infecties etc...

Besmettelijkheid SARS-CoV-2 kinderen onderling (en naar volwassenen)

Zimmermann, P. et al beschrijven dat er meerdere redenen zijn waarom kinderen mogelijk minder bevattelijk zijn voor SARS-CoV-2. De volgende redenen worden gegeven; verschil in de werking van het immuun systeem in vergelijking met volwassenen (immatuur maar ook zijn andere onderdelen van het immuunsysteem prominenter aanwezig), vakere blootstelling aan Corona verkoudheid virussen (kruisreactiviteit), door tegelijk blootstelling aan meerdere soorten virussen en bacteriën op de slijmvliezen ontstaat er een soort kolonisatie competentie op de slijmvliezen en het lijkt erop dat kinderen minder angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptoren hebben waardoor het SARS-CoV-2 virus minder makkelijk wordt opgenomen in de cellen.

Euser, S et al. is het eerste artikel dat duidelijk laat zien dat er een verschil is in viral load tussen kinderen en volwassenen. In dit artikel worden andere resultaten van studies besproken ten aanzien van de viral load in verschillende leeftijdsgroepen, waarbij enkele artikelen indicaties geven dat de viral load in kinderen minder is. Echter gaat het om heterogene data met kleine getallen. Vooral bij kinderen < 12 jaar lijkt de viral load van SARS-CoV-2 minder te zijn.

Ten aanzien van de besmettelijkheid van SARS-CoV-2 zijn er verschillende en ook tegenstrijdige data / artikelen. Aan de ene kant wordt er beschreven dat kinderen (zeker onder de 12 jaar) minder ziek van SARS-CoV-2 worden. Op basis hiervan wordt vermoed dat kinderen daardoor ook minder besmettelijk voor elkaar zijn (13) en een kleinere rol spelen in de verspreiding van SARS-CoV-2. Er bestaat het vermoeden dat dit komt door de lagere viral load bij kinderen. Aan de andere kant zijn er ook verschillende aanwijzingen dat kinderen het SARS-CoV-2 virus net zo makkelijk kunnen verspreiden als volwassenen, zowel naar elkaar als van kind naar volwassenen (14). Een recente studie van Marks, M et al. lijkt meer aanwijzingen te geven dat de besmettelijkheid van SARS-CoV-2 afhangt van de viral load onder volwassenen; een lagere viral load leidt tot minder transmissies.

09-02-2021

Discussie

Er is nog weinig bekend over de mogelijkheid van het grootschalig inzetten van AG testen bij kinderen in welke situatie dan ook (diagnostisch of screening). Het detecteren van SARS-CoV-2 met een AG test lijkt afhankelijk te zijn van de viral load.

Omdat de viral load bij kinderen vaker laag blijkt te zijn en er minder transmissie wordt gevonden tussen kinderen, en van kinderen op volwassenen is er een vermoeden dat de besmettelijkheid van het SARS-CoV-2 virus afhangt van de viral load. De recente studie van Marks, M et al. lijkt dit vermoeden te bevestigen. Echter zijn hierin geen kinderen geïncubeerd. Meer onderzoek zal nodig zijn om dit verder te bevestigen of te ontcrachten.

AG testen zijn vaker vals-negatief bij een lage viral load. Dit kan erop duiden dat de AG testen vaker negatief zullen zijn bij kinderen uitgaande dat deze per definitie een lagere viral load hebben dan volwassenen. Het effect van de gebruik van AG testen bij kinderen is onbekend en onderzoek zal moeten uitwijzen hoe goed de AG testen zijn in het bestrijden van de pandemie ook bij het testen van kinderen hiermee. Een algemene consensus zou kunnen zijn dat de AG testen voldoende sensitief zijn om de superspreaders te identificeren om zo secundaire infecties te voorkomen. Dit mits onderzoek aantoont dat de besmettelijkheid van SARS-CoV-2 ook in kinderen afhankelijk is van de viral load.

Zowel vanuit de ECDC als vanuit de omringende landen wordt meer testen aanbevolen. Zeker in het geval van uitbraken om verdere verspreiding te voorkomen. Nergens is beschreven omschreven welke type testen worden aanbevolen bij kinderen. Vanuit logistiek en snelheidsoverweging is de AG test de meest logische keuze boven de PCR om snel maatregelen (BCO) te kunnen treffen.

Concluderen; op basis van de beschikbare informatie is er geen reden om aan te nemen dat de AG testen bij kinderen minder effectief zullen zijn bij kinderen dan bij volwassenen. Echter lijken de haken en ogen van deze type test meer te zitten in de viral load van het SARS-CoV-2 besmette individu. Indien onderzoek blijft aantonen dat de meeste kinderen een minder hoge viral load hebben bij alle varianten van het SARS-CoV-2 virus dan volwassenen blijft de detectie van het virus bij kinderen lager met een AG test dan bij een PCR test. De vraag wordt dan hoe erg dit is als de consensus is dat kinderen het virus minder verspreiden en dus veel minder bijdragen aan deze pandemie.

09-02-2021

Referenties

1. New COVID-19 variant growing rapidly in England. Imperial College London 2020; <https://www.imperial.ac.uk/news/211793/new-covid19-variant-growing-rapidly-england/>
2. Mahase, E et al. Covid-19: What have we learnt about the new variant in the UK? BMJ 2020; <https://doi.org/10.1136/bmj.m4944> (Published 23 December 2020)
3. Over de betrouwbaarheid van de PCR-test voor SARS-CoV-2. RIVM; <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-12/Toelichting%20betrouwbaarheid%20PCR.pdf>.
4. Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19. RIVM; <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>
5. Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten, Status per 11 januari 2021 RIVM; <https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2021-01/COVID-19%20Status%20validatie%20SARS-CoV-2%20antigeensneltesten%2011%20januari%202021.pdf>
6. Technical Report ECDC, 19 Nov 2020: Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueea-and-uk>
7. Performance evaluation of the LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test to aid diagnosis of acute COVID-19 at the point of care. <https://kc.lumiradx.com/uk-en/learning-center/performance-evaluation-of-the-lumiradx-sars-cov-2-antigen-test>
8. Different types of tests. RIVM; <https://www.rivm.nl/node/167431>
9. Euser, S et al. "SARS-CoV-2 viral load distribution in different patient populations and age groups reveals that viral loads increase with age." BMJ 2021; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249691v1>
10. Maatregelen tegen corona: vragen van ouders; <https://www.onderwijs.vlaanderen.be/nl/coronavirus-voor-ouders>
11. Antigen tests for SARS-CoV-2, Federal Institute for Drugs and Medical Devices. https://www.bfarm.de/EN/MedicalDevices/AntigenTests/_node.html
12. Guidance: Coronavirus (COVID-19): getting tested; <https://www.gov.uk/guidance/coronavirus-covid-19-getting-tested#record-a-rapid-swab-test-result>
13. RIVM: Vragen en achtergronden; <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/vragen-antwoorden>
14. ECDC: Transmission of COVID-19; <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>

Volledige artikel verwijzingen:

Zimmermann P. and Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:469–477.

Marks, M et al. "Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study". *The Lancet Infectious Diseases*. 2021. (Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study)