

aan: [redacted] 5.1.2e
 van: [redacted] 5.1.2e Sanquin Research.
 dd: 15 maart 2020.

tussentijdse rapportage:

Antistoffen tegen SARS-CoV-2 bij Nederlandse bloeddonors.

Samenvatting.

Afgaande op het opkomen van antistoffen, zoals gemeten met een 'total antibody antigen sandwich assay', heeft 3 procent van de Nederlandse bloeddonors inmiddels infectie met SARS-CoV-2 doorgemaakt.

Kanttekening.

Bij de interpretatie van de bevindingen moet men rekening houden met versturende factoren. Donors vormen geen aselechte steekproef uit de bevolking. Ten tijde van een donatie moet een donor gezond zijn, maar hij of zij mag eerder ziek zijn geweest. Met name bij asymptomatisch verlopende SARS-CoV-2 infectie bestaat onzekerheid over de mate, duur en aard van de antistof response.

Karakteristieken van de gebruikte test.

Voor het onderzoek is de 'Total antibody to SARS-CoV-2 ELISA' gebruikt van Wantai Diagnostics. (NB: niet de IgG of IgM test van Wantai). De toegepaste test maakt gebruik van het 'double antigen sandwich principe', wat twee voordelen heeft: gelijktijdige detectie van antistof isotypes (IgM, IgA, IgG); en een tweede specifieke antigeen-antistof herkenningsstap bij de detectie van de gebonden antistoffen, in plaats van een niet specifieke anti-antistof stap. In de ingediende studie "Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays" van Lassaunière ea. (ref.1) vertoonde de Wantai total Ab test de hoogste specificiteit en sensitiviteit.

Wat betreft de **sensitiviteit** van de gebruikte 'total antibody' test is relevant:

*) Een validatiestudie in Clinical Infectious Disease van [redacted] 5.1.2e ea. (ref.2) vermeldt de resultaten verkregen bij 173 opgenomen patiënten met bevestigde Covid-19 in Shenzhen: 161/173 (93%) patiënten waren positief in de Wantai total Ab test. Bij de 12 seronegatieve patiënten betrof het een monster vroeg in het ziektebeloop; alle 161 patiënten met een monster vanaf 15 dagen na ziektebegin waren positief in de Wantai total Ab test (94 % in Wantai IgM test, 80% in Wantai IgG test).

*) 61 convalescente Sanquin plasmadonors (bevestigde ex-Covid patiënten) zijn allen positief in de gebruikte test.

*) 19 convalescente sera, verkregen bij niet opgenomen Nederlandse patiënten met milde klachten, zijn alle positief in de gebruikte test. (11 sera [redacted] 5.1.2e RIVM; 8 sera van convalescente Sanquin plasmadonors).

Wat betreft de **specificiteit** van de gebruikte 'total antibody' test is relevant:

*) Van 266 Nederlandse donaties, gedoneerd in de maanden maart en april 2018, 2 jaar voor de huidige uitbraak, zijn archiefmonsters gelicht en getest: 1 monster was reactief in de gebruikte test.

*) 100% score behaald op de specificiteit panels van Lassaunière ea. (ref.1); en 5.1.2e in RIVM.

*) Bij 57 van de 149 donors met een reactieve antistof test (zie hieronder) is inmiddels gearchiveerd materiaal getest van een recente donatie van vlak vóór de uitbraak in Nederland. 52 van 57 voorgaande donaties waren negatief in de antistof test, wijzend op seroconversie voor SARS-CoV-2 antistoffen bij 91%. Seroconversie door andere, kruisreagerende virusinfecties is hierbij niet uitgesloten, maar hiervoor zijn weinig aanwijzingen in de hierboven genoemde bevindingen.

Resultaten.

149 (3,2%) van 4728 donors, die doneerden tussen 31 maart en 8 april, waren reactief voor antistoffen tegen SARS-CoV-2. In een subset daarvan (lopend onderzoek) was bij 91% (52/57) sprake van recente seroconversie, resulterend in overall 2,9% seroconverterende donors.

De leeftijdsverdeling van de seroreactiviteit is als volgt (lopend onderzoek):

18-30 jaar	25 / 688	3,6%
31-40 jaar	17 / 494	3,4%
41-50 jaar	26 / 752	3,5%
51-60 jaar	38 / 1234	3,1%
61-70 jaar	29 / 1030	2,8%
71-80 jaar	0 / 10	(0%)

Conclusies.

De gevonden seroconversie voor SARS-CoV-2 antistof reactiviteit bij ca. 3% van Nederlandse bloed-donors correspondeert wellicht met een navenant percentage SARS-CoV-2 immuniteit bij de algemene bevolking. Onzeker is of detecteerbare seroconversie optreedt na symptoomloze infectie.

Afgaande op de tussentijdse fractie seropositieve donors met (91%) en zonder (9%) recente seroconversie: Indien een positief resultaat van de gebruikte antistof test, zonder aanvullend seroconversie onderzoek, gebruikt zou zijn voor individuele diagnose van 'immuniteit' bij de donors in deze studie, dan zou de uitslag 'immuun' bij minstens 1 op 10 personen waarschijnlijk onterecht zijn afgegeven.

Sanquin Research, 15 april 2020.

Referenties.

1. 5.1.2e ea., Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. Submitted.
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>
2. 5.1.2e ea., Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 28 maart 2020.
doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>