

POCT bij COVID-19

Is 'test, test, test' scheepsrecht?

Tekst: Rogier Hopstaken¹

Test, test, test

De maatschappelijk breed gedragen oproep tot 'test, test, test' bij (enige) verdenking op COVID-19 klonk de afgelopen tijd steeds luider. De wens te willen weten stond daarbij aanvankelijk op gespannen voet met discussies over de werkelijke meerwaarde van 'al dat getest'. Toen Nederland het WHO beleid eenmaal ruimer omarmde waren vermeende en gevreesde tekorten aan tests en materialen het gesprek van de dag. Het probleem blijkt echter niet zozeer een tekort te zijn, maar de benutting van de ruime beschikbare testcapaciteit die bij verschillende eerstelijns diagnostische centra en andere laboratoria aanwezig is. Voor alle duidelijkheid: we hebben het hier over de reguliere SARS-CoV-2 PCR diagnostiek na afname van een nasofarynx- en keeluitstrijk. Dit is de door het RIVM goedgekeurde referentietest voor een betrouwbare diagnosestelling van COVID-19. De PCR test is naar alle waarschijnlijkheid zeer acceptabel, maar kent, zoals elke diagnostische test, ook beperkingen. De combinatie van verschillende klinische verschijnselen (zoals droge hoest, dyspnoe, koorts, maar ook geur- en smaakverlies), een verlaagde zuurstofsaturatie en diverse laboratoriumbepalingen (met name lymfocytopenie en verhoogd CRP gehalte) wijzen, zeker buiten het epidemiologische influenzaseizoen, al in de richting van COVID-19.^{1,2} Ter bevestiging is bij de 20% ernstig zieken (en soms om andere redenen) bevestiging met een gevalideerde PCR test nodig. Uit de eerste gedocumenteerde observaties in China bleek wel dat de daar gebruikte PCR test bij ziekenhuisopnames aanvankelijk relatief vaak fout-negatief scoorde. De specificiteit was goed, maar de sensitiviteit van deze test is met 60-70% dus verre van optimaal.³ De CT scan laat dan meestal wel al de

voor COVID-19 typische kenmerken zien.⁴ Maar ook pre-analytische fouten, zoals een verkeerde afnametechniek of verwerking van het materiaal, dragen bij aan een verlaagde accurate.⁵ Een combinatie van de PCR test met een antistoffentest lijkt de sensitiviteit aanzienlijk te verhogen.³ In Nederland en andere Europese landen wordt een andere PCR test gebruikt die op basis van de eerste inzichten een veel hogere sensitiviteit laat zien.⁶ Maar hoe dan ook, 'test, test, test' leidt dus niet automatisch tot scheepsrecht.

Er is ook veel aandacht voor point-of-care testing (POCT) bij COVID-19. We onderscheiden drie POCT varianten voor COVID-19. In het licht van bovenstaande en de nog beperkt beschikbare gegevens wereldwijd is de exacte plaats van deze tests nog niet goed te bepalen.

POCT antigeentest

Deze test voor de diagnosestelling van COVID-19 wordt wereldwijd door verscheidene leveranciers aangeboden en ook ruim ingekocht in vele landen. Commerciële laboratoria bieden de test rechtstreeks aan zorgverleners aan. Deze 'sneltests' geven een testuitslag binnen 10-30 minuten op een teststrip, zonder dat hiervoor apparatuur nodig is. Er zijn nog geen wetenschappelijke bewijzen dat de betrouwbaarheid en diagnostische waarde van deze tests goed genoeg zijn. Daarnaast kunnen gemakkelijk pre-analytische fouten ontstaan door foutieve afname van nasofarynx- en keelmonsters. Deze tests worden vooralsnog dan ook afgeraden.⁷



POCT IgG/IgM test

Ook zijn er vele point-of-care IgG/IgM testen beschikbaar. Deze worden gebruikt om de aanwezigheid van antilichamen tegen SARS-CoV-2 te onderzoeken. De kwalitatieve analyse gebeurt op een teststrip met bloed, verkregen uit een vingerprik. Op dit moment wordt de test direct, en tegen een commercieel tarief, aangeboden aan burgers. Hierbij zijn vraagtekens te plaatsen.⁹ De validaties van de vingerprik IgG/IgM tests voorafgaand aan marktintroductie zijn uitgevoerd door de fabrikanten zelf en steeds met kleine patiëntenaantallen. Het RIVM heeft samen met het ministerie van VWS en de beroepsvereniging van medisch microbiologen (NVMM) onlangs 16 van deze tests onderzocht. Het Outbreak Management Team concludeerde in haar advies aan de regering dat geen van deze onderzochte tests voor antilichaamdetectie geschikt bevonden is voor individuele patiëntendiagnostiek. De sensitiviteit en/of de specificiteit van de nu beschikbare sneltests bleek onvoldoende.⁹

Maar zelfs bij een perfecte immuniteitstest blijft het de vraag welke conclusie kan worden getrokken bij een positief testresultaat. Een persoon kan de infectie hebben doorgemaakt, maar of en hoe lang deze immuun voor de ziekte zal zijn is nog maar de vraag. Zowel uit China en Zuid-Korea worden de eerste patiënten beschreven die opnieuw positief zijn getest voor COVID-19 nadat zij waren hersteld van een eerdere infectie.¹⁰

POCT moleculaire test

Twee van de bekendste POCT apparaten voor moleculaire diagnostiek, GeneXpert (Cepheid) en IDNow (Abbott; voorheen Alere-i van Alere) hebben bewezen betrouwbare tests voor onder meer tuberculose, HIV, Strep A en influenza te kunnen aanbieden op hun testplatforms. Beide leveranciers hebben, in een versnelde procedure van het Amerikaanse

FDA, groen licht gekregen om hun SARS-CoV-2 test toe te voegen op hun apparaten. Momenteel wordt in de VS en Australië onderzocht hoe goed de tests scoren bij COVID-19 verdachte patiënten. Als de resultaten heel goed zijn en de tests ook in Europa beschikbaar komen, zou dit eventueel een POCT alternatief kunnen zijn voor de nu gebruikte referentiediagnostiek. Voordelen zijn onder meer een snellere diagnose en de directe mogelijkheid om met de zorgverlener het beleid te bepalen. Maar of de POCT methode voldoende efficiënt kan worden ingezet en al met al voldoende meerwaarde biedt t.o.v. de huidige testprocedure moet nog worden beoordeeld.

Beschouwing

COVID-19 verloopt in de meeste gevallen mild. Zoals bij de jaarlijkse influenza-episodes wordt een etiologische diagnose meestal niet geadviseerd. Is er wel reden tot testen bij COVID-19 verdenking of immuniteitsbepaling, dan geldt voor POCT, net als voor PCR referentiediagnostiek, dat 'de ene test de andere niet is'. Diagnostische teststrip-tests moeten worden onderscheiden van antistoffen-teststrip-tests die doorge maakte ziekte en immuniteit beogen te meten. Veel is nog onbekend, maar het lijkt er vooralsnog op dat de teststrip-tests onvoldoende valide en betrouwbaar zijn voor het beoogde doel. Moleculaire POCT op bestaande, goede POCT platforms voor diagnosestelling zijn vermoedelijk beter, maar wetenschappelijke bewijzen in verschillende doelpopulaties zijn nog niet geleverd.

Door gelijktijdige registratie van klachten, vitale parameters en aanvullende tests kunnen we wetenschappelijk meer zicht krijgen op welke van deze parameters het meest bepalend zijn voor de juiste diagnose en de ernst van het ziektebeeld. De resultaten van studies hiernaar zullen nog wel even op zich laten wachten, aangezien de predictiemodellen ook weer gevalideerd moeten worden op andere datasets, voordat deze als robuust en gebruiksklaar kunnen worden beoordeeld.¹¹ De uitkomsten zullen bijdragen aan nieuwe kennis over COVID-19 en kunnen behulpzaam zijn om nieuwe patiënten sneller te herkennen en/of tijdig te verwijzen naar vervangend verblijf of ziekenhuis.

Auteur:

1. Rogier Hopstaken; Huisarts, Star-shl diagnostische centra, Eeten-Leur

Referenties:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. *N Engl J Med*. 28 februari 2020 (epub);NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *Lancet*. 11 maart 2020 (epub);S0140-6736(20)30566-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print]
4. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. *Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases*. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
5. Lippi G, Simundica AM, Plebani M. *Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Clin Chem Lab Med* 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>.
6. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. *Euro Surveill*. 2020;25(3):pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
7. <https://www.nhg.org/coronavirus/overige-vragen#neltesten>.
8. Hopstaken RM, Cals JW, Kusters R. *POCT-drive-thru voor COVID-19: schijn kan bedriegen*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:C4538.
9. RIVM/VWS *Advies n.a.v. 65e OMT COVID-19*. https://www.poraad.nl/system/files/advies_omt.pdf.
10. Harmans L. *WHO: infectie staat niet gelijk aan immuniteit*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:C4546.
11. Wynants L, van Calster B, Bonten MMJ, et al. *Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal*. *BMJ* 2020;369:m1328. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>.