

ADVIES RAG EN EPIDEMIOLOGIE INFECTIEZIEKTEN OVER INDICATIESTELLING EN GEBRUIK VAN TESTEN VOOR DE DIAGNOSE EN DE OPVOLGING VAN COVID19

1. GEBRUIK SEROLOGISCHE TESTEN

1.1. HISTORIEK

In de omzendbrief, verstuurd op 3 april aan de laboratoria, werden laboratoria geïnformeerd rond de [publicatie van het RIZIV over de terugbetalingsvoorwaarden](#) voor opsporingstesten van het coronavirus tijdens de pandemie. Een interpreterende en verduidelijkende [communicatie vanuit Sciensano](#) werd meegestuurd, eveneens 3 april. Wat betreft de serologische testen werd bepaald: *“De serologische testen “...”. Voorlopig zijn er nog geen duidelijke praktijkrichtlijnen voor het gebruik ervan. Pas als deze richtlijnen gepubliceerd worden op de website van Sciensano zal deze test kunnen worden aangerekend, onder voorwaarden die nog moeten worden bepaald.”* De motivatie om alsnog geen terugbetaling te voorzien voor serologische testen volgt hieronder:

- Er wordt een onderscheid gemaakt tussen sneltesten en routinetesten zoals ELISA op geautomatiseerde apparaten in erkende laboratoria.
- Betreffende de serologische sneltesten, is het advies om deze toe te staan eens gevalideerd, voor gebruik in erkende laboratoria.
- Virus neutralisatie assays zijn de gouden standaard, maar zijn deze assays zijn te uitgebreid om in routine patiënten-diagnostiek te gebruiken.

Wat betreft de routinetesten zoals ELISA en andere testen op geautomatiseerde apparaten, moet er een validatie-dossier worden ingediend bij het FAGG. Voor in-house testen moet een validatie-dossier worden ingediend bij Sciensano.

1.2. CONTEXT

Er zijn meer en meer serologische testen beschikbaar op de markt, zo wel commerciële dan in house tests.

Sneltesten als routinetesten zoals ELISA zijn beschikbaar.

België heeft een aantal van deze testen laten valideren en er zijn grote verschillen in kwaliteit tussen de testen.

De FAGG is ook geïnformeerd over een aantal fraudes en dit ook met een IVD-CE gemarkeerde test.

Serologische tests komen in aanmerking voor de bestrijding van de COVID-19-epidemie als aanvulling op moleculaire tests, maar bij het gebruik ervan moet rekening worden gehouden met de volgende wetenschappelijke elementen:

- De kinetiek van de antilichaam-opbouw is nog niet geconsolideerd voor het SARS-COV-2 virus

- Het is dus nog onduidelijk wat het optimale moment is voor het detecteren van antilichamen.
- Het geldt nog meer bij asymptomatische of paucisymptomatische patiënten.
- Er zijn geen antilichamen (IgG/IgM) te detecteren in de acute fase van de ziekte (slechts te detecteren vanaf 6 - 10 dagen na verschijnen symptomen).
- De aanwezigheid van antilichamen garandeert ook niet dat de persoon een tweede infectie effectief zal afslaan. Er is niet bekend welke titers nodig zijn om effectief beschermd te zijn tegen het virus en er is ook onvoldoende wetenschappelijke kennis over de persistentie van antilichamen na COVID-19.
- Serologische tests zeggen niet of een persoon besmettelijk is of niet. Seroconversie gaat niet gepaard met een daling van de virale load. Er is geen vastgestelde correlatie tussen de productie van antilichamen en de aanwezigheid van het virus.
- Herstelde patiënten kunnen lage antilichaam titers tegen het SARS-COV-2 virus genereren.

1.3. VOORWAARDEN VOOR TERUGBETALING

1. Zo wel Automated random-access dan ELISA en rapid point-of-care-tests (POCT) die aanbevolen worden door het FAGG en/of Sciensano (in-house testen) zullen in aanmerking komen voor terugbetaling.
2. In het kader van een diagnostische aanpak worden alleen terugbetaald de serologische tests die in erkende medische laboratoria worden uitgevoerd wegens voldoende diagnostische capaciteit.

1.4. DE CONTEXT WAARIN SEROLOGISCHE TESTEN Zouden AANGEWZEN KUNNEN ZIJN

1.4.1. Individuele diagnose

- Voor **gehospitaliseerde** patiënten met suggestieve klinische beeld in geval van discrepantie tussen PCR en CT-scan door een gepaarde sera of een sera als vanaf 14 dagen na het start van de symptomen.
- Voor **ambulante** patiënten die een suggestieve en langdurige klinische beeld maar een negatieve PCR hebben.
- In de context van differentiële diagnose van atypische klinische presentatie.
- De serologische test hebben een plaats binnen arbeidsgeneeskunde en de erkenning van beroepsziekten fond.

1.4.2. Epidemiologische studie

- De kennis van de serologische status is essentiële informatie in de opvolging van de collectieve immuniteit. De kwaliteitsvolle serologische tests hebben dus zeker hun plaats in de strijd tegen het coronavirus. In de huidige epidemische situatie moeten de serologische testen voor het opvolgen van de seroprevalentie in de algemene populatie en in verschillende doelgroepen terugbetaald worden.

- Sommige epidemiologische studies zouden ook de positieve serologische resultaten door neutralisatie-assays voorzien te valideren. Hierbij wordt een celcultuur geïnfecteerd met het virus, en analyseert men in hoeverre de antilichamen uit een bloedstaal in staat zijn het virus te neutraliseren.
- Voor een rationeel en gecoördineerd gebruik van de testcapaciteit zouden de in de studies gebruikte tests kunnen worden vergoed wanneer zij deel uitmaken van het plan voor de bestrijding van de epidemie dat Sciensano in overleg met de autoriteiten opstelt.
- De plaats van de serologie in de exitfase zal aangepast worden afhankelijk van de evolutie van de epidemie en van de beschikbaarheid van serologische test capaciteit (snel-testen als routine serologische testen).

1.5. DE CONTEXT WAARIN WE HET GEBRUIK VAN SEROLOGISCHE TESTEN MOMENTEEL NIET AANRADEN

- Voor de individuele diagnostiek bij patiënten bij het verschijnen van **acute** COVID symptomen, vanwege andere diagnostische methoden die beter geplaatst zijn.
- Voor de opvolging van de immuniteit bij zorgmedewerkers zolang dat de benodigde titers aan antistoffen voor een effectieve bescherming zijn immers nog niet gekend. Maar gezondheidsinstellingen hebben een nood aan gegevens over de prevalentie van de infectie binnen hun personeel, voornamelijk in de COVID-diensten. Het gebruik van kwantitatieve IgG testen (ELISA's) en met systematische opvolging (bv om de 3-tal maanden) zou aangeraden worden maar betaald als overheidsopdracht.

1.6. OPMERKINGEN

- De indicatie van serologische testen in het kader van de arbeidsgeneeskunde zou anders moeten gefinancierd zijn dan op het budget van klinische biologie.
- Uiteraard moeten de terugbetalingsvoorwaarden steeds geëvalueerd worden in functie van nieuwe richtlijnen, de ontwikkeling van de epidemie en de kwaliteit van de beschikbare testen.

2. ADVIES ROND VERDUIDELIJKING KB 17 MAART

In het [koninklijk besluit van 17 maart](#) werd een verbod op de terbeschikkingstelling, de ingebruikname en het gebruik van de snelle tests voor het opsporen van SARS-COV-2 antilichamen ingesteld. Het zal nuttig zijn dit besluit middels een publieke mededeling te verduidelijken.

Een mededeling kan verduidelijken dat het verbod betrekking heeft op het privaat gebruik, of het ter beschikking stellen met als doelstelling het privaat gebruik. Het doel van dit besluit is om het gebruik van deze test in het kader van zelfdiagnose van de serologische status van een onervaren gebruiker te verbieden. Hierbij is dus het gebruik in erkende laboratoria

(door het KB van 3/12/1999 erkende laboratoria) wel toegestaan, mits de omkadering welke beschreven in de [communicatie van het RIZIV](#) wordt voldaan.

Deze omkadering houdt in dat het lab enkel test kits gebruikt die zowel door het lab zelf gevalideerd zijn, alsmede voorkomen op de lijst van het door de FAGG goedgekeurde test kits. Het gebruik van serologische snel-testen zou door het FAGG aangeraden worden als de test in reële condities met een evaluatie van de specificiteit en sensitiviteit gevalideerd wordt en indien uitgevoerd door een erkende medische laboratoria volgens de door de officiële procedure bepaalde indicatiestellingen. Voor andere serologische testen kan een validatie-dossier worden ingediend bij het FAGG en/of Sciensano. Dit heeft tot doel om de kwaliteit van de diagnostiek te bewaken.

Een publieke mededeling zou ook verduidelijken dat, hoewel het de laboratoria is toegestaan de serologische test te implementeren, deze zullen terugbetaald worden via de verplichte verzekering voor ziektekosten (RIZIV) eens de richtlijnen voor het gebruik van serologische testen binnen de maatregelen die de COVID19 epidemie moeten bestrijden.

Ook moet het lab zich houden aan de gevalsdefinitie en de aanbevelingen voor het testen, zoals gepubliceerd op de website van Sciensano. Dit heeft tot doel dat de beschikbare testcapaciteit optimaal wordt ingezet, en moet er voor zorgen dat er capaciteit beschikbaar blijft om prioritaire groepen te testen.

Personnes ayant apportés une contribution, sans relecture finale (mardi 14/04, 14h) :

Prof Dr Katrien Lagrou, microbiologiste, KUL
Prof. Dr Steven Callens, infectiologue, UZ Gent
Dr Xavier Hollemans, infectiologue, Grand Hôpital Charleroi
Prof Hector Rodriguez-Villalobos, microbiologiste, UCL
Prof Benoit Kabamba, microbiologiste, UCL
Dr Sigi Van den Wijngaert, microbiologiste, LHUB-ULB
Dr Geneviève Michaux, AVIQ
M. Arnaud Capron, Qualité des laboratoires, Sciensano
Dr Chloé Wyndham Thomas, Epidémiologie, Sciensano
Dr Sophie Quoilin, RAG, Sciensano
Dr Sofieke Klamer, coordination des CNR

Avec les remarques du groupe Microbiologie de la Commission de biologie clinique (18/04/2020) : Dr E. Padalko, Dr K. Lagrou, Dr D. Piérard.