

## Labo diagnostiek COVID-19

---

### Bloedonderzoek

- Compleet - formule

Een courante bevinding bij COVID-19 is een absolute **lymfocytopenie** (Cave: ook mogelijk bij andere virale infecties, inname medicatie, chronisch inflammatoire/ auto-immuunaandoeningen, beenmergaandoeningen, malnutritie, ethylabuse...).

Het leukocytenaantal is meestal normaal. In de minderheid van de gevallen is er een leukopenie of leukocytose aanwezig.

Neutrofilie kan gezien worden ikv. een bacteriële surinfectie, wat echter weinig voorkomt bij COVID-19. Bloedplaatjes zijn meestal normaal.

- Stolling

Hypercoagulatie kan voorkomen met **verhoogd fibrinogeen en D-dimeren** geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën (dit itt. een DIC = diffuse intravasale coagulatie, welke een verbruikscoagulopathie is met verlaagd fibrinogeen en bloedplaatjes en gestegen D-dimeren maar waarbij er een verhoogd risico is op bloeding). PT en aPTT zijn meestal normaal, soms licht verlengd.

- Levertesten

**Transaminasen** zijn **vaak gestegen** tgv. een virale hepatitis.

- Inflammatoire parameters

Vaak is er een **stijging van ferritine, CRP en sedimentatie**, welke meestal forser gestegen zijn bij een ernstig zieke patiënt.

- Andere

LDH, CK en troponines kunnen gestegen zijn, meestal bij ernstig zieke patiënten.

Sommige van deze labobevindingen, zoals fors verhoogde D-dimeren en ernstige lymfocytopenie (vaak progressieve daling van de lymfocyten) werden geassocieerd met een ernstig ziektebeeld en een hogere kans op mortaliteit. Andere minder gunstige parameters voor outcome zijn gestegen troponines, CK, PT en acute nierinsufficiëntie. (1)

Routinescreening met bovenstaande testen is echter **niet** noodzakelijk bij vermoeden van een COVID-19 infectie bij een minder zieke patiënt. **Bovenstaande afwijkingen worden voornamelijk gezien bij ernstig zieke patiënten** en zullen dus vooral van belang zijn bij de follow-up van een gehospitaliseerde patiënt.

Het is belangrijk te benadrukken dat bovenstaande labobevindingen **ook** vaak worden waargenomen **bij andere virale infecties** en dus niet specifiek zijn voor COVID-19.

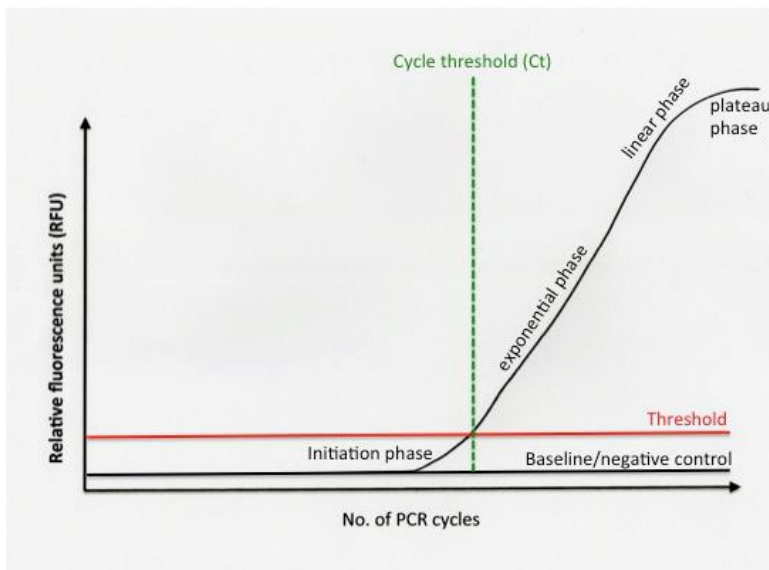
## PCR (viraal RNA) op nasofaryngeale wisser

Deze test spoort de aanwezigheid van viraal RNA op. Viraal RNA is reeds detecteerbaar tijdens de asymptomatische fase. **Virale RNA levels zijn het hoogst net voor het ontstaan van de symptomen** en dalen tijdens het verloop van de 1<sup>e</sup> week. Hoelang de PCR positief blijft, is onduidelijk. De PCR zou gemiddeld gezien langer positief zijn bij ernstig zieke patiënten (in uitzonderlijke gevallen zelfs positief gebleken tot 42 dagen). Maar ook asymptomatische patiënten kunnen soms positief testen gedurende een aantal weken. **De aanwezigheid van viraal RNA (positieve PCR) betekent echter niet dat er nog een infectieus virus aanwezig is en dat de patiënt nog besmettelijk is!**

Hoelang de patiënt besmettelijk is voor de omgeving, is onzeker. Gesuggereerd wordt dat de patiënt besmettelijk is van 2-3 dagen voor het ontstaan van de symptomen met een piek op de eerste dag, waarbij besmettelijkheid terug afneemt in de daaropvolgende week. Ook asymptomatische patiënten zijn besmettelijk. Er werd tot nu toe echter geen enkele casus gedocumenteerd waarbij het infectieus virus nog kon worden aangetoond 9 dagen na het ontstaan van de symptomen. (1,2,3)

SARS-CoV-2 RNA wordt gedetecteerd na staalysis, waarbij nucleïne-zuren vrijkomen uit de cellen en worden opgezuiverd en waarbij nadien bepaalde targets in het SARS-CoV-2 genoom worden geamplificeerd.

Het fluorescentiesignaal dat bekomen wordt, wordt vergeleken met een vooraf vastgestelde cutoff (threshold). Het punt waarbij het fluorescentiesignaal de cutoff overstijgt, wordt Cycle Threshold (CT) genoemd. Hoe sneller deze cutoff (minder PCR cycli) wordt overschreden, hoe lager de CT en hoe hoger de hoeveelheid RNA aanwezig in de reactie. (4)



Een positieve test toont de aanwezigheid van SARS-CoV-2 RNA aan en bevestigt de diagnose van COVID-19. Ondanks de **hoge gevoeligheid van de PCR test (tot 98%)** zijn vals negatieve resultaten mogelijk, vandaar dat bij een klinisch sterk verdacht geval de test best herhaald wordt.

Een staal bekomen uit de lagere luchtwegen (via BAL) zal de hoogste viral load hebben met dus een hogere kans op detectie. Het viraal RNA level is lager bij orale swabs in vergelijking met nasale swabs vandaar de voorkeur voor nasofaryngeale afname. (1)

## Antigentesten in serum

Antigentesten zijn eveneens positief in de eerste fase van de infectie, maar worden momenteel **niet uitgevoerd gezien de veel lagere sensitiviteit** (+/- 60% in een ernstig zieke patiëntenpopulatie) wanneer vergeleken met PCR. Bovendien dienen negatieve en twijfelachtige resultaten steeds geconfirmeerd te worden met PCR.

## Antistof testen in serum

Hierbij worden IgG antistoffen opgespoord tegen SARS-CoV-2 welke goed detecteerbaar **zijn vanaf 14 dagen na het ontstaan van de symptomen**. Deze testen kunnen dus een semi-recente infectie (>14 dagen) of een doorgemaakte infectie vaststellen maar hebben geen plaats in het acute ziekteverloop. Het testen van SARS-CoV-2 IgM antistoffen heeft geen bijkomende waarde gezien deze antistoffen ongeveer gelijktijdig opkomen met IgG en de sensitiviteit van de testen lager is gebleken.

Het MCH beschikt over meerdere platformen om de analyse uit te voeren.

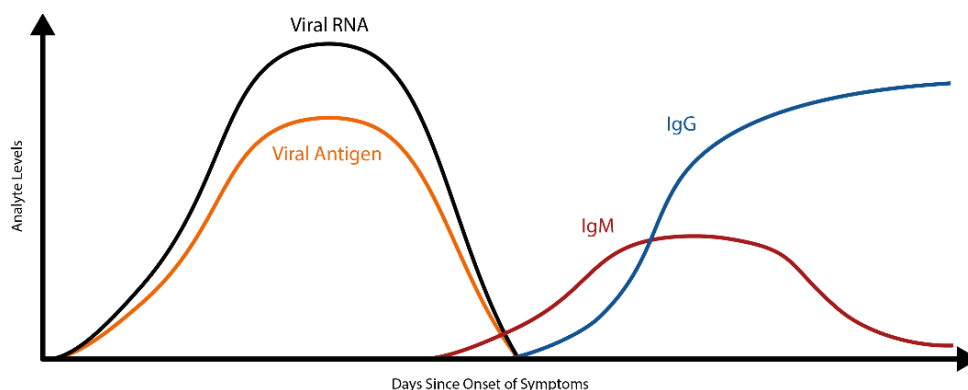
De huidige IgG antistof test (LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG) die gebruikt wordt in ons labo heeft een **hoge gevoeligheid**. Bij +/- 97% van de patiënten met een bewezen COVID-19 infectie (via PCR en/of CT) werden na 14 dagen antistoffen gedetecteerd. In 3% van de gevallen was het resultaat vals negatief. Studies vonden echter voornamelijk plaats bij gehospitaliseerde patiënten. Verwacht wordt dat de gevoeligheid van deze test in een populatie die de ziekte mild of asymptomatisch heeft doorgemaakt toch een stuk lager ligt. Studies ontbreken echter op dit ogenblik. (5)

De cutoff waarde om van een positief resultaat te kunnen spreken, ligt bij de huidig gebruikte antistof test in ons labo vrij hoog om zo een hoge specificiteit te kunnen garanderen en dus vals positieve resultaten (tgv. andere virale infecties, auto-immuunziekten...) te vermijden.

Een positieve antistof test (>15 U/mL) toont dus aan dat de patiënt met heel hoge waarschijnlijkheid werd blootgesteld aan het virus (gezien de hoge specificiteit van de test). Of de antistoffen ook beschermend werken, vanaf welke titer en voor hoelang, is nog onduidelijk. Eveneens kan niet bepaald worden of de patiënt nog infectieus of postinfectieus is.

Patiënten met antistofwaarden in de grijze zone (8,11-15 U/mL) kunnen mogelijks in contact geweest zijn met het virus, maar zonder dit met zekerheid te kunnen stellen. Uit eigen onderzoek bleek de door de firma voorgestelde cutoff waarde verlaagd te kunnen worden, zonder noemenswaardige impact op de specificiteit.

Bij een negatief resultaat kan een doorgemaakte infectie alsnog niet worden uitgesloten. Er zijn patiënten die ernstig ziek zijn geweest en waarbij de PCR positief was, maar waarbij geen antilichamen konden worden gedetecteerd. Het is mogelijk dat de IgG's pas later verschijnen (en op tijdstip van testen nog negatief zijn) of op het ogenblik van testen reeds verdwenen zijn. Maar ook hier is nog weinig over gekend.



## Indicatie voor aanvragen/ terugbetaling PCR testen en antistoftesten

### 1. PCR

Indicatie voor testen is beschreven in de procedurerichtlijn gepubliceerd op de website van Sciensano en wijzigt regelmatig. (6) Een eForm of aanvraagformulier van het referentiecentrum dient afgedrukt te worden en met het staal mee opgestuurd te worden naar het labo.

### 2. Antistoftesten

Deze testen zullen **enkel** worden **terugbetaald onder de volgende indicaties** (verschenen op 20/05/2020 op de website van Sciensano) **én pas van zodra het koninklijk besluit gepubliceerd wordt** in het Belgisch Staatsblad.

- Gehospitaliseerde patiënten die voldoen aan de definitie van een mogelijk geval EN waarbij de CT Thorax suggestief is voor COVID-19, maar de PCR-test negatief is. De serologie wordt uitgevoerd minstens 7 dagen na het begin van de symptomen.
- Ambulante of gehospitaliseerde patiënten die een **langdurig klinisch** beeld suggestief voor COVID19 vertonen, **maar waarvan de PCR-test negatief is, of die niet getest konden worden binnen de 7 dagen na het begin van de symptomen**. De serologie wordt minstens 14 dagen na het begin van de symptomen uitgevoerd.
- In het kader van de differentiële diagnose bij een **atypische klinische presentatie**. De serologie wordt uitgevoerd minstens 14 dagen na het begin van de symptomen.
- Om de serologische status te onderzoeken bij het **zorgpersoneel** en het personeel in de ziekenhuizen/diensten of collectiviteiten met een hoog risico op blootstelling aan COVID-19 (COVID afdelingen of rusthuizen) in het kader van het lokale risicomanagement. (6)

In Lab Online werd een extra tabblad aangemaakt om COVID-19 serologie aan te vragen. Eén van de indicaties dient aangekruist te worden in Lab Online of dient vermeld te worden op het papieren aanvraagformulier.

Screening van asymptomatische patiënten OF van patiënten die mogelijks of bevestigd COVID-19 in het verleden hebben doorgemaakt valt dus niet onder de testindicatie. Hierbij wordt de test, indien aangevraagd, niet terugbetaald. De kostprijs wordt verwacht ~10€ te zijn.

## Verplichte melding

- **Alle mogelijke gevallen** dienen verplicht gemeld te worden via het eFormulier COVID-19: 'labo-aanvraag bij vermoeden van SARS-CoV-2' dat geïntegreerd werd in de software voor huisartsen..
- **Overlijdens buiten ziekenhuis of woonzorgcentra** dienen gemeld te worden door huisartsen. (6)

## Referenties

1. Uptodate : 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis and prevention.'
2. Uptodate : 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Infection control in health care and home settings.'
3. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_fact\\_sheet\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf)
4. [https://w1.uzleuven.be/labo/LAG/LAG\\_Labogids/CMOL/LABA-AL041-AN62.pdf](https://w1.uzleuven.be/labo/LAG/LAG_Labogids/CMOL/LABA-AL041-AN62.pdf)
5. [https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati/liaisonr\\_sars-cov-2\\_s1s2\\_igg\\_brochure.pdf.pdf](https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati/liaisonr_sars-cov-2_s1s2_igg_brochure.pdf.pdf)
6. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_Case%20definition\\_Testing\\_NL.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Case%20definition_Testing_NL.pdf)

Ilja Depoortere, Britt Van Meensel