

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Klinische betekenis van laboratoriumtesten SARS-CoV-2

Jaap Goudsmit, Fransje W. van der Waals, Joost Swart en Frank de Wolf

### Samenvatting

Vanaf 1 juni 2020 kan iedereen met klachten of symptomen die kunnen wijzen op COVID-19 worden getest op de aanwezigheid van SARS-CoV-2 in de neuskeelholte en komen tegelijk testen voor het vaststellen van antistoffen tegen dit virus beschikbaar.

We bespreken hier de kennis van dit moment over het opsporen van SARS-CoV-2 in en op slijmvlies van de neuskeelholte dat is verzameld met een wattenstaafje en in speeksel, over het verschijnen van SARS-CoV-2 antistoffen in het bloed en over de beoordeling van de uitslag van verschillende testen.

Op basis van het virologisch en serologisch beloop kan een acute, recente en een doorgemaakte infectie worden onderscheiden.

We bespreken daarnaast hoe aangetoond kan worden of iemand besmettelijk is en wat het verband is tussen de aanwezigheid van SARS-CoV-2-antistoffen en immuniteit tegen herinfectie.

De eerste COVID-19-patiënt in Nederland met SARS-CoV-2 in de neuskeelholte werd officieel gemeld op 27 februari 2020.<sup>1</sup> Deze 56-jarige man was van 18-21 februari op een beurs in Lombardije geweest; 2 van zijn familieleden bleken ook viruspositief op 27 februari, wat laat zien hoe kort de incubatietijd is, namelijk ongeveer 6 dagen.<sup>2,3</sup> In de daaropvolgende 80 dagen tot 17 mei is er bij 43.995 patiënten bevestigd dat ze COVID-19 hadden, met een SARS-CoV-2-RNA-test op materiaal van het slijmvlies in de neuskeelholte dat verzameld werd met een wattenstokje. COVID-19 eiste in de laatste weken van maart 2020 meer slachtoffers dan de meest serieuze griep epidemie van de laatste jaren, in maart 2018.<sup>4,5</sup>

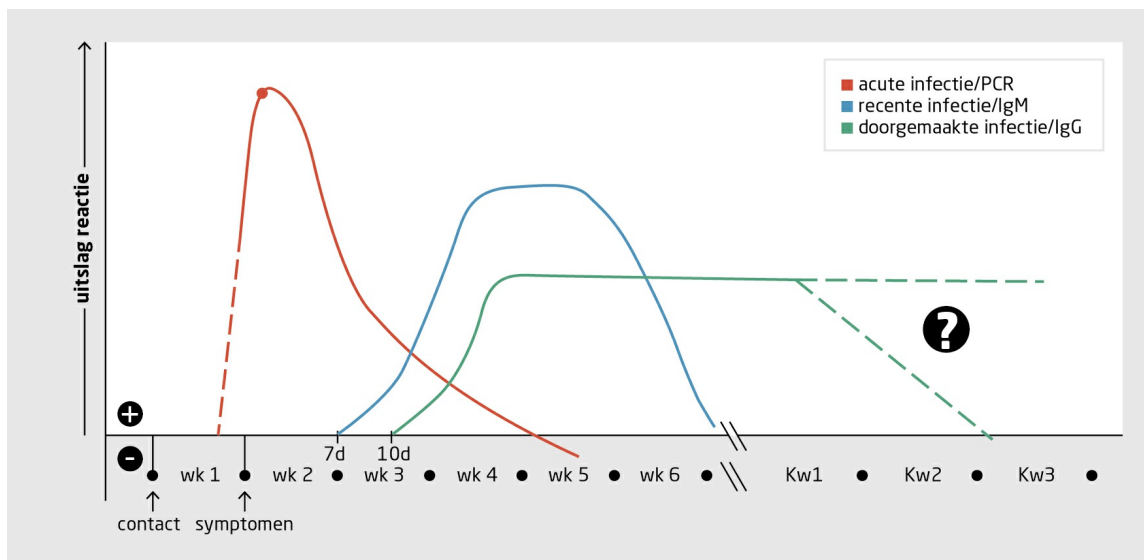
Tot op heden wordt de infectie met SARS-CoV-2 uitsluitend vastgesteld met een PCR-test waarmee viraal RNA afkomstig uit de neuskeelholte kan worden aangetoond. Deze test wordt gebruikt om de klinische diagnose 'ernstige of milde coronavirus disease 2019' te bevestigen en om een besmetting na contact met iemand die COVID-19 heeft uit te sluiten.<sup>6</sup> Daarnaast zijn er verschillende serologische testen voor de diagnostiek van de SARS-CoV-2-infectie ontwikkeld, waaronder een groot aantal snelle 'point-of-care lateral flow'-testen.<sup>7-9</sup>

Vanaf 1 juni 2020 kan iedereen met klachten of symptomen die kunnen wijzen op COVID-19 worden getest op de aanwezigheid van SARS-CoV-2 in de neuskeelholte en komen tegelijk testen voor het vaststellen van antistoffen tegen dit virus ruim beschikbaar. In dit overzicht bespreken we de kennis van dit moment over het opsporen van SARS-CoV-2, over het verschijnen van SARS-CoV-2-antistoffen in het bloed en over de beoordeling van de uitslag van verschillende testen.

### Virus in neuskeelholte

Een infectie met SARS-CoV-2 kan zonder symptomen of met nauwelijks merkbare lichte verkoudheidsverschijnselen zonder temperatuursverhoging verlopen.<sup>2,10</sup> Hoe vaak er een symptoomloze infectie is, is onbekend,<sup>11</sup> maar algemeen wordt aangenomen dat dit zeker om een kwart gaat. Of de hoeveelheid virus in de neuskeelholte van mensen met een symptoomloze infectie altijd hoog genoeg is om besmettelijk te zijn is evenmin bekend. Bovendien neemt de besmettelijkheid af als iemand niet hoest en niest. Uit contactonderzoek is wel bekend dat mensen met milde tot ernstige verschijnselen familieleden en contacten besmetten en dat daar mensen bij zijn die helemaal niet ziek worden van de infectie.<sup>12</sup> SARS-CoV-2-diagnostiek bij symptoomvrije personen wordt als onderdeel van het contactonderzoek uitgevoerd door de GGD.

Detectie van SARS-CoV-2 wordt binnen de reguliere gezondheidszorg gedaan bij patiënten met milde tot ernstige symptomen, die kunnen passen bij COVID-19. Daarbij kan op basis van het virologisch onderzoek onderscheid worden gemaakt tussen een acute infectie, met een piek in de virusproductie volgend op besmetting, een symptomatische recente infectie, waarin de virusproductie geleidelijk vermindert en gelijktijdig antistoffen opkomen, en een doorgemaakte infectie waarbij geen virusproductie maar wel een antistofrespons meetbaar is (figuur 1).<sup>13</sup>



**Figuur 1**  
**Virologische uitkomsten tijdens SARS-CoV-2-infectie**

Tijdens de acute infectie is er in de neuskeelholte virus aantoonbaar met PCR; de recente infectie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van IgM-antistoffen en een doorgemaakte infectie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van IgG-antistoffen, eerst met IgM maar later zonder. De grafiek is gebaseerd op referentie 12.

Het lijkt er op dat bij alle patiënten virus in de neuskeelholte aantoonbaar is van enkele dagen tot meer dan een maand na de eerste verschijnselen van infectie, onafhankelijk van de progressie van hun infectie.<sup>13</sup> Bij zowel een milde, niet-progressieve infectie die geen reden tot opname in een ziekenhuis is,<sup>14</sup> als een progressieve ernstige infectie,<sup>13</sup> is de virushoeveelheid in de neuskeelholte in de eerste paar dagen na het begin van de verschijnselen hoog. Daarna daalt de hoeveelheid virus geleidelijk met een voor beide groepen vergelijkbare trend.<sup>15</sup> Wel wijzen de eerste studies erop dat bij een progressieve infectie de fase waarin nog virus aantoonbaar is in de neuskeelholte langer aanhoudt dan bij een niet-progressieve infectie.<sup>16,17</sup> De hoeveelheid virus in de keel die minimaal nodig is om anderen in de omgeving te besmetten is vooralsnog onbekend, maar er wordt algemeen vanuit gegaan dat tot 2 à 3 weken na de eerste ziekteverschijnselen gevaar voor besmetting kan bestaan.

### PCR soms negatief

Virus in de neuskeelholte kan aangetoond worden met een viruskweek met als voordeel dat het virus in zijn infectieuze vorm formeel wordt gedetecteerd. In de praktijk is deze techniek in onbruik geraakt door de komst van de PCR-techniek, die het virale RNA aantoonbaar maakt en een goede maat is voor de aanwezigheid van virus.

Uit meerdere onderzoeken blijkt dat met de PCR-techniek RNA van SARS-CoV-2 kan worden aangetoond in en op het slijmvlies van de neuskeelholte en sputum, en in het speeksel.<sup>18</sup> In het speeksel kan het virus langer aantoonbaar zijn dan in en op het slijmvlies.<sup>16</sup> Viraal RNA kan in lagere hoeveelheden ook worden gevonden in ander materiaal zoals feces, urine of bloed, maar niet bij iedereen,<sup>19,20</sup> ook niet als de hoeveelheid RNA in de keel hoog is.<sup>13,14</sup> Commerciële 'real-time' PCR-assays waarin verschillende SARS-CoV-2 E-, N-, Orf1ab-, RdRp- en S-genen of combinaties daarvan worden gebruikt als 'template' zijn in een eerste Nederlandse beoordeling geschikt gebleken voor routinediagnostiek bij symptomatische COVID-19-patiënten.<sup>21</sup>

Soms wordt geen viraal RNA in de keel gevonden bij de eerste klachten terwijl er wel een coronavirusinfectie is. Als de klachten aanhouden is het aan te raden de test na een paar dagen te herhalen.<sup>22</sup> Ook is het verstandig meteen bloed af te nemen voor serologisch onderzoek; die test kan namelijk positief worden zonder dat virus in de keel aantoonbaar is of wordt.<sup>23,24</sup> Een alternatief is om naast een uitstrijkje uit de neuskeelholte ook wat speeksel af te nemen omdat dat vaak meer en langer virus bevat.<sup>13,14</sup> Daarbij moet worden bedacht dat aanwezigheid van viraal RNA het indirecte bewijs is van de aanwezigheid van infectieus virus. Infectieuze virusdeeltjes kunnen namelijk geneutraliseerd worden door complexvorming met anti-SARS-CoV-2-antistoffen in de neuskeelholte en daaraan moet vooral gedacht als er tegelijk anti-S-antistoffen aantoonbaar zijn in het bloed.<sup>7</sup> Virus-antistof complexvorming is eerder aangetoond voor hiv.<sup>25</sup>

### Testen op antistoffen

De regels van de klassieke virologische diagnostiek lijken ook voor SARS-CoV-2 voor een belangrijk deel op te gaan. Bij veel virale infecties geldt dat virusdetectie of seroconversie voor IgM- of IgG-antistoffen wijst op een acute infectie. Daarnaast kan IgM

seropositiviteit of een significante IgG-toename wijzen op een recente infectie met het betreffende virus. Klachten of symptomen van een SARS-CoV-2-infectie kunnen lijken op die van griep of die van een infectie met een onschuldig ander coronavirus of zelfs op infecties met het Epstein-Barr-virus, para-influenzavirussen, cytomegalovirus, adenovirussen, respiratoir syncytieel virus, maar ook hiv.<sup>26</sup> Bij verdenking op SARS-CoV-2 is het aan te raden om meteen een keelwat, speeksel of sputum af te nemen voor PCR en bloed voor serologisch onderzoek naar IgM en IgG, zeker als het virus nog of weer in het land circuleert. Dat geldt ook bij ernstiger klachten die op een lage luchtweginfectie duiden of op systemische aandoeningen of wanneer sprake is van een acute SARS-CoV-2-infectie in de anamnese.<sup>27,28</sup> Patiënten kunnen zich op de eerste ziektedag melden, maar ook later bij restklachten, die bij COVID-19-patiënten vaak tot weken of misschien zelfs maanden na de acute infectie voorkomen. Bij een kind met een Kawasaki-achtig ziektebeeld moet ook aan een keelwat en bloedafname voor onderzoek naar SARS-CoV-2 worden gedacht.<sup>29</sup>

In een studie naar de dynamiek van de virale load van SARS-CoV-2 en de antistofrespons daarop wordt beschreven dat bij een PCR-bewezen infectie bij ongeveer de helft van de geïnfecteerden geen IgM-antistoffen worden gevonden en 16% negatief blijft voor IgG.<sup>13</sup> Dat kan het gevolg zijn van de in deze studie gebruikte IgG- en IgM-testen die alleen het nucleocapside-eiwit N bevatten en niet het zogeheten 'spike'-eiwit S, dat de test gevoeliger maakt.<sup>6,7,30</sup> Door het nucleocapside-eiwit N en een peptide van het spike-eiwit S te combineren in zowel de IgM- als de IgG-test, konden binnen 4 weken na het begin van symptomen bij het merendeel van de COVID-19-patiënten met SARS-CoV-2 in de keel, IgG-antistoffen worden aangetoond en bij 90% gelijktijdig IgM-antistoffen.<sup>30</sup> Vanaf 7-14 dagen na de eerste ziekteverschijnselen, is de combinatie van IgG en IgM het beste om een SARS-CoV-2-infectie serologisch aan te tonen. Van de 26 patiënten die in deze studie elke dag werden gevolgd, werden er in de eerste week met symptomen 10 patiënten eerder positief voor IgG dan voor IgM, 9 werden gelijktijdig IgG- en IgM-positief en 7 werden eerst IgM- en daarna IgG-positief. Dit onderstreept het belang van het gebruik van antistoftesten met zowel het N- als het S-eiwit als viraal antigeen en detectie van IgG en IgM. Detectie van IgA kan de gevoeligheid van de test verhogen, waarbij de aanwezigheid van alleen IgM of IgA tegen de virale eiwitten S of S1 (zonder of met anti-N) eigenlijk altijd tot een seroconversie van IgG leidt.<sup>7</sup> Voor het serologisch aantonen van een acute of recente infectie zijn tenminste 2 bloedafnames nodig met daartussen minimaal 1 week en om besmettelijkheid aan te tonen een gelijktijdige afname van een uitstrijkje van de neuskeelholte, van speeksel of sputum. Aanwezigheid van alleen IgG bij afwezigheid van viraal RNA in neuskeelholte, speeksel of sputum duidt op een doorgemaakte infectie (zie figuur 1). Als bij een patiënt in de eerste en tweede afname geen virus in de neuskeelholte, speeksel of sputum wordt aangetoond en ook geen antistoffen, is er waarschijnlijk sprake van een ander infectieus agens. Wanneer de klachten aanhouden kan overwogen worden de testen een maand later te herhalen.

### Commerciële antistoftesten

Er komen steeds meer commerciële antistoftesten op de markt en het is van belang dat die grondig geëvalueerd worden. Het belangrijkste is dat een antistoftest een maximale gevoeligheid combineert met een maximale specificiteit, wat resulteert in de hoogst mogelijke positieve en negatieve voorspellende waarde van de test.<sup>31</sup> Opvallend is dat de evaluaties van sensitiviteit zonder uitzondering zijn gedaan op basis van sera van patiënten met COVID-19 die bij de acute infectie virus in de neuskeelholte hadden. Er is geen gouden standaard gehanteerd op basis van bijvoorbeeld antistofproteoomanalyse,<sup>32</sup> of een test met 100% antistofspecificiteit en sensitiviteit met bijvoorbeeld een radioimmunoprecipitatie-test.<sup>33</sup> Als de test geëvalueerd is voor sensitiviteit en specificiteit en voldoet, wordt het aantal vals-positieven en vals-negatieven tot een minimum beperkt. Vals-positiviteit in de anti-SARS-CoV-2-IgG-antistoftest is waargenomen bij infectie met OC43, een van de 4 andere coronavirussen die de mens kunnen besmetten en die een verkoudheid veroorzaken.<sup>7</sup>

Het Deense Statens Serum Institut heeft 9 commerciële testen, waarvan 3 labtesten en 6 point-of-care-lateral-flowtesten geëvalueerd.<sup>31</sup> Deze evaluatie toonde 100% specificiteit en 93% sensitiviteit aan voor de Wantai SARS-CoV-2 Total Antibody ELISA.<sup>34</sup> De Wantai SARS-CoV-2 Total Antibody ELISA wordt op dit moment in Nederland het meest gebruikt.

Van de ELISA's uit de hierboven aangehaalde studies en uit de FDA-lijst van voor crisisgebruik geautoriseerde SARS-CoV-2 serologische testen,<sup>9</sup> voldoet de Wantai SARS-CoV-2 Total Antibody aan de eis dat een antistoftest een specificiteit van meer dan 98% en een sensitiviteit van meer dan 95% moet hebben om voor diagnostiek voor individuele patiënten in aanmerking te komen. De Taskforce serologie van het RIVM stelt dat voor diagnostiek bij patiënten met ernstige klachten de Wantai SARS-CoV-2 Total Antibody test gebruikt kan worden.<sup>35</sup>

### Testen voor de patiënt zelf

Het is toegestaan huistesten of zelftesten op de Nederlandse markt aan te bieden. Daardoor worden artsen geconfronteerd met vragen van mensen in hun praktijk die willen weten of ze positief zijn en of ze een testje moeten laten doen door een bepaald bedrijf. Dit staat de patiënt vrij om te doen. Er zijn bedrijven die werken volgens het 'direct-to-consumer' (DTC)-model via de post en een

bloedprik door de patiënt zelf, systemen waarbij bloed wordt opgestuurd en situaties waarbij een vingerprikje door het bedrijf wordt gedaan.

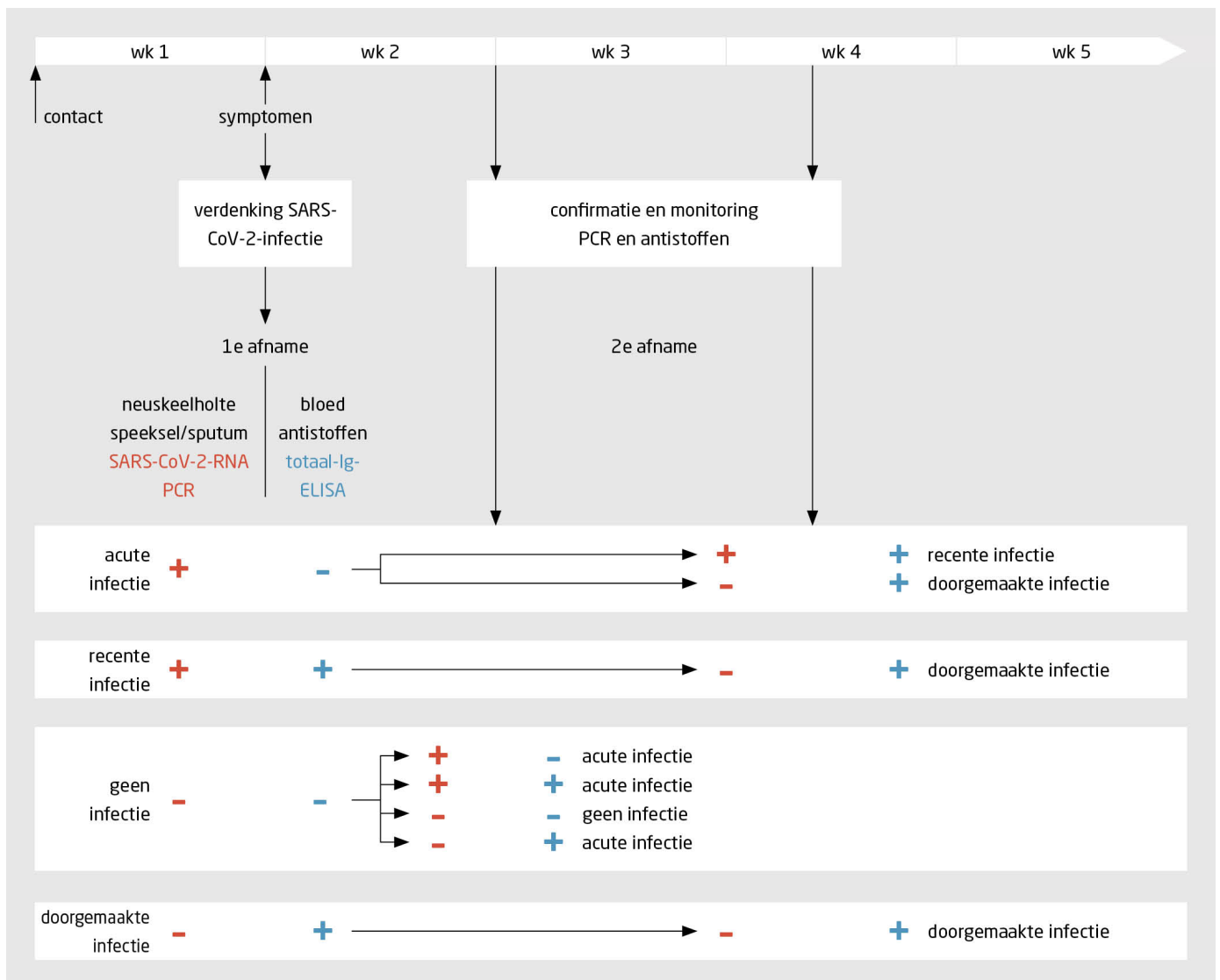
Een eerste evaluatie van de point-of-care-lateral-flowtesten werd in de Deense studie uitgevoerd met dezelfde set van sera als voor de evaluatie van de labtesten.<sup>31</sup> Volgens de meest recente evaluatie door de Taskforce serologie van het RIVM lijken bij eerste kleinschalig en onvolledig onderzoek steeds meer sneltesten aan dezelfde criteria te kunnen voldoen als de ELISA-testen voor diagnostiek (specificiteit >98%; sensitiviteit > 95%). Welke testen dat zijn, wordt bijgehouden op de website van het RIVM en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Amerikaans onderzoek lijkt de toenemende kwaliteit van de sneltesten te bevestigen.<sup>36</sup>

In een recente studie bleek de lateral-flowtest van Biolidics Ltd (Singapore) vergelijkbare resultaten op te leveren met de in-huis ELISA (Massachusetts General Hospital, Boston MA en Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard, Cambridge, MA).<sup>37</sup> De sensitiviteit van deze lateral-flowtest bleek 92% een week na de eerste positieve PCR met 100% specificiteit. De resultaten van deze lateral-flowtest waarbij vingerprikbloed werd gebruikt dat was afgenomen op dag 7 na de eerste ziekte dag waren overeenkomstig met wat was gevonden met plasma.

Op dit moment kan gesteld, dat lateral-flowsneltesten een bijdrage kunnen leveren bij het in kaart brengen van coronavirusinfecties, mits een kit gebruikt wordt die door het RIVM is geëvalueerd en goed bevonden. Hierbij is het aan te raden de specificiteits- en sensitiviteits-eisen van het RIVM aan te houden. Als de symptomen van een SARS-CoV-2- infectie voortduren of toenemen is het nodig de test te bevestigen in een zorginstelling.

### Kwalitatieve testen

Met de huidige testen wordt alleen waargenomen of er virus in de neuskeelholte, het speeksel of het sputum aanwezig is, of antistoffen in het bloed (IgG en/of IgM en/of IgA); het zijn dus kwalitatieve bepalingen. Figuur 2 geeft een overzicht van de mogelijke uitkomsten van de combinatie van de PCR en de totaal immuuglobuline(Ig)-ELISA die bepaald zijn bij een patiënt met symptomen van SARS-CoV-2. Bij een positieve PCR is sprake van een actieve infectie; als er geen antistoffen detecteerbaar zijn, duidt dat op een acute infectie. Aanwezigheid van antistoffen bij een positieve PCR wijst op een recente infectie. Omdat zowel de resultaten van de PCR, als de resultaten van de antistof-ELISA na verloop van tijd kunnen veranderen is het raadzaam om de bepalingen na 3-4 weken te herhalen. Meestal wordt de antistof-ELISA positief. Een negatieve PCR in combinatie met een positieve ELISA is een patroon dat past bij een doorgemaakte infectie.



**Figuur 2**  
**Diagnostiek bij verdenking op SARS-CoV-2-infectie**

Startpunt is het aantonen van viraal RNA in de neuskeelholte, speeksel of sputum. Vervolgens wordt serologisch onderzoek naar totaal Ig gebruikt om na te gaan of er sprake is van een acute of recente of doorgemaakte infectie. De blauwe stip geeft het moment aan van afname van patiëntmateriaal voor PCR en serologisch onderzoek.

Aanvankelijk kan er ook sprake zijn van een negatieve PCR. In combinatie met een negatieve antistofrespons is er dan geen bewijs voor infectie. In dat geval is het gewenst om binnen een week de testen te herhalen. Er is sprake van een acute infectie als de PCR positief is in het tweede monster al dan niet in combinatie met een positief antistofresultaat. Zijn PCR en ELISA beide opnieuw negatief, dan heeft er hoogstwaarschijnlijk geen SARS-CoV-2-infectie plaatsgehad; het blijft echter nodig om in de gaten te houden of de klachten aanhouden of opnieuw optreden. Een negatieve PCR in combinatie met antistofseroconversie kan duiden op een acute infectie.

**Kwantitatieve meting nodig**

Om de besmettelijkheid te evalueren is het van belang dat er kwantitatieve virus-loadtesten komen, er van uitgaande dat er een kwantitatieve grenswaarde bestaat voor besmettelijkheid. De hoeveelheid virus in de neuskeelholte zou ook voor de prognose van belang kunnen blijken te zijn. Voor antistoftesten is het van belang om IgM gescheiden te kunnen meten van IgG, omdat de kinetiek gescheiden verloopt (zie figuur 1). Daarnaast zou de hoogte van antistoftiters van belang kunnen zijn om immuniteit tegen herinfectie vast te stellen. Van SARS is bekend dat weliswaar zo'n tien jaar na infectie nog steeds antistoffen in het bloed te meten zijn, maar dat er in die jaren wel een gestage daling optreedt. Bij coronavirussen die bij de mens een verkoudheid geven houdt de immuniteit niet langer dan 6 maanden tot een jaar aan. In een studie onder 10 random geselecteerde mannen die participeren in de Amsterdamse hiv-cohortstudie onder homoseksuele mannen en van wie over een periode van 35 jaar geregeld gezondheidsinformatie werd verzameld en serummonsters werden afgenomen en bewaard, is gekeken naar de incidentie van re-

infecties met de humane coronavirussen NL63, 229E, HKU1 en OC43.<sup>38</sup> De frequentst geregistreerde re-infectietijd was 12 maanden, de kortste was 6 maanden. Binnen 6 maanden na herinfectie daalden bij de meeste participanten de antistofspiegels met 50% en binnen een jaar met 75%.

Te verwachten valt dat binnen korte tijd SARS-CoV-2-antigeen- en -antistof testen een routine-onderdeel zullen vormen voor de diagnostiek van virale bovenste en lagere luchtweginfecties in virologische laboratoria.<sup>39</sup> Kwantitatieve meting van antistoffen met ELISA's zal zonder twijfel niet lang op zich laten wachten. Daarvoor zijn studies nodig naar IgG- en IgM-bindingspatronen aan virale eiwitten, op basis waarvan antigenen kunnen worden geselecteerd met een hoge immunogeniciteit en een lage homologie met eiwitten van andere virussen. Testen die gebaseerd zijn op alleen SARS-CoV-2-nucleocapside-antigeen hebben veel fout-negatieve uitkomsten als gevolg van de lage immunogeniciteit, terwijl het virale spike-eiwit het optimale antigeen is voor zowel IgM- als IgG-antistofdetectie.<sup>32</sup> Confirmatie van antistof testuitkomsten met andere technieken zoals virusneutralisatietesten, 'western blots' in verband met fout-positieve en radioimmunoprecipitatie analyse in verband met fout-negatieve testresultaten kan van betekenis zijn.<sup>33</sup>

Daarnaast is het van groot belang dat de point-of-care-antistof testen op vingerprikbloed op eenzelfde rigoureuze wijze worden geëvalueerd als het Statens Serum Institut deed voor serum. Dat, samen met de verdere ontwikkeling van SARS-CoV-2-antigeentesten (de eerste commerciële antigeentest is recent door de FDA goedgekeurd), zal het voor huisartsen mogelijk maken om een centrale plaats te hebben bij de diagnostiek en het volgen van de progressie van de SARS-CoV-2-infectie.

### Immuniteit opgebouwd?

Recent is de vraag opgekomen of iemand die IgG-antistoffen heeft tegen het virus, beschermd is tegen een tweede SARS-CoV-2-infectie. Dat is nu nog afwachten, maar bij vergelijking van SARS-CoV-2 met andere coronavirussen die de mens besmetten, mag worden aangenomen dat dit waarschijnlijk wel een jaar het geval is.

Wat nog niet precies bekend is, is wat voor antistoffen het zijn die ons beschermen tegen herinfectie met het virus. SARS-CoV-2 wordt geneutraliseerd door de antistoffen die hechten aan het S-eiwit aan de buitenkant van het virus.<sup>31</sup> Maar onze afweer tegen virussen bestaat uit meer dan alleen (neutraliserende) antistoffen, net zoals bij griep is aangetoond dat er ook andere mechanismen van bescherming zijn dan alleen het neutraliseren van het virus. Aantonen van antistoffen tegen het S-eiwit is onderdeel van veel van de serologische testen, waarmee er een goede mogelijkheid is om via longitudinaal cohortonderzoek verder te onderzoeken of er een verband bestaat tussen het immunititeit tegen een herinfectie met SARS-CoV-2 en het hebben van neutraliserende antistoffen.<sup>40</sup>

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D5104](https://ntvg.nl/D5104)
- Harvard T.H.Chan School of Public Health, Department of Epidemiology en Department of Immunology and Infectious Diseases, Boston, VS: prof.dr. J. Goudsmit, viroloog. Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Department of Global Health/Health[e]Foundation: prof.dr. F.W. van der Waals, huisarts. Huisartsenpraktijk de Plantage, Amsterdam: Drs. J. Swart, huisarts. Imperial College London, School of Public Health, Department of Infectious Disease Epidemiology, London, UK: prof.dr. F. de Wolf, viroloog.
- Contact: J. Goudsmit ([jaap@jaapgoudsmit.nl](mailto:jaap@jaapgoudsmit.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 27 mei 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5104

### Literatuur

1. Alderweireld CEA, et al. [COVID-19: patiënt nul in Nederland](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4962.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382:1199-1207. [doi:10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316). [Medline](#)
3. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infection with right truncation: A statistical analysis of publicly available data. J Clin Med. 2020;9:538. [doi:10.3390/jcm9020538](https://doi.org/10.3390/jcm9020538). [Medline](#)
4. Jaap van Dissel. [Technische Briefing Tweede Kamer](#). 16 April 2020. [www.tweedekamer.nl](http://www.tweedekamer.nl); geraadpleegd op 31 mei 2020.
5. Reukers DMF, et al. [Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections: Winter 2017/2018. RIVM report 2018-0049](#). Bilthoven: RIVM; 2018. doi: 10.21945/RIVM-2018-0049
6. [Laboratory testing for coronavirus disease \(COVID-19\) in suspected human cases](#). Interim guidance; Geneve: WHO 2020,
7. Okba NMA, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. Emerg Infect Dis. 8 april 2020 (epub). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841> [Medline](#)

8. Bryan A, et al. Performance characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and seroprevalence in Boise Idaho. *J Clin Microbiol*: 7 mei 2020 (epub.); [Medline doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082362](https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082362)
9. Authorized Serology Test Performance EUA. FDA; <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>; geraadpleegd op 31 mei 2020.
10. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 27 april 2020;S1473-3099(20)30287-5 (epub). doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5] [Medline](#)
11. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382:1268-9. [doi:10.1056/NEJMe2002387](https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387). [Medline](#)
12. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:410-1. [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30114-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30114-6). [Medline](#)
13. Tan W, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. medRxiv 2020.03.24.20042382; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9. [doi:10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x). [Medline](#)
15. He X, et al. *Nature Medicine* 2020; published on line 15 April 2020
16. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:565-74. [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1). [Medline](#)
17. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:515-6. [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8). [Medline](#)
18. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 21 april 2020 (epub).JCM.00776-20. doi:10.1128/JCM.00776-20 [Medline](#)
19. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443. [doi:10.1136/bmj.m1443](https://doi.org/10.1136/bmj.m1443). [Medline](#)
20. Zhang, Wei et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*2020;9:386-9. doi:10.1080/22221751.2020.172907 [Medline](#)
21. Van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;128:104412. [doi:10.1016/j.jcv.2020.104412](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104412). [Medline](#)
22. Arevalo-Rodriguez I, et al. False negative results of initial RT-PCR assays for COVID19: A systematic review. 21 april 2020 medRxiv preprint; <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>.
23. Liu R et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS- CoV-2 infection diagnosis. medRxiv 2020.04.22.20074914; <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20074914>
24. Jia X et al. Clinical Significance of IgM and IgG test for the diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv 2020.02.28.20029025; <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029025>
25. Lange JM, Coutinho RA, Krone WJ, et al. Distinct IgG recognition patterns during progression of subclinical and clinical infection with lymphadenopathy associated virus/human T lymphotropic virus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292:228-30. [doi:10.1136/bmj.292.6515.228](https://doi.org/10.1136/bmj.292.6515.228). [Medline](#)
26. De Wolf F, Lange JM, Bakker M, et al. Influenza-like syndrome in homosexual men: a prospective diagnostic study. *J R Coll Gen Pract*. 1988;38:443-45 [Medline](#).
27. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). [Medline](#)
28. 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*. 2020;395:1054-62. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). [Medline](#)
29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X). [Medline](#)
30. Long Q, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. medRxiv, 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>
31. Lassauniere R et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. medRxiv 2020.04.09.20056325; <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>

32. Zhang X, et al. Proteome-wide analysis of differentially-expressed SARS-CoV-2 antibodies in early COVID-19 infection. medRxiv preprint 2 mei 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20064535>.
33. Lange JMA, Paul DA, Huisman HG, et al. Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293:1459-62. doi:10.1136/bmj.293.6560.1459. Medline
34. Geurts-vanKessel CH, et al. Towards the next phase: evaluation of serological assays for diagnostics and exposure assessment. medRxiv 2020.04.23.20077156; <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20077156>.
35. Taskforce serologie; [Rapportage Status validatie van ELISA en autoanalyzer antilichaam testen voor diagnostiek van SARS-CoV-2; overwegingen voor gebruik](#), Bilthoven, RIVM: 26 Mei 2020
36. Jeffrey D. Whitman, et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. medRxiv 2020.04.25.20074856; <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>
37. Black MA, et al. Analytical performance of lateral flow immunoassay for SARS-CoV-2 exposure screening on venous and capillary blood samples. medRxiv preprint 18 mei 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20098462>.
38. Edridge AWD, et al. Human coronavirus reinfection dynamics: lessons for SARS-CoV-2. medRxiv preprint 18 mei 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20086439>.
39. [Coronavirus \(COVID-19\) Update: Serological Tests. FDA Statement](#). Silver Spring, Maryland VS; FDA: 7 April 2020. fdg.gov; geraadpleegd op 31 mei 2020.
40. Wu F et al, Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 20 april 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.