



Vragen aan OMT i.v.m. validatie LAMP en andere antigeensneltesten

5 november 2020

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 70 00
lci@rivm.nl

Het ministerie van VWS heeft de volgende aanvullende vragen voorgelegd aan het OMT:

1. Hoe beoordeelt het OMT de klinische validatiegegevens van de LAMP-PCR?
2. Hoe beoordeelt het OMT de klinische validatiegegevens van drie aanvullende antigeensneltesten?

Onderstaand is een aanvulling op het OMT-advies van maandag 2 november 2020 voor de beoordeling van de LAMP-assay en drie recent klinisch geëvalueerde antigeensneltesten.

LAMP-test

De LAMP-technologie (loup amplified isothermal amplification) is ontwikkeld en gepubliceerd door onderzoekers in 2000¹, als methode om snel en met grote gevoeligheid DNA aan te kunnen tonen, of – gecombineerd met een extractiemethode – RNA. In vergelijking met de meest gebruikelijke PCR-methodes is LAMP-technologie eenvoudiger en vraagt minder complexe apparatuur. Om die reden zijn diagnostiekmethoden op basis van LAMP verkend voor ontwikkelen van diagnostiek in ontwikkelingslanden, zowel voor medische als ook veterinaire toepassingen en toepassingen in de voedselmicrobiologie. Ook voor COVID-19 zijn LAMP-methodes ontwikkeld. Op de website van de organisatie [FIND Dx](#) die voor de WHO de diagnostiek ontwikkelingspipeline bijhoudt, zijn enkele LAMP-assays voor detectie van COVID-19 aangemeld.²⁻⁴ Voor ontwikkeling van een LAMP-assay wordt gebruik gemaakt van genetische informatie van het target, in dit geval de genetische data van COVID-19 uit patiënten die gedeeld werden met de internationale gemeenschap via GISAID (<https://www.gisaid.org>). Op basis van die genetische informatie worden primers geselecteerd die (o.a.) de sensitiviteit en specificiteit bepalen. De validatie van een LAMP-assay is daarmee vergelijkbaar met die van PCR-assays.

De validatiegegevens van de door TNO ontwikkelde LAMP-assay werden voorgelegd aan het OMT. De beschrijving gaf inzage in de selectie van de primers ten opzichte van de bekende virussequenties, de performance met een beperkt specificiteitspaneel van het RIVM, en een klinisch vergelijkende studie met een routine diagnostische PCR, met vooraf vastgestelde criteria. Er werd gebruik gemaakt van twee protocollen: een met een aparte RNA-extractie, en een zonder die stap. Het tweede

protocol gaf een aanzienlijk lagere detectielimiet. De gegevens voor het eerste protocol lieten een hoge mate van concordantie zien met de referentiemethode (PCR).

Conclusie: op basis van de gepresenteerde gegevens voldoet de LAMP-assay aan de door de onderzoekers gestelde criteria ($\geq 95\%$ sensitiviteit ten opzichte van de referentie-PCR; $\geq 99\%$ specificiteit en concordantie t.o.v. de referentie-PCR). Dit betreft het protocol met aparte RNA-extractie. Wel is het raadzaam om de controle op kruisreactiviteit met seizoenscoronavirussen uit te breiden, en mogelijke effecten van mutaties in SARS-CoV-2 te blijven monitoren. Indien de LAMP wordt ingezet in teststraten wijst het OMT wel op de noodzaak van een implementatieplan, waarin de benodigde laboratoriumruimte, biologische veiligheid, apparatuur, en administratieve infrastructuur worden uitgewerkt.

Antigeensneltesten

De gegevens van drie nieuwe klinisch vergelijkende studies van antigeensneltesten zijn door leden van het OMT bekeken. Het betreft gebruik van de Sofia SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test van Quidel, de STANDARD Q COVID-19 Antigen Test van SD Biosensor van Roche, en de STANDARD F COVID-19 Antigen Test van SD Biosensor van Mediphos. Conform de ervaringen met de eerdere klinisch gevalideerde antigeensneltesten is de gemeten specificiteit hoog, en de sensitiviteit lager dan die van PCR. In onderstaande tabel zijn de gegevens voor de momenteel bij het RIVM gemelde afgeronde klinische validatie studies in Nederland samengevat. Op grond hiervan kan geconcludeerd worden dat de resultaten van de verschillende antigeensneltesten vergelijkbaar zijn. De lagere sensitiviteit van de antigeensneltesten ten opzichte van PCR vragen om een zorgvuldige afweging voor inzet, zoals beschreven in [OMT advies 14-10-2020](#) en [3-11-2020](#).

	Amphia	UMCU	Aruba	Aruba	Erasmus	RIVM	RIVM	RIVM
	Completed	Completed	Completed	Planned	Completed	Completed	Completed	Completed
Assay	BD veritor CGIA	Abbott CGIA	Abbott CGIA	Roche CGIA	Roche CGIA	Roche CGIA	SD biosensor F FIA	Quidel FIA
Analyzer required?	Optional € 150	no	no	no	no	no	Yes € 1500	Yes € 1800
Costs per test	€ 20	€ 5	€ 5	€ 7	€ 7	€ 7	€ 7	€ 22
Population size	350	1257	134	~200	991	521	628	733
Prevalence (PCR tested)	4.8%	9.8%	32.8%	...	19.1%	13.4%	18.79%	19.7%
sensitivity	94.1%	73.2%	81.8%		83.6%	87.1%	78.0%	84.0%
specificity	100%	100%	100%		99.5% (4 WP)	100%	99.6% 2WP	99.8% 1 (W)P

1. Notomi et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC102748>.
2. <http://cells-safe.com>; <http://www.niboch.nsc.ru/doku.php/en>;
3. <https://saothaiduong.com.vn/summary-of-lamp-biological-research-on-diagnosis-of-coronavirus-virus-covid-19>;
4. <https://www.prnewswire.com/news-releases/prenetics-acquires-oxsed-oxford-university-spin-out-to-scale-rapid-covid-19-test-globally-rapid-airport-testing-has-begun-in-heathrow-with-trials-in-hong-kong-international-airport-301163718.html>