

Het gebruik van de CoLab-score en viability PCR voor SARS-CoV-2 om COVID-19 patiënten veilig uit isolatie te halen

Gepubliceerd: 21-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Op basis van veranderingen in gestandaardiseerde biochemische en hematologische laboratoriumwaarden (biomarkerprofiel van de gastheer) hebben we een predictiemodel ontwikkeld en gevalideerd; de CoLab-score.(9) Met dit model, dat een zeer hoge...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52168

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CoLaIC

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona, Covid-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: eigen financiële middelen (laboratorium)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CoLab-score, COVID-19, RT-PCR, SARS-CoV-2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De volgende parameters zullen verzameld worden:

- PID nr
- Geboortedatum (leeftijd alleen is niet voldoende daar we de leeftijd op dat moment dienen te berekenen met 2 decimalen achter de komma tbv het laten lopen van het Colab-algoritme)
- Geslacht
- Datum opname IC/longverpleegafdeling
- Datum mechanische ventilatie/intubatie
- Datum SARS-CoV-2 RT-PCR
- Uitslag SARS-CoV-2 RT-PCR
- Indien positief, Ct-waarde RT-PCR
- Datum SARS-CoV-2 viability PCR
- Uitslag SARS-CoV-2 viability PCR
- Indien positief, Ct-waarde viability PCR
- Datum bloedonderzoek
- CRP
- Albumine
- Bilirubine, totaal
- LDH
- Alkalische fosfatase

- GGT
- leukocyten
- erytrocyten
- eosinofiele granulocyten
- basofiele granulocyten
- Datum berekenen CoLab lineaire predictor
- resultaat CoLab lineaire predictor

De primaire onderzoeksvariabelen betreffen de:

- CoLab lineaire predictor (uitkomst van het algoritme)
- resultaat SARS-CoV-2 RT-PCR
- resultaat SARS-CoV-2 viability PCR

Deze 3 resultaten zullen in een lineair mixed model gestopt worden om de primaire vraag te kunnen beantwoorden:

Wat is het moment dat een COVID-19 patient op de IC/isolatie veilig uit isolatie kan.

Secundaire uitkomstmaten

1. Wat is het tijdsverloop van de CoLab-score in COVID-19 patiënten in isolatie op de IC/longverpleegafdeling?
2. Na hoeveel dagen normaliseert de CoLab score bij COVID-19 patiënten op de IC/longverpleegafdeling met COVID-19?
3. Na hoeveel dagen wordt er geen SARS-CoV-2 virus meer aangetoond met de SARS-CoV-2 viability PCR in vergelijking tot de routine RT-PCR?

4. Is een lage CoLab score geassocieerd met negativering van SARS-CoV-2 viability RT-PCR uitslag bij COVID-19 patiënten?
5. Is het verloop van de CoLaB score geassocieerd met het verloop van multi-orgaan falen bij COVID-19 patienten op de IC?
6. Wat is de impact (onder meer in kosten/baten en ervaringen van stakeholders) van implementatie van CoLab-score in de standaard praktijk?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nederland bevindt zich momenteel in de derde COVID-19 golf. Nog steeds presenteren zich veel patiënten op de Spoedeisende hulp (SEH) met COVID-19 gerelateerde zorgvragen en een deel ervan wordt vervolgens in isolatie opgenomen. Iedere pandemische piek heeft een enorme impact op de acute zorg, waarbij de IC de grootste bottleneck is. Door het afschalen van de reguliere zorg, komt ook de non-COVID zorg in het gedrang. Daarbij leidt de permanente bezetting van isolatiekamers met COVID-19 patienten op o.a. de IC tot een verdere druk op de reguliere non-COVID zorg. Dit alles brengt zowel organisatorische, logistieke als ook financiële uitdagingen met zich mee. In sommige regio's in Nederland heeft de lang aanhoudende 2de golf er al toe geleid dat de grenzen van testcapaciteit, ziekenhuismiddelen en beschikking over zorgpersoneel bereikt werden. Met name het behandelen en verzorgen van patiënten in isolatie gaat gepaard met fysieke en psychische belasting van het zorgpersoneel. Een betere doorstroming van patiënten die veilig uit isolatie kunnen zal de belasting op IC's en verpleegafdelingen en het logistieke proces, op en tussen IC's onderling, maar ook tussen IC's en verpleegafdelingen verlichten. Hoewel grootschalige vaccinatie een deel van het capaciteitsprobleem zal oplossen, blijft het vooralsnog nodig om patiënten veilig uit isolatie te kunnen halen om het risico op besmetting van kwetsbare patiëntengroepen (zoals bv. immuungecompromitteerden) en personeel te voorkomen. Dit opheffen van isolatie dient op een veilige en verantwoorde manier te gebeuren zonder andere patiënten en zorgpersoneel te besmetten. Op dit moment zijn reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) -gebaseerde technieken de gouden standaard om de aanwezigheid van het SARS-CoV-2 aan te tonen bij COVID-verdachte patiënten. Deze vorm van diagnostiek is gebaseerd op het detecteren van virale SARS-CoV-2-RNA in keel- en neusuitstrijken van de patiënt. De aanwezigheid van het virus-specifieke RNA geeft echter geen informatie of de patiënt nog infectieus is (m.a.w. gaat het

om een virus dat nog actief is of is het RNA afkomstig van reeds overwonnen virus?) Het afgelopen jaar is veel onderzoek gedaan naar het beter begrijpen van het verloop in de tijd van aanwezigheid van virusdeeltjes in relatie tot de mogelijkheid van virusoverdracht, daar dit cruciaal is om de meest optimale infectiepreventie en beheer strategie toe te passen.(1)

Het aantonen van SARS-CoV-2 RNA is echter niet hetzelfde als het aantonen van infectieus virus. Met name het over langere tijd aantonen van lage concentraties virusdeeltjes staat ter discussie, waarbij het de vraag is in hoeverre er deze patiënten met positieve testuitslagen ook daadwerkelijk sprake is van virusoverdracht. (2) Cruciaal hierbij is of er bij deze patiënten sprake is van lage concentraties infectieuze virusdeeltjes of dat alleen restant, niet-infectieus viraal RNA met de PCR wordt aangetoond. Een methode om hiernaar te kijken is het toepassen van zogenaamde *viability* PCR. Deze methode heeft zich voor bacteriele infecties reeds bewezen. (3) Middels deze methode kan het verschil tussen vrij aanwezig DNA of RNA (niet-infectieus) gemaakt worden met complete virusdeeltjes (infectieus). Het aantonen van complete virusdeeltjes is een maat voor aanwezigheid van infectieus virus. (ref) Eerste pilot-experimenten tonen aan dat deze methode ook voor SARS-CoV-2 goed werkt. Naast het inzetten en toepassen van diagnostiek gericht op de detectie van het virus, blijkt de diagnostiek gericht op de gastheer-response op de infectie aanvullende belangrijke informatie te geven.(4) De combinatie van beide vormen van diagnostiek (PCR aan de ene kant, en veranderingen in biochemische en hematologische bloedparameters aan de andere) is wellicht de sleutel die kan leiden tot de meest optimale en veilige vorm van infectiepreventie, en tezamen zouden beiden kunnen bijdragen aan secundaire infectiepreventie (het veilig uit isolatie kunnen halen van patiënten). Uit meerdere studies blijkt dat COVID-19 gepaard gaat met zowel biochemische als hematologische veranderingen in het bloed (5-7) en geeft een weerspiegeling van de gastheer, waarbij het biomarkerprofiel in bloed beschouwd kan worden als de gastheer-reactie.(4) Afgelopen jaar is al veel onderzoek gedaan naar het ontwikkelen van predictiemodellen die, onafhankelijk van de detectie van virus-specifiek RNA, kunnen ondersteunen bij de diagnostiek van COVID-19.(8) Het blijkt dat er al vroeg in het COVID-19 ziektebeloop hematologische veranderingen optreden en meetbaar zijn in de immuuncompetente cellen in perifeer bloed. De mate van verandering correleert met de ernst van de infectie.(7)

Doel van het onderzoek

Op basis van veranderingen in gestandaardiseerde biochemische en hematologische laboratoriumwaarden (biomarkerprofiel van de gastheer) hebben we een predictiemodel ontwikkeld en gevalideerd; de CoLab-score.(9) Met dit model, dat een zeer hoge negatief voorspellende waarde heeft, kan COVID-19 veilig uitgesloten worden, onafhankelijk van virus specifieke RNA analyse.(9) De CoLab-score wordt toegepast bij patiënten die zich op de spoedeisende hulp (SEH) presenteren met COVID-19 gerelateerde klachten. Dit algoritme maakt, naast de leeftijd van de patiënt, gebruik van de numerieke waarden van 10 routine-laboratoriumtesten. Voor deze testen zijn 2 buisjes bloed nodig per

meetmoment. De negatief voorspellende waarde is 99.2% in het ontwikkelcohort en blijft gelijk in het validatiecohort.(9) Het feit dat de variabelen gemeten worden in hoog-gestandaardiseerde setting draagt bij aan de externe validiteit. De CoLab score is geschikt om COVID-19 uit te sluiten in het begin van de ziekte, bij presentatie op de SEH. Onze hypothese is dat CoLab score (e.g. biochemische en hematologische veranderingen) snel normaliseert na genezing van COVID-19 en dus informatie geeft wanneer iemand met COVID-19 het virus overwonnen heeft en niet meer infectieus is. De hierbij behorende vraagstelling is:

Primaire vraagstelling:

1. Kan de inzet van een eventueel aangepaste CoLab-score diagnosticeren of een COVID-19 patiënt de infectie overwonnen heeft en dus negatief is geworden?

Secundaire vraagstellingen

2. Wat is het tijdsverloop van de CoLab-score in COVID-19 patiënten in isolatie op de IC/longverpleegafdeling?
3. Na hoeveel dagen normaliseert de CoLab score bij COVID-19 patiënten op de IC/longverpleegafdeling met COVID-19?
4. Na hoeveel dagen wordt er geen SARS-CoV-2 virus meer aangetoond met de SARS-CoV-2 viability PCR in vergelijking tot de routine RT-PCR?
5. Is een lage CoLab score geassocieerd met negativering van SARS-CoV-2 viability RT-PCR uitslag bij COVID-19 patiënten?
6. Is het verloop van de CoLaB score geassocieerd met het verloop van multi-orgaan falen bij COVID-19 patienten op de IC?
7. Wat is de impact (onder meer in kosten/baten en ervaringen van stakeholders) van implementatie van CoLab-score in de standaard praktijk?

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter cohortstudie, waarbij de CoLab score berekend wordt aan de hand van reeds aanwezige data van circa 500 COVID-19 patiënten van verschillende ziekenhuizen die het afgelopen jaar op de IC/longverpleegafdeling hebben gelegen. Daarnaast zal bij circa 90 nieuwe COVID-19 patiënten tijdens hun verblijf in isolatie op de IC/longverpleegafdeling de CoLab score dagelijks bepaald worden tijdens hun verblijf in isolatie, en vergeleken worden met de standaard PCR test en een recent ontwikkelde PCR test die de aanwezigheid van infectieuze virusdeeltjes kan uitsluiten. Zo kunnen we aantonen dat een patiënt met een genormaliseerde CoLab-score niet meer besmettelijk is en veilig uit isolatie kan worden gehaald.

Het onderzoek zal bestaan uit 3 delen:

Deel 1: hiervoor wordt gebruik gemaakt van de data uit de Maastricht Intensive Care Covid (MaastrICChT) cohort studie. Dit betreft een prospectief verzamelde cohortpopulatie van patiënten die sinds maart 2020 opgenomen zijn op de IC van

het MUMC+, Maastricht, en die aan de volgende inclusiecriteria voldeden:

- respiratoire insufficiëntie waarvoor mechanische ventilatie noodzakelijk is
- op zijn minst 1 positieve SARS-CoV-2 RT-PCR en/of een long-CR sterk verdacht voor COVID-19 (CORADS-score 4-5)

Deze patiënten werden vervolgd tot het primaire eindpunt bereikt werd (of overleden op de IC, of ontslag van IC).

Gedurende hun verblijf op de IC werd dagelijks bij deze patienten de laboratoriumparameters geprikt noodzakelijk om de CoLab-score te berekenen. Van deze patiënten zijn ook gegevens voor het berekenen van de SOFA-score aanwezig. Met behulp van lineair mixed modeling zal de CoLab-score gefine-tuned worden voor deze vraagstelling. Ook zal dan de cut-off van de Colab-score bepaald worden waarmee een COVID-19 patient veilig uit isolatie ontslagen kan worden. Op dit moment zijn er al 250 patienten verzameld in dit cohort.

Deel 2: In dit retrospectief deel zullen de seriele laboratoriumparameters, verzameld in Zuyderland MC, van dezelfde patientencategorie zoals beschreven in deel 1, maar ook van de patienten in isolatie op de longverpleegafdeling, gebruikt worden om het in deel 1 ontwikkelde predictiemodel/ algoritme te valideren met een externe dataset

Deel 3: In dit prospectief deel zullen bij nieuwe COVID-19 patienten die in isolatie op de IC/longverpleegafdeling terecht komen dagelijks de gefinetuned CoLab-scores bepaald worden. Daarnaast zal elke 72 uur ook materiaal (keel/neusswab of sputum uit tube) verzameld worden ten behoeve van het uitvoeren van een SARS-CoV-2 RT-PCR en een SARS-CoV-2 viability PCR. Met dit deel zal onderzocht worden of de COVID-19 patiënt die op basis van de in deel 1 bepaalde cut-off van de gefinetuned CoLab-score ook daadwerkelijk niet meer infectieus is.

Inschatting van belasting en risico

De mate van belasting en risico zijn minimaal voor de patiënt. Bij de patiënt op de IC wordt al dagelijks bloed geprikt, waarbij ook al een groot deel van de parameters zitten die noodzakelijk zijn voor het berekenen van de CoLab-score. Voor de patienten op de longverpleegafdeling geldt vrijwel hetzelfde. Aan het restmateriaal kunnen de enkele parameter nog worden nabepaald die eventueel die dag niet zijn bepaald. De PCR-testen die om de 72 uur nodig zijn, kunnen bij de mechanisch beademde patiënten (IC) uit het sputum bepaald worden die verzameld wordt uit de tube t.b.v. de mechanische ventilatie.

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

dr. H. van der Hoffplein 1, Sittard-Geleen 1
Sittard-Geleen 6162 BG
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

dr. H. van der Hoffplein 1, Sittard-Geleen 1
Sittard-Geleen 6162 BG
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- alle patienten op de IC/longverpleegafdeling met COVID-19 gerelateerde klachten
- volledig labprofiel tbv het algoritme achter de CoLab-score (CRP, LDH, GGT, AF, albumine, bilirubine totaal, leuko's, ery's, eo's absoluut en basos's absoluut)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patienten jonger dan 18 jaar
- patienten met een bekende hematologische maligniteit
- patienten met een diepe anemie bij presentatie op de IC/longverpleegafdeling ($Hb < 5.5 \text{ mmol/L}$ of $ery's < 2.9 \cdot 10^{12}/L$)
- extreme laboratoriumresultaten ($> 10 \cdot SD$) bij een van de 10

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-12-2021

Aantal proefpersonen: 90

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2022

Soort: Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL77710.096.21