Protocol robuuste verificatie

Inleiding

Vraagstelling:

Bereikt de Ademtest een sensitiviteit van 0.95 of hoger is (met een ondergrens van 0.90 voor het betrouwbaarheidsinterval) voor SARS CoV-2 infectie in vergelijking met de RT-PCR?

Doel robuuste verificatie:

1. Het vaststellen van de sensitiviteit van de Ademtest in Amsterdam en Venray binnen het complete GGD testsysteem voor het uitsluiten van een corona besmetting.
2. Het vaststellen van de oorzaak van eventuele discrepanties tussen de Ademtest en de RT-PCR, met name het aantal fout-negatieven.

Opzet:

Een prospectieve, observationele studie in een geselecteerde GGD teststraat bij personen die zich regulier hebben aangemeld voor een coronatest. De personen zullen zowel met de Ademtest als met de RT-PCR worden getest, totdat het aantal van 100 RT-PCR positieve personen is bereikt.

Advies expertteam ten aanzien van sensitiviteit

Ten aanzien van de robuuste verificatie is het expertteam twee vragen voorgelegd.

1. Hoeveel ademtesten moeten met PCR gecontroleerd worden om een uitspraak te kunnen doen ten aanzien van de betrouwbaarheid?
2. Welk percentage fout-negatieven is acceptabel om de test als voldoende betrouwbaar te beschouwen voor gebruik in de GGD afnamelocaties?

Samengevat was hierop het antwoord:

Het Expertteam zou graag zien dat de sensitiviteit van de ademtest 0.95 of hoger is, waarbij een waarde van 0.90 als ondergrens geldt. Het is expertteam van mening dat in eerste instantie gekeken moet worden naar het percentage fout-negatieve testen ten opzichte van alle uitgevoerde testen (als 1 minus sensitiviteit). Een fout-negatieve uitslag is een negatieve uitslag op de ademtest bij iemand die met de NAAT positief bleek te zijn. De noemer bestaat uit alle uitgevoerde testen.

Om statistisch overtuigend aan te kunnen tonen dat de sensitiviteit groter is dan 0.90 raadt het Expertteam u aan om in de opstartfase dubbel te testen tot minimaal 100 RT-PCR positieven zijn geïncludeerd. (Eénzijdige exacte binomiaaltoets; type I fout 0.05; type II fout ca. 0.18 bij sensitiviteit 0.97, ca. 0.66 bij sensitiviteit 0.95. Er mogen niet meer dan 4 fout-negatieven worden gevonden om aan te tonen dat de sensitiviteit minimaal 0.90 bedraagt).

Verzameling van data

Sample size

Bij een prevalentie van 8-10% zullen 1000-1250 cliënten worden geïncludeerd.

Cliënten

Alle cliënten die binnen de inclusie criteria van de ademtest vallen zullen gevraagd worden of zij een ademtest en een PCR test willen ondergaan. Zij krijgen allen ongeacht de uitslag van de ademtest een vervolgtest (PCR). Indien de vervolgtest met een andere Nucleic Acid Amplification Test (NAAT), bijvoorbeeld een TMA, wordt uitgevoerd moeten de positieve uitslagen van deze vervolgtest worden bevestigd met een RT-PCR. Uitslag van de RT-PCR wordt meegenomen in de analyses. Discordante TMA RT-PCR uitslagen worden apart geregistreerd voor klinische doeleinden (patiënt krijgt TMA uitslag door).

Uitkomstparameters en wijze van verzamelen:

1. Het aantal discrepanties tussen Ademtest en RT-PCR
    a. Doel: bepalen sensitiviteit, specificiteit, opbrengst
    b. Aantal: Alle ademtesten
    c. Bronnen: BreathBase, CoronIT, streeklab Amsterdam
2. Het aantal registratiefouten – *Afnemer neemt uitslag BreathBase niet correct over in CoronIT;*
    a. Doel: bepalen risico op fout-negatieven en fouten richting cliënt door registratiefouten
    b. Aantal: Alle ademtesten
    c. Bronnen: BreathBase, CoronIT, handmatig beoordelen van uitkomst in breathbase waar nodig.
3. Het aantal interpretatiefouten – *Afnemer had de testuitslag moeten verwerpen o.b.v. analyse van de ademcurve;*
    a. Doel: meten effect opleiding en resultaat interpretatie document
    b. Aantal verplicht voor verdere uitrol:
        - Expertview alle curves die zijn afgewezen door testafnemer (ca 50 curves)
        - Expertview alle fout negatieven (ca 4 curves)
    c. Aantal gewenst, maar kan ook later:
        - Expertview: alle ademcurves.
4. Het aantal omgevingsfouten in relatie tot mogelijke fout negatieven– *Fouten in omgeving (temperatuur, onstabiel internet, gebruik desinfectie alcohol etc.) veroorzaken een onbetrouwbare uitslag;*
    d. Doel: opsporen verstorende factoren
    e. Aantal: gegevens alle logthermometers, alle incidentenlogs.
    f. Bronnen: BreathBase, gegevens logthermometer, incidentenlog, internet (op indicatie), Als losstaand beoordelen en gekoppeld aan gegevens discrepantie Ademtest-PCR
4. Interpretatie omgevingsmeting
    a. Doel: meten effect opleiding en interpretatie document
    b. Aantal verplicht voor verder uitrol: geen

c. Aantal gewenst voor verdere uitrol: alle omgevingsmetingen (ca 80)
d. Bron: BreathBase, expertview omgevingsmeting

5. Oorzaakanalyse fout negatieven:
    a. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door registratiefouten;
    b. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door interpretatiefouten;
    c. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door omgevingsfouten;
    d. Het aantal fout-negatieven veroorzaak door de Ademtest zelf;

6. Het totaal aantal metingen gesplitst o.b.v. analyse status BreathBase (Succesvol: Negatief & Onbepaald, Onzeker en Error)
    a. Doel: de 'opbrengst' van de SpiroNose in kaart brengen en indien te laag, gericht analyse te kunnen starten naar oorzaken van te lage opbrengst
    b. Aantal: percentages succesvol, negatief, onbepaald, onzeker, mislukt, afgewezen ten opzichte van het totaal aantal testen.
    c. Bron: Breathbase
7. Aanvullend:
    a. Indien mogelijk registratie cliënten die gevaccineerd zijn. Deze data worden apart van de rest geanalyseerd.

Analyse van de data

Voor analyse van de data en het koppelen van de verschillende bronnen verwijzen we naar het document: *210329 CONCEPT Rapportage robuuste verificatie ademtest.*

Beleid op basis van de uitkomsten

Acceptatiecriterium is een sensitiviteit van 0.95 met een ondergrens van 0.90 van de ademtest ten opzichte van RT-PCR.

Hierbij onderscheiden we de volgende uitkomstscenario's (gerelateerd aan de berekende systeem sensitiviteit):

Scenario 1 sensitiviteit >95%:

- Start verificatie Venray
- Verzoek expertteam om sample size voor verificatie Venray te verlagen (verificatie light)
- Procesoptimalisatie op basis van gevonden factoren

Scenario 2 sensitiviteit 90-95%

- Procesoptimalisatie op basis van gevonden factoren
- Indien op basis van de analyse te verwachten is dat met procesoptimalisatie de verificatie in Venray succesvol zal verlopen kan na overleg al gestart worden in Venray
- Indien effect procesoptimalisatie onzeker is, dan eerst dit effect in Amsterdam afwachten en daarna pas starten in Venray.

Scenario 3 sensitiviteit <90%:

- Indien duidelijk te herleiden tot menselijke of omgevingsfactoren: optimaliseren en nieuwe verificatie starten.
- Indien onvoldoende duidelijke oorzaak: De robuuste verificatie wordt gecontinueerd en de afname van klinische vragenlijsten wordt toegevoegd aan de opzet. De oorzaak moet achterhaald worden.

Scenario 4 sensitiviteit >95%, maar andere uitkomsten suboptimaal:

- De specificiteit is een belangrijke KPI, maar zal in deze fase geen acceptatiecriterium zijn.
  - Omdat de ademtest uitsluitend als gecombineerde teststrategie wordt ingezet wordt een lagere specificiteit dan gangbaar als acceptabel gezien. De hoogte van de acceptabele specificiteit hangt af van de bredere context van hoe de ademtest binnen de GGD wordt ingezet in de bestrijding van de corona pandemie.
- Overige KPI's
  - Overige KPI's zullen in principe geen acceptatiecriterium zijn voor verdere uitrol.
  - Indien KPI's afwijkend zijn die mogelijk kunnen leiden tot verhoogd risico op fout-negatieven (te veel onjuist beoordeelde ademcurves, of te veel klikfouten) zal overleg plaatsvinden of optimalisatie plaatsvindt tijdens verder uitrol, of dat eerst langer in Amsterdam wordt geoptimaliseerd.

Proces afspraken:

- Tijdens de analysefase zal het dubbeldraaien ten alle tijden worden gecontinueerd tenzij er sprake is van calamiteiten of na wederzijds overleg (zie hiervoor document over afspraken en document over escalatie)
- Van de ademcurves die tijdens de analyse fase worden gedaan (en waarvan dus altijd een PCR wordt gedaan) zal analyse plaatsvinden zoals deze zullen worden uitgevoerd tijdens de monitoringsfase (oa discrepanties tussen Ademtest en RT-PCR, diepte analyse van eventuele fout-negatieven).
- Breathomix spant zich in om alle expertviews binnen een dag na uitslag van de test te leveren.
- Indien dit niet haalbaar blijkt zullen de niet kritische expertviews (niet verplicht voor uitrol) later worden geleverd en zal de besluitvorming zich toespitsen op de expertviews die verplicht zijn voor de verdere uitrol.