Geachte heer 5.1.2e ,

Voor het opstellen van een plan voor een gemonitorde doorstart van de ademtest in Amsterdam en Venray heeft u het Expertteam in uw e-mail van 2 maart een aantal vragen gesteld, over het aantal evaluaties dat nodig is voor een oordeel over de betrouwbaarheid.

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?*
3. *Hoeveel afnames zijn (per locatie) nodig om de betrouwbaarheid te kunnen beoordelen?*

Het Landelijk Expertteam Ademtest heeft de aangeleverde analyses van de resultaten met de ademtest in Amsterdam en Venray besproken. Het team heeft ook de conceptversie bestudeerd van het plan van aanpak voor een doorstart en uitrol van de Spironose ademtests, opgesteld door GGD GHOR Nederland, GGD Amsterdam en Breathomix BV, (versie 1.2, 2 maart).

Als Expertteam willen we graag de volgende observaties een aanbevelingen met u delen.

1. Kwaliteitssysteem

Het Expertteam is van mening dat een evaluatie van de betrouwbaarheid het sluitstuk van een compleet kwaliteitssysteem vormt, en dat, voorafgaand aan een doorstart, aan alle voorwaarden voor een kwalitatief geschikte testomgeving moet zijn voldaan.

Het team ziet in de conceptversie van het plan voor een doorstart (4 maart) een flink aantal initiatieven daartoe. Er is onder meer sprake van opleiding en certificering van de gebruikers, het aanwijzen van "super users", en meerdere aanpassingen in de testomgeving. Het Expertteam staat positief tegenover deze aanpassingen en heeft veel waardering voor de geleverde inspanningen.

Tegelijk denkt het team dat de ontwikkeling van een kwaliteitssysteem nog verder kan worden versterkt. Heeft een prospectieve risico-inventarisatie (PRI), waarin vooraf in kaart wordt gebracht wat de risico's zijn en hoe daar beheersmaatregelen op volgen, plaats gevonden? Zijn alle benodigde beheersmaatregelen geïdentificeerd? Zijn er kritieke prestatie-indicatoren (KPI) gedefinieerd? Is al een gekwalificeerde kwaliteitsfunctionaris aan het team toegevoegd?

Het Expertteam wil u graag aanmoedigen om het kwaliteitssysteem verder te vervolmaken voordat de doorstart plaats vindt en de ademtest op grotere schaal wordt ingezet. Het team ontvangt graag een finale versie van het plan van aanpak, met een antwoord op de hierboven gestelde vragen.

2. Opstartfase

Uw projectteam is van plan om, na het treffen van de voorbereidende maatregelen, een periode "dubbel te draaien", waarbij elk resultaat op de ademtest zal worden vergelijken met een resultaat van een reguliere RT-PCR test bij dezelfde persoon.

In het plan van aanpak geeft u aan dat uw "doelstelling is behaald wanneer de betrouwbaarheid van de ademtest in de implementatiesetting gelijk is aan de behaalde resultaten in de validatiestudies."

Het Expertteam denkt dat deze doelstelling niet reëel is en ook niet noodzakelijk. Het verwacht namelijk dat de sensitiviteit bij verificatie in een reële gebruiksomgeving lager zal zijn dan in de validatiestudie.

Tegelijk is het Expertteam van mening dat de ademtest ook met een iets lagere sensitiviteit nog steeds goed in staat is om als de beoogde screeningsmethode te functioneren.

Na de validatiestudie van de ademtest werd een zeer hoge sensitiviteit gerapporteerd (0.996 in de replicatie; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.98 tot 1.00). Het OMT heeft geconcludeerd, op basis van deze resultaten, dat de ademtest "met name een goede sensitiviteit heeft waardoor ze ingezet kan worden als eerste screeningsmethode." (OMT Advies 95, 11 januari 2021)

Er is, na het tijdelijk stopzetten van het gebruik van de ademtest, enige bezorgdheid ontstaan of een dergelijke hoge sensitiviteit kan worden behaald in een gebruiksomgeving. Het Expertteam vindt het daarom wenselijk dat in de opstartfase kan worden bevestigd, met een robuuste verificatie, dat de ademtest in de praktijk een hoge sensitiviteit heeft, ten opzichte van RT-PCR als referentiestandaard. 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.

De sensitiviteit die momenteel geaccepteerd wordt voor het gebruik van antigeentesten bij screening van personen met klachten in de GGD teststraten is 0.80. (OMT Advies 80, 14 oktober 2020). Deze waarde staat ook genoemd als "*acceptable*" in het *Target Product Profile* voor *point of care tests* van de WHO; een waarde van 0.90 geldt als *"desirable"* (WHO Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0, 18 september 2020)

Dat de minimaal aanvaardbare sensitiviteit voor de ademtest (0.90) hoger ligt dan voor de antigeentest (0.80) heeft volgens het Expertteam twee redenen. De eerste is het inzetten van de adem als triagetest. Daardoor krijgen mensen met een "onduidelijke" uitslag op de ademtest – ongeveer 30%, mogelijk meer – nog een tweede test moet worden aangeboden; de sensitiviteit van deze gecombineerde strategie zal daardoor altijd lager zijn dan die van de ademtest alleen.

Een tweede reden voor een is de vaststelling dat er voor de ademtest, in tegenstelling tot de antigeentest, (nog) geen relatie is aangetoond tussen de testuitslag bij RT-PCR positieven en *viral load*. Hierdoor is het mogelijk dat, bij een vergelijkbare, imperfecte sensitiviteit, met de ademtest meer personen met een hoge *viral load* worden gemist dan met de antigeentest.

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. [1]

Bij de eerste uitrol is gebleken dat de prestaties van de ademtest in Venray en Amsterdam erg uiteen liepen. Het Expertteam adviseert daarom om de robuuste verificatie ook op een tweede locatie uit te voeren, zodat kan worden bevestigd dat ook op een tweede locatie aan de vereiste kwaliteitseisen wordt voldaan.

Als op volgende testlocaties met de opgestelde KPI kan worden aangetoond dat aan de voorwaarden voor een kwalitatief toereikende testomgeving is voldaan, volstaat volgens het Expertteam een beperkte verificatie. De precieze aantallen daarvoor zullen, zo meent het Expertteam, afhangen van de resultaten van de robuuste verificatie in de opstartfase.

Graag wil het Expertteam ook opmerken dat de opstartfase meer informatie zal opleveren die nuttig is voor verdere besluitvorming en voor kwaliteitsverbetering. Belangrijk is ook het percentage

[1] 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.

personen met een "onduidelijke" uitslag, die een aanvullende test krijgen aangeboden. Als dit te hoog wordt, is een gecombineerde teststrategie mogelijk niet meer efficiënt. Het Expertteam heeft op dit moment echter onvoldoende informatie om daar een bovengrens voor aan te kunnen geven.

Ook ziet het Expertteam bij de rapportage van de robuuste verificatie graag een uitsplitsing van de resultaten naar, onder meer, het percentage gefaalde analyses, niet te beoordelen analyses, en analyses bij te hoge alcoholwaarden.

3. Monitoringsfase

Het is uw bedoeling om, na een geslaagde opstartfase, verder te gaan met een intensieve monitoring. De monitoring heeft tot doel om na te gaan of de ademtest nog steeds de gewenste prestaties laat zien.

Uw vraag naar het aantal afnames dat nodig is tijdens de voortdurende monitoring kan volgens het Expertteam pas worden beantwoord met de kennis uit de verificatie in de opstartfase.

4. Rol Expertteam

In uw e-mail van 2 maart stelde u ons ook een aantal vragen over de rol van het Expertteam.

> *1. Welke rol ziet de expertgroep voor zich tijdens de opstartfase? Welk type vragen beantwoorde de expertgroep? Kan de expertgroep tijdens de doorstart optreden als 'stuurgroep', waar het projectteam aan rapporteert, tijdens de evaluatiemomenten?*
>
> *2. Welke rol ziet de expertgroep voor zich tijdens de monitoringsfase? Heeft de expertgroep een structurele rol in het monitoren van de kwaliteit?*

Het Expertteam is opgericht om gevraagd en ongevraagd advies te geven over de toepassingsaspecten en toepassingsproblemen bij de inzet van de Spironose Ademtest in GGD teststraten. Vanwege haar opdracht ziet het Expertteam daarom de rapportages uit de opstartfase graag tegemoet. Het Team ziet zich echter niet als stuurgroep, of als de groep die de kwaliteit van het gebruik van de ademtest kan of moet bewaken.

Het snel en betrouwbaar kunnen detecteren van personen een SARS-Cov-2 infectie blijft van onverminderd belang bij het bestrijden van de pandemie. Innovatieve technieken kunnen daarbij een sleutelrol spelen, om het proces verder te verbeteren. De ademtest is daarbij buitengewoon aantrekkelijk, vanwege de minimaal invasieve afname, de snelle rapportage, en de eerder gerapporteerde hoge sensitiviteit. Het Expertteam hoopt, met u, dat de robuuste verificatie in de doorstartfase daarvan de overtuigende bevestiging zal laten zien.

Met vriendelijke groet,

Expertteam Ademtest

