

26-10-2020 Overleg 5.1.2e en team, 5.1.2e (sinds 20 oktober onafhankelijk
5.1.2e VWS en RIVM (5.1.2e en 5.1.2e)

De eerste reactie van het RIVM op het rapport van 5.1.2e was dat wij erg schrokken van de kwaliteit van het werk. Op allerlei punten ontbrak de onderbouwing voor de aannames en waren zaken incompleet of zelfs feitelijk onjuist. Deze reactie is mondeling gedeeld met team 5.1.2e op 15 oktober, schriftelijk gedeeld met VWS op 16 oktober, en schriftelijk gedeeld met 5.1.2e op 22 oktober. Op 23 oktober was er een gesprek met team 5.1.2e VWS, 5.1.2e, RIVM (5.1.2e) en 5.1.2e. Tijdens dat gesprek gaf VWS aan dat hun belangrijkste vraag betrekking heeft op de economische effecten van sneltesten. Het grootste punt van discussie leek toen de berekeningen van Rt, en de berekening van het effect van sneltesten op Rt. Op zondagavond 25 oktober om 23.19 uur heeft 5.1.2e een document toegestuurd met de onderbouwing van allerlei zaken die niet beschreven zijn in het rapport. Die toelichting is door het RIVM bekeken en op 26 oktober bediscussieerd met team 5.1.2e

Algemeen

Uit het gesprek van 26 oktober werd de observatie van het RIVM dat dit rapport wel erg veel zaken mist bevestigd. Het rapport dat opgeleverd is aan VWS blijkt nl. nog lang niet af te zijn. Onderbouwing van aannames, toelichting op de berekeningen, toelichting op scenario's en tabellen, formulering van de uitkomsten is ook volgens de auteurs incompleet en moet nog aangevuld worden. Op het punt van de berekening van Rt (hoofdstuk: impact van sneltesten op Rt-waarde) wordt de lezer op het verkeerde been gezet. Tijdens de discussie blijkt nl dat de auteurs Rt niet hebben berekend (zie verderop).

Met de toelichting van 25 oktober worden een aantal zaken verhelderd maar tijdens het gesprek van 26 oktober bleek dat op allerlei punten de informatie van 25 oktober ook al weer achterhaald was, en dat het rapport op al deze punten ook nog aangepast moet worden. RIVM heeft als het ware een 'moving target' beoordeeld. Auteurs werken er verder aan en hebben al allerlei plannen voor aanvullende analyses. Deze analyses kunnen pas beoordeeld worden als ze uitgevoerd en opgeschreven zijn in een nieuwe versie van het rapport. 5.1.2e geeft aan dat hij zijn team uit zal breiden met een expert met kennis over modellering van infectieziektenbestrijding.

Geen rol meer voor RIVM

Het RIVM ziet af van een verdere rol in de begeleidingscommissie van dit project en stelt voor om andere experts de nieuwe, volledige versie van het rapport, te laten beoordelen. We willen hiermee voorkomen dat we deze tijdrovende cyclus van hoor en wederhoor over een onaf rapport nog een keer moeten te doorlopen. Het is daarbij aan te bevelen om eerst alle analyses af te ronden en de beoogde andere experts een rapport te laten beoordelen dat wel compleet is. Scherp blijven op hoe de analyses bijdragen aan het beantwoorden van de vragen van VWS is ook een aandachtspunt.

Specifieke punten die aan bod kwamen tijdens het gesprek van 26 oktober

Vergelijking antigeen sneltest met PCR test.

Waar vergelijkingen worden gemaakt tussen de PCR test en de antigeen sneltest worden er voor de sneltest ook scenario's gebruikt met een (veel) groter testbereik dan voor de PCR test. De grootste 'winst' van de sneltest t.o.v. de PCR test komt daarmee voort uit dit grotere testbereik. De aannames die ten grondslag liggen aan het grotere testbereik staan niet in het rapport en ook niet in de toelichting van 25 oktober. Bij ontbreken van enige onderbouwing van dit punt vraagt het RIVM zich af of je niet aan zou moeten nemen dat de antigeen test een even groot bereik heeft als de PCR test. Bij die aanname is het waarschijnlijk dat de PCR test op alle uitkomstmaten rondom bestrijding

en kosten een groter effect zal hebben dan de antigeen sneltest. Mondeling lichten de auteurs toe dat zij dit onderschrijven. De berekeningen die nodig zijn om dit goed te onderbouwen moeten echter nog uitgevoerd en toegevoegd worden.

Conclusie RIVM: Auteurs concluderen nu dat een test die minder gevoelig is een positieve bijdrage kan leveren aan bestrijding en kosten. Met aangepaste aannames zou de conclusie van auteurs kunnen veranderen.

Rt leek het grootste punt te zijn. (zie ook nadere toelichting verder op)

Tijdens de discussie over Rt bleek dat team 5.1.2e geen dynamisch model gebruikt heeft om Rt te berekenen maar dat er gerekend is met statische getallen die een effect op het aantal besmettingen de dagen erna beschrijven. Conclusie van de discussie was dat de lezer hiermee op het verkeerde been gezet wordt omdat het geen berekening van Rt betreft. Het scenario in tabel 7 laat het effect zien van een keer testen van een groot deel van Nederland op vervolgbesmettingen in de daarop volgende dagen. Verdere tijdseffecten zijn hier niet meegenomen. Hierbij wordt aangenomen dat een zeer groot deel van Nederland ook bereid zou zijn zich te laten testen en dat iedereen die zich laat testen zich ook aan de quarantaine regels houdt. Dit werd mondeling toegelicht maar in het rapport staat dit scenario helemaal niet als zodanig beschreven. De correcte omschrijving van wat er weergegeven wordt in tabel 7 moet dus nog toegevoegd worden. Daarnaast wordt niet inzichtelijk gemaakt of dit een haalbaar scenario is in Nederland.

Wat niet meegenomen wordt in deze berekening is het aantal mensen dat wel besmet is maar gemist wordt door een test te gebruiken met een lagere sensitiviteit dan die van de PCR test. Voor dit scenario is dit echter een zeer belangrijk punt aangezien sneltesten in Nederland nog niet gevalideerd zijn bij mensen zonder symptomen. Beperkte internationale studies laten zien dat het aandeel fout-negatieve resultaten (het missen van besmette mensen) bij asymptomaten veel groter is dan bij het testen van symptomen. Gemiste mensen die wel gaan werken zijn weer bron voor besmetting van anderen. Het meenemen van besmette mensen die je mist met deze testen zou aanzienlijke impact kunnen hebben op de berekeningen in tabel 7.

Conclusie RIVM: Op dit punt moeten nieuwe berekeningen worden gedaan en de tekst moet volledig worden herschreven. Een correcte weergave van wat er berekend wordt is belangrijk voor de interpretatie van de uitkomsten van de analyses. Ook zijn er aanvullende berekeningen nodig. Welke bijdrage dit onderdeel dan nog heeft bij de beantwoording van de door VWS gestelde vragen is hiermee niet meer duidelijk.

Hoe zijn de onderzoeksvragen van VWS beantwoord, samenvatting?

De onderzoeksvragen zoals geformuleerd door VWS en de antwoorden uit het rapport in het kort. Nadere toelichting hierop volgt in de rest van het document.

1. Hoeveel sneltesten moeten er elke maand beschikbaar zijn, als het bedrijfsleven gaat testen en dit niet ten koste mag gaan van de testcapaciteit voor de Publieke GHZ?
2. Antwoord rapport: 20.000 per dag. RIVM: De onderbouwing voor dit aantal staat niet in het rapport, niet in de nadere toelichting en kon ook niet mondeling onderbouwd worden.
3. Gaat dit -ondanks dat het mensen betreft zonder symptomen, de testvraag in de GGD ontlasten en waarom (niet)?
4. Antwoord rapport: dit antwoord wordt niet gegeven.
5. Welke sensitiviteit en specificiteit moeten deze sneltesten hebben om van waarde te zijn, economisch gezien, bij het testen van mensen zonder symptomen?
6. Antwoord rapport: Ook bij lagere sensitiviteit kunnen testen bijdragen aan de bestrijding en kosten besparen. Er wordt verder aangenomen dat sneltesten voor een groter testbereik gaan zorgen. Daarnaast wordt er aangenomen dat iedereen die zich laat testen zich ook aan de quarantaine regels gaat houden.
7. RIVM: De berekeningen die hieraan ten grondslag liggen roepen veel vragen op en zijn onvoldoende onderbouwd in het rapport en in de nadere toelichting. Ook in het gesprek van 26 oktober kon de onderbouwing niet door de auteurs gegeven worden. De aannames over testbereik en opvolging quarantaine regels zijn ook niet onderbouwd in het rapport, niet in de toelichting en niet in het gesprek. Deze aannames zijn bovendien niet realistisch.

Nadere toelichting

Vraag 1. Hoeveel sneltesten moeten er elke maand beschikbaar zijn, als het bedrijfsleven gaat testen en dit niet ten koste mag gaan van de testcapaciteit voor de publieke gezondheidszorg?

Antwoord 1. De betalingsbereid (sic) voor deze testen zal hoog zijn, zeker als GGD-route meerdere dagen duurt, omdat snelle uitslagen een hoge waarde vertegenwoordigen. Gaan we uit van 10.690.000 banen in Nederland, waarvan de helft niet thuis kan werken. Dan komen we uit op 5.345.000 mensen. Gaan we uit van 70.000 Corona-testen in november en dat medewerkers zich gemiddeld laten testen, komen we op 20.000 testen per dag.

RIVM: Het antwoord gaat uit van de aanname dat medewerkers maar één keer per klachtenepisode worden getest met een antigeen sneltest, de gevolgen van een verhoogd aantal besmettelijke met een vals-negatieve testuitslag in de samenleving en op de werkvloer worden niet doorgerekend. Het aantal van 70.000 testen per dag in november is niet in dit rapport berekend maar afkomstig van een RIVM rapport (maar niet als zodanig gerefereerd). Het is niet duidelijk hoe de waarde van 20.000 van deze 70.000 is afgeleid, niet in het rapport en niet in het begeleidend document, de auteurs kunnen ook niet aangeven waar het te vinden is. Om een eerlijke vergelijking met PCR testen te maken zouden ook deze moeten worden doorgerekend in een situatie waarbij medewerkers met klachten zonder positieve uitslag door mogen werken. Of sneltesten een meer kosteneffectieve oplossing vormen dan PCR testen blijft hier de vraag.

Vraag 2. Gaan de sneltesten - ondanks dat het mensen betreft zonder symptomen - de testvraag in de GGD ontlasten, en zo ja waarom (niet)?

Antwoord 2. Op basis van bovenstaande berekening lijkt het aannemelijk dat sneltesten een bijdrage kunnen leveren aan het realiseren van een effectieve indamstrategie, voornamelijk via het massaal inzetten bij mensen met klachten, mits de testbereidheid ook werkelijk toeneemt.

RIVM: De vraag betrof specifiek het testen van mensen zonder symptomen. Het antwoord betreft het testen van mensen met symptomen. Voor het testen van mensen met symptomen wordt beargumenteerd dat sneltesten een bijdrage kunnen leveren aan het indammen. Maar PCR testen leveren al een bijdrage aan het indammen. Of sneltesten een effectievere bijdrage leveren dan PCR testen blijft de vraag.

vraag 3. Welke sensitiviteit en specificiteit moeten deze sneltesten hebben om van waarde te zijn, economisch gezien, bij het testen van mensen zonder symptomen? En kan het testbeleid worden aangepast aan de sensitiviteit en specificiteit wanneer deze afwijkt?

antwoord 3. Wij concluderen dat ook testen met suboptimale niveau's van sensitiviteit en specificiteit een belangrijke rol kunnen vervullen in het bestrijden van deze pandemie, mits zij onderdeel uitmaken van een bijbehorend testbeleid. Daarbij dient de test en testbeleid gezamenlijk beoordeeld te worden op het doel van het beleid: het afremmen van het aantal besmettingen in de bevolking.

RIVM: De vraag betrof specifiek het testen van mensen zonder symptomen. Het antwoord is zeer algemeen, een sneltest kan zeker een sub-optimaal niveau hebben wat sensitiviteit en specificiteit betreft, maar er moet wel een meerwaarde zijn ten opzichte van deze PCR test. Of dat zo is voor testen van mensen zonder symptomen blijft de vraag.

Aanvullend commentaar op de uitgevoerde analyses.

In Tabel 5 wordt het gebruik van PCR test met antigeen sneltest vergeleken, waarbij het bereik van de antigeen sneltest is verdubbeld of meer dan verdubbeld ten opzichte van de PCR test. De uitkomstmaat is aantal opgespoorde gevallen. Het tegelijk veranderen van test en van bereik, zonder een duidelijke onderbouwing van de kwantitatieve relatie tussen de twee, is misleidend. Het verschil in uitkomstmaat is toe te schrijven aan bereik, niet aan de test. Na correctie voor het verschil in bereik, geen verschil in uitkomstmaat tussen de PCR test en de antigeen test.

In tabel 7 wordt het tijdsafhankelijk reproductiegetal R_t uitgerekend bij gebruik van antigeensneltesten met verschillende bereidheid tot testen. Er is geen vergelijk met de huidige situatie met de PCR test.

Er is niet aangegeven waarom hier zeer grote waarden voor testbereidheid worden aangenomen. Ook in het begeleidend document wordt dit niet duidelijk. De methode wordt omschreven als grofmazig.

- Na discussie wordt duidelijk dat hier niet het reproductiegetal R_t wordt uitgerekend maar een reductie in besmettingen bij eenmalig testen van een populatie, dit is niet uit de tekst van het rapport of het begeleidend document op te maken
- In het begeleidend document wordt duidelijk dat "neveneffecten" zoals bron en contact opsporing niet zijn meegenomen in de berekening.
- De resultaten laten zien dat met toenemende testbereidheid er minder infecties bijkomen, het laat niet zien of sneltesten bij een gelijke testbereidheid beter zijn dan de huidige PCR testen.
- De berekening berust op de aanname dat iemand na eerste symptomen en na een test niet altijd thuis blijft (in tegenstelling tot het huidig beleid) en pas na positieve uitslag in isolatie gaat. De precieze berekening verloopt anders dan gesuggereerd in het rapport en anders dan opgeschreven in het begeleidend document. Op basis van dezelfde rekenmethode en eenzelfde beleid moet het berekenen van de huidige PCR testen met de huidige tijd tussen aanvraag van test en ontvangen van testuitslag van twee dagen vergelijkbare of betere resultaten geven. Dit is dan een toepassing waarbij je antigeen sneltesten liever niet zou

inzetten.

Voor werkgevers wordt een vergelijk gemaakt tussen werknemers die thuis moeten blijven met de huidige strategie (bij klachten blijf je thuis) en een nieuwe strategie (bij klachten doe je een antigeen sneltest en bij een negatieve uitslag ga je naar je werk), de uitkomstmaat zijn kosten. De kosten van een uitbraak van COVID op het werk, de toename van R_t door het doorgaan met werken worden niet meegenomen.

In tabel 8, 9 worden verschillende groepen geprioriteerd op basis van percentage positieve testuitslagen en subjectieve inschatting van het risico op contacten. De uitkomstmaat wordt gebruikt voor prioritering. Het gebruik van percentage positieve testuitslagen en subjectieve inschatting van het risico op contacten niet verder onderbouwd. Het percentage positief is een direct gevolg van testgedrag van de groep. Als het doel is om de epidemie in te dammen had hier incidentie gebruikt moeten worden, kans op een positieve testuitslag per capita in deze groep. De prioritering klopt dus niet.

In tabel 5 wordt een herhaling van de antigeen sneltest na 5 dagen geadviseerd. In de scenario's in het begeleidend document wordt een antigeen sneltest na 7 dagen herhaald. De onderbouwing hiervan ontbreekt; 5 of 7 dagen na een vals-negatieve uitslag hebben de meeste besmettingen al plaatsgevonden, en is er geen bestrijdingseffect meer, ook is de viral load gedaald zodat ook de tweede test met grote kans opnieuw een vals-negatieve uitslag geeft (zie ook figuur 1 in het rapport). In tabel 7 wordt een antigeen sneltest zonder herhaling doorgerekend.

Bevindingen

- Na het lezen van het rapport en het begeleidend schrijven, en na twee overleggen met de auteurs wordt duidelijk dat deze versie van het rapport de drie vragen niet beantwoordt en het testen van mensen zonder symptomen wordt in slechts enkele zinnen behandeld.
- De berekeningen en vergelijkingen die in de tabellen worden gepresenteerd zijn niet informatief over waar de toegevoegde waarde van antigeen sneltesten ligt ten opzichte van PCR testen.
- De berekeningen zijn soms niet na te gaan (aantal testen per dag) en soms wordt iets anders uitgerekend dan wordt aangegeven (R_t).
- Bij de berekening van kosten voor werkgevers ontbreken de kosten van uitbraak van COVID op het werk.
- De berekeningen volgen niet het beleid: mensen moeten met klachten thuisblijven, moeten na het doen van een test thuisblijven.
- De prioritering is niet onderbouwd.
- De geadviseerde acties zijn tegenstrijdig: je moet een sneltest herhalen, maar bij het doorrekenen worden deze herhaling niet meegenomen.