

Continue monitoring en validatie SARS-CoV-2-testen

Onderbouwing en achtergrond bij [LCI-richtlijn COVID-19](#) | Achtergronddocument OMT 19 februari 2021

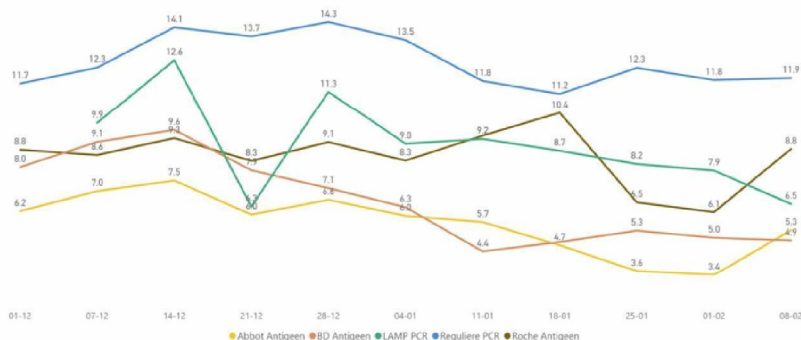
Inleiding

Er zijn twee soorten validaties van nieuwe testsoorten: technisch en klinisch. De technische validatie gaat vooraf aan de klinische validatie. Als een nieuwe testsoort eenmaal technisch en klinisch gevalideerd is en zorgvuldig in de praktijk geïmplementeerd is, zijn verdere of tussentijdse validaties aan de orde indien er sprake is van technische veranderingen (technische validatie) of als er sprake is van andere doelpopulaties (klinische validatie).

De technische validatie van nieuwe SARS-CoV-2-testsoorten is afhankelijk van de testsoort. De initieel gebruikte RT-PCR-test, ontwikkeld door Charité, Berlijn, is in eerste instantie door de referentielaboratoria (Erasmus MC en RIVM-IDS) technisch gevalideerd, en daarna uitgerold naar de eerste ring met opschalingslaboratoria die aan een aantal kwaliteits- en inzetcriteria dienen te voldoen en naar volgende ringen van laboratoria om de testcapaciteit te vergroten (zie ook [Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19](#)). Andere in-house ontwikkelde en commerciële RT-PCR-testen en nieuwe apparatuur die vervolgens hun intrede hebben gedaan bij de COVID-19-moleculaire diagnostiek en screeningslaboratoria moeten ook aan de kwaliteitscriteria voldoen. Hiervoor zijn door het RIVM panels voor externe kwaliteitscontrole (EQA) beschikbaar gesteld en resultaten met advies worden teruggekoppeld. De eerste landelijke EQA voor NAAT heeft inmiddels met uitstekend resultaat laten zien dat de laboratoria hoge kwaliteit moleculaire diagnostiek leveren ([External Quality Assessment of laboratories Performing SARS-CoV-2 Diagnostics for the Dutch Population, November 2020](#)). EQA is een beproefd mechanisme om kwaliteit aan de voor- en achterkant te monitoren. De antigeensneltesten zijn deels door de referentielaboratoria technisch en klinisch gevalideerd, maar ook door andere laboratoria. Voor de antigeentesten wordt eind februari/begin maart een landelijke EQA uitgevoerd door RIVM in samenwerking met Erasmus MC. De ademtest is technisch gevalideerd door een commerciële partij i.s.m. een academische partner (LUMC), die samen met een GGD- teststraat de test ook klinisch gevalideerd heeft. Hetzelfde geldt voor de LAMP-test. De LAMP-test doet mee in de tweede ronde landelijke EQA voor NAAT die nu loopt.

Bij de nieuwe SARS-CoV-2-testen beoordeelt het OMT de klinische validatiegegevens van een nieuwe testsoort. Indien die als voldoende beoordeeld worden, wordt geadviseerd over de plaats van deze testsoort binnen het [SARS-CoV-2-testbeleid](#). Om het aantal testsoorten zo snel als mogelijk uit te breiden om daarmee ook de testcapaciteit in Nederland uit te breiden, werd het OMT zo snel als mogelijk klinische validatiegegevens van diverse testsoorten voorgelegd. Deze snelheid maakt dat continue monitoring en validatie (of herhaalde validatie) belangrijk is. Ook de opkomst van nieuwe varianten vraagt om periodieke herijking van de gebruikte diagnostiek. De bevindingen met de ademtest, antigeensneltesten en de LAMP-test met niet meteen verklaarbare trends in percentage positieve testen illustreren dit; zie ook figuur 1.

Prevalentie per type test



Figuur 1. Prevalentie per type test. Bron: Dienst Testen van het ministerie van VWS.

Naast het onderscheid tussen technische en klinische validiteit van testen is onderscheid naar het toepassingsdoel van de testsoort belangrijk: gaat het om individuele patiëntdiagnostiek of om screening t.b.v. bestrijdingsmaatregelen (BCO en andere maatregelen) en surveillance/zicht op de verspreiding?

Validatie naar testsoort

Het gaat om verschillende testsoorten die tot nu toe onderdeel uitmaken van het SARS-CoV-2-testbeleid: de RT-PCR en andere NAAT, antigeensneltesten en de ademtest.* Nieuwe testvormen zijn in ontwikkeling, zoals de massaspectrometrie en ramanspectroscopie.

* Serologie blijft in deze notitie buiten beschouwing. Het is geen diagnostische test voor de acute fase van COVID-19 en maakt gebruik van een bekende en veelgebruikte techniek. Hetzelfde geldt voor typering: dit wordt in een beperkt aantal laboratoria gedaan, die daarmee de nodige ervaring hebben. Bovendien is er een stuurgroep Sequencing.

Technische validatie

De continue technische validaties van de RT-PCR en andere NAAT en antigeensneltesten geschieden middels kwaliteitspanels van RIVM-IDS en Erasmus MC. Hoewel deze validaties lopen (zie hierna), is er nog geen kwantitatieve PCR-standaard waardoor vooralsnog alleen relatieve vergelijkingen mogelijk zijn.

Voor NAAT is dit in 2020/2021 driemaal georganiseerd door RIVM-IDS (elke 2½/3 maand). In de loop van 2021 wordt dit overgenomen door afspraken met QCMD voor frequente EQA-ronden. De NAAT-ingangs-EQA is voorlopig nog bij RIVM-IDS belegd. De NAAT-EQA is voor alle labs die op de lijst van de [Aanvullende informatie diagnostiek Covid-19](#) (bijlage van de LCI richtlijn) staan, dus voor alle medische labs, pandemielabs en Europe labs.

Voor antigeensneltesten EQA wordt nu een programma ontwikkeld wat eind februari/begin maart 2021 uitgerold gaat worden naar alle medische labs die door NVMM uitgevraagd zijn en mee willen doen. Daarnaast omvat deze EQA ook alle sites zoals XL GGD-teststraten die via Dienst Testen benaderd zijn voor deelname.

Externe kwaliteitsrondzendingen hebben als doel de prestatie van een individueel laboratorium (of bij voorkeur de volledige testketen, van pre-analyse t/m post-analyse) te relateren aan die van andere laboratoria, waarbij gebruik wordt gemaakt van een panel van monsters, met verschillende virus/RNA-concentraties en negatieve monsters. Zowel sensitiviteit, specificiteit en reproduceerbaarheid kan hiermee getoetst worden, als ook de kwaliteitsborging van het pre-analytisch proces (monsterontvangst en registratie) als post-analytisch proces (interpretatie en rapportage).

Voor de RT-PCR, andere NAAT en antigeensneltesten geschiedt dit middels:

- viruspanels met relevante (genetische en antigene) diversiteit (voor RT-PCR en andere NAAT);
- eiwitpanels (voor technische validatie van RT-PCR, andere NAAT en antigeensneltesten)
- panels van gesimuleerde klinische monsters met o.a. andere humane coronavirussen en andere seizoensvirussen, afhankelijk van de grootte van het panel.

De LAMP-test gaat vanaf de tweede ronde mee in de landelijke EQA, bij zowel de ontwikkelaar als de XL GGD-teststraten waar deze test ingezet wordt.

Conclusie: voor wat betreft de RT-PCR en de meeste andere NAAT is de technische validatie goed belegd, met ook onlangs [goed vastgestelde resultaten](#). De eerste technische validatieronde van de antigeensneltesten en de LAMP vindt binnenkort plaats. De technische validatie van de ademtest is nog niet goed belegd.

Klinische validatie

Voor de klinische validaties worden de testsoorten toegepast in de GGD-teststraten voor symptomatische en asymptomatische cases en in implementatiestudies in settings waar de testen worden toegepast, ten opzichte van een standaard. Denk daarbij bijvoorbeeld ziekenhuis- of huisartssetting, maar ook aan verpleeghuizen of andere instellingen voor langdurige zorg of scholen. Wat die standaard is, hangt af van het gestelde testdoel. Voor individuele patiëntdiagnostiek, en validatie van andere NAAT (incl. LAMP), blijft RT-PCR de referentietest. De LAMP-test is recent toegevoegd aan het testarsenaal en het is aan te bevelen om deze op te nemen in een klinisch validatieprogramma.

Antigeensneltesten

De nauwkeurigheid van snelle antigeentests bij personen met symptomen en tekenen die wijzen op SARS-CoV-2-infectie en bij personen zonder klachten is getest en vergeleken met RT-PCR als referentie in de periode september/oktober 2020. De nauwkeurigheid werd voldoende geacht voor implementatie in het GGD-SARS-CoV-2-testprogramma (spoor 1) en heeft geleid tot de introductie van grote zogenaamde XL-testcentra waar de snelle antigeentest wordt gebruikt als diagnostisch hulpmiddel. In Nederland zijn in de GGD-teststraten momenteel voornamelijk de volgende antigeentesten in gebruik: BD Veritor System; SD Biosensor Roche Diagnostics; en PanBio-test Abbott. In de loop der tijd worden grotere verschillen waargenomen in zowel het percentage positieve snelle antigeentests als de nauwkeurigheid van de tests bij nieuwe evaluaties, evenals tussen verschillende testcentra in Nederland. De vraag rijst of dit te wijten is aan bijvoorbeeld verschillende kenmerken van de geteste individuen, verschillende viruskenmerken, variaties in de methode van monsterverzameling of combinaties hiervan; óf in daadwerkelijke (regionale) prevalentieverschillen. Dit vraagt om een meer permanente kwaliteitscontrole en herevaluatie van het huidige gebruik van de snelle SARS-CoV-2-antigeentests en herhaling van de nauwkeurigheidsevaluaties die eerder in het najaar van 2020 zijn uitgevoerd.

Momenteel is een succesvolle validatie-infrastructuur opgezet in twee GGD-regio's (West-Brabant en Rotterdam), waar de BD Veritor en SD Biosensor Roche snelle antigeentesten worden vergeleken met de RT-PCR (met behulp van dubbele uitstrijkjes) in pre-/asymptomatische nauwe contacten van individuen met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie. De dataverzameling van deze studie is 7 februari afgerond. We zullen dezelfde infrastructuur gebruiken en uitbreiden met een andere GGD-regio voor de Abbott PanBio-antigeentest voor een herevaluatie van de drie gangbare SARS-CoV-2-antigeentests, maar nu bij alle individuen die een GGD-testcentrum bezoeken. Gezien het dagelijkse aantal geteste individuen in elke regio, zal twee maanden voldoende zijn om de vereiste steekproefomvang te bereiken om de diagnostische nauwkeurigheid van alle drie de antigeentests opnieuw te evalueren met voldoende statistische kracht.

Mochten deze herhaalde validatiestudies opnieuw leiden tot de conclusie dat de antigeensneltesten een duidelijke plaats in het testbeleid hebben (vanwege hun snelheid, flexibele en frequente inzetbaarheid, ondanks een lagere gevoeligheid), dan is doorlopende monitoring en validatie aan te bevelen, waarbij bij elke zoveelste geteste persoon (zowel positieve als negatief geteste personen) naast een antigeensneltest ook een PCR wordt ingezet. Bij inconsistente resultaten van de antigeensneltest en PCR (anders dan de te verwachten verschillen in sensitiviteit en specificiteit) is onderzoek naar de oorzaak nodig. Daarbij is aandacht nodig voor het gehele testproces, van monsterafname tot uitslag. Hierbij moet gerealiseerd worden dat als het probleem bij de monsterafname zit, dit probleem zich ook voor kan doen bij de RT-PCR of andere NAAT.

Ademtest

Voor de ademtest hebben we geen microbiologisch substraat voor test-positiviteit of test-negativiteit, zoals dat wel bij de RT-PCR, andere NAAT en antigeen-test het geval is. Bij de ademtest is het belangrijk dat veranderde omstandigheden (bijvoorbeeld temperatuur, luchtvochtigheid, circulatie andere virussen, alcohol dampen in omgeving dan wel in uitademingslucht geteste persoon) de testperformance niet veranderen. Dit kan door steeds steekproefsgewijs een deel van de negatieven ook met RT-PCR (of met LAMP) te testen. Zolang zich geen (of erg weinig) fout-negatieve ademtesten voordoen en het aantal niet-negatieve testuitslagen niet te groot wordt (voor deze groep is altijd een vervolgtest nodig), is de testperformance van de ademtest goed. Met deze continue validering wordt binnenkort door GGD Amsterdam gestart.

Monitoring testproces en risicogericht valideren

Naast het doorlopend valideren van de testsoorten is monitoring van het testproces belangrijk. Voor nieuwe testprocessen (denk aan ademtest en LAMP-test), is monitoring tijdens de implementatie van extra belang. Het monitoren betreft twee takken: het monitoren van het proces van testafname tot uitslag en het monitoren van de diverse testparameters. Het eerste kan bijvoorbeeld door steekproefsgewijs bezoeken te brengen aan de GGD-teststraten en het proces van testafname (juiste uitvoering van de beoogde monsterafname), opslag en vervoer te observeren. De IGJ heeft dit soort [onderzoek](#) al gedaan. Het is wenselijk dat dergelijke kwaliteitscontroles doorlopend plaatsvinden.

Daarnaast kan het doorlopend analyseren van testparameters, zoals het percentage positief naar test(soort) naar tijd en plaats (zoals figuur 1 hierboven), signalen geven van mogelijk fout-negatieve testuitslagen. Voorbeelden hiervan zijn het tijdelijk stoppen van het gebruik van de ademtest door GGD Amsterdam nadat een klein aantal personen die met de ademtest negatief testen toch besmet bleek, het optreden van verspreiding ondanks negatief geteste personen of niet passende algoritmes om testresultaten te vertalen naar testuitslagen bij wisseling van laboratoria met andere 'workflows'. De aanname bij deze data-analyse is dan wel dat de testuitslagen die met de

verschillende testen bij verschillende personen gegeneerd zijn, dezelfde populatie betreft (cave ecologische valkuil).

Verschillen tussen PCR en antigeensneltesten of andere snelle testen in GGD-teststraten zullen er uiteraard zijn en blijven gezien de verschillen in gevoeligheid. Gedefinieerd zal moeten worden wat 'een te groot verschil' is. Ook belangrijk alvorens over te gaan tot dubbele testafname is nagaan of voor de hand liggende verklarende factoren zijn. Daarbij kan gedacht worden aan gemiddeld later dan gebruikelijk na de eerste ziektedag testen in die GGD-teststraten (met bijvoorbeeld oplopende wachttijden als proxy), toename van het aandeel asymptomatische personen in die teststraat etc.

Steekproefgroottes en klinische validatieopzet, mede in relatie tot de prevalentie

Voor zowel hervalidatiestudies als doorlopende validatie van de testsoorten zijn 'convenience' steekproeven bruikbaar, bestaande uit de populatie van de GGD-teststraten. Daarbij krijgt iedereen twee testen: de te valideren test en een RT-PCR, zonder onderscheid naar de uitslag van de te valideren test. De steekproefgrootte dient gebaseerd te zijn op het verwacht aantal positieve testen, i.c. het percentage positief in die periode. Een standaard protocol voor klinische validaties is recent ontwikkeld en vormt de basis voor toekomstige validaties.

Beoordeling resultaten, conclusies en wanneer wordt het testbeleid aangepast

De Dienst Testen van het ministerie van VWS voert bij voorkeur de regie in deze, waarbij de testketenpartners zoals GGD GHOR en de referentielaboratoria gevraagd kunnen worden delen van de doorlopende technische en klinische validaties en van de monitoring van het testproces voor hun rekening te nemen. Belangrijk is de vraag wie beslist bij resultaten die leiden tot twijfel over de validiteit en betrouwbaarheid van een in gebruik zijnde testsoort en bij signalen die nopen tot risicogericht valideren (uiteraard na analyse van eventuele verklarende factoren). Bij de laatste ligt het voor de hand dat Dienst Testen die beslissing neemt. Voor resultaten die erg afwijken van de oorspronkelijke valideringsdata van een testsoort zou de verantwoordelijkheid neergelegd kunnen worden bij het OMT, die immers ook in eerste instantie de nieuwe testsoort beoordeeld heeft en daarvan de plaats heeft bepaald binnen het SARS-CoV-2-testbeleid als onderdeel van het bestrijdingsbeleid.