

Bijlage, Onderzoek toepasbaarheid sneltesten COVID-19 in een populatie concept definitief V-1 d.d. 20200430

Materiaal en methode opzet onderzoek

Type studie I en II : Prospectieve, descriptieve pilot studie.

Materiaal

Deelnemers:

Deelnemers stemmen vrijwillig in na tekenen informed consent formulier. MGA-013 en AVG melding en verwerkerovereenkomst is geborgd door staf DGI verantwoord inzet militairen voor dit onderzoek. METC aanvraag is in voorbereiding.

Doel van de proef

Het onderzoeken van de toepasbaarheid van een serologische test Biozek en Fluorescence *in situ* Hybridization technologie van Biotrack voor beheersing en management van SARS-CoV-2 in een militaire populatie.

Deel 1: Biozek sneltest COVID-19: IgG/IgM serologische detectie SARS-CoV-2

a. Doel van de proef:

Het identificeren van personeel dat een afweerrespons heeft tegen SARS-CoV-2. Daarbij is het uitgangspunt dat personen met een zichtbare IgM respons een recente afweer respons hebben, personen die een IgG respons hebben de infectie langer geleden doorgemaakt hebben en diegenen die zowel een IgG als IGM afweer respons hebben in de intermediaire fase zitten. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er nog veel onderzoek gaande is om de kinetiek van de SARS-CoV-2 immuun response nader te duiden.

b. Toepassing:

Het vroegtijdig identificeren van seropositieve individuen kan leiden tot maatwerk bij de inzet van personeel. Het uitgangspunt bij het maken van keuzes is dat personen met een positieve serologische test en zonder actuele klachten vermoedelijk de infectie al hebben doorgemaakt. Hiermee kan het risico op ziekte en verminderde inzetbaarheid binnen een eenheid mogelijk sterk worden beperkt. Een positieve test zal het individu overigens niet ontslaan van het toepassen van passende preventieve maatregelen. Een negatieve test zal niets zeggen over geïnfecteerd kunnen geraken in de toekomst.

Groep 1 en 2: validatie Biozek test

Groep 1: negatieve controle:

10-2- sera afgenomen voor uitbreken COVID-19 pandemie, afkomstig uit de biobank van partners zoals RIVM worden onderzocht op afwezigheid van zowel IgM als IgG met de sneltest Biozek. Daarnaast worden Wantai ELISAen op indicatie VNT of Protein microarray door RIVM uitgevoerd (op geleide van beschikbaarheid van de commerciële ELISA) op dezelfde samples om als gouden standaard te dienen.

Inclusie criteria groep 1:

- Sera van personen afkomstig van bloedafname gedateerd voor uitbraak COVID-19
- Geen exclusie criteria.
- Goede representativiteit van sera afkomstig van individuen met andere respiratoire infecties, inclusief de common coronavirussen

Groep 2: positieve controle:

20-50 sera afgenomen na uitbreken COVID-19 pandemie, afkomstig uit de biobank van partners zoals RIVM van COVID -19 bewezen (PCR positieve) patiënten worden onderzocht op aanwezigheid

van zowel IgM als IgG middels de sneltest Biozek. Daarnaast worden Wantai ELISA en op indicatie VNT/Protein microarray door RIVM uitgevoerd worden op dezelfde samples om als gouden standaard te dienen.

Inclusie criteria groep 2:

- Passende klachten.
- Zowel inclusie ernstiger zieken als patiënten met milde symptomen.
- Datum aanvang symptomen bekend.
- SARS-CoV-2 PCR swab positief.
- Datum afname serum tov eerste ziektedag bekend.
- Datum gezond verklaring (24 uur nul klachten) bekend waar van toepassing.
- Geen exclusie criteria.

Groep 3-5: Onderzoekspopulatie

- Militairen doen mee op basis vrijwilligheid.
- Militairen doen mee op basis van (getekend) informed consent.
- Goedkeuring via I-MGA /013 procedure voor dit onderzoek is afgegeven, tevens heeft staf DGO de AVG-melding en verwerkers overeenkomst met Sensorium geborgd.
- Deelname van anderen dan militaire deelnemers, zou kunnen na goedkeuring METC, deze aanvraag wordt op dit moment opgesteld.
- Geen exclusie criteria.

Groep 3: mogelijk besmette militairen, zonder klachten:

50-100 militairen-maar geen patiënten-waarvan **een direct contact** (familie lid of directe collega die in dezelfde ruimte werkt) een **bewezen** COVID-19 heeft doorgemaakt (PCR positief).

Inclusie criteria van groep 3:

- Deelnemer had contact met collega of gezinslid met middels PCR bewezen COVID-19
- Er moet contact geweest zijn met deze persoon ten tijde van klachten of in periode van drie dagen voor ontstaan van klachten.
- Onder direct contact wordt verstaan: minimaal 1 werkdag herhaaldelijk < 1.5 mtr zone.
- Datum afname sample met positieve PCR uitslag van contact bekend
- Datum klachten bewezen contact bekend

Groep 4: mogelijk besmette militairen, met klachten:

50 -100 militairen die van **zichzelf vermoeden een infectie te hebben doorgemaakt en weten dat ze in contact zijn** geweest met een aannemelijke COVID-19 patiënt, en zelf lichte klachten (b.v. hoesten, verkoudheidsverschijnselen, hoofdpijn) hebben die mogelijk kunnen duiden op COVID-19.

Inclusie criteria groep 4:

- Risico contact bekend
- Klachten bij deelnemer passend bij COVID-19
- Datum start klachten mogelijk risico contact bekend (en dus ziek worden binnen ict valt)

Groep 5: personeel in vitale functies

50-100 militairen die geen reden hebben om te denken dat ze COVID-19 doorgemaakt hebben of blootgesteld zijn geweest aan een bewezen COVID-19 patiënt, maar in verband met kritische werkzaamheden willen weten of ze antistoffen hebben tegen SARS-CoV-2.

Inclusie criteria groep 5:

- Militairen die deel gaan nemen aan kritisch proces en waarbij eventuele COVID-19 klachten ernstige impact in het voortzettingsvermogen van de eenheid of opdracht zal hebben.

Deel 2. Biotrack: mRNA expressie SARS-CoV-2

a. Doel van de proef:

Het onderzoeken van de toepasbaarheid van een nieuwe, alternatieve methode om actief replicerend, dus mogelijk infectieus SARS-CoV-2 aan te tonen in zowel symptomatische als asymptomatische militairen.

b. Toepassing:

Het is van belang te kunnen inventariseren welke personen potentieel besmettelijk zijn. De hypothese is dat personen die replicerend virusherbergen een potentiële besmettingsbron kunnen vormen binnen een team of eenheid. Het tijdig opsporen van deze personen kan het risico op ziekte en daarmee tevens op reductie in inzetbaarheid van een eenheid wellicht beperken.

Het vroegtijdig identificeren van deze individuen kan leiden tot specifieke mitigerende maatregelen of maatwerk bij de keuze voor inzet van personeel. Daarnaast kan een dergelijke test ook worden gebruikt om de infectie bij symptomatisch personeel - die niet volgens regulier testbeleid in NLD in aanmerking komt voor reguliere PCR- aan te tonen of uit te sluiten. Bij een negatieve test kan personeel zo nodig direct worden ingezet waarbij preventieve maatregelen van kracht blijven.

Groep 1 en 2: validatie Biotrack test

Groep 1: negatieve controle:

10-20 samples afgenomen voor uitbreken COVID-19 pandemie, afkomstig van patiënten monsters afkomstig uit een biobank van partners zoals RIVM van personen die dus niet in contact kunnen zijn geweest met SARS-CoV-2. Deze samples worden onderzocht op afwezigheid mRNA middels sneltest Biotrack.

Inclusie criteria:

- Ingevroren witte bloedcel fractie, swab samples van personen afkomstig van bloedafname gedateerd voor uitbraak COVID-19.*
- Geen exclusie criteria
- Goede vertegenwoordiging van materialen bewezen PCR positief voor andere respiratoire pathogenen

Groep 2: positieve controle:

20-50 samples afgenomen na uitbreken COVID-19 pandemie, afkomstig uit een biobank van partners zoals RIVM van COVID -19 bewezen (PCR positieve) patiënten worden onderzocht op aanwezigheid van mRNA middels sneltest Biotrack.

Inclusie criteria groep 2:

- Passend klachten,
- Datum aanvang bekend
- PCR positief,
- Datum afname test bekend
- Geen exclusie criteria.

Onderzoekspopulatie groep 3-5

Groep 3: mogelijk besmette militairen, zonder klachten:

50-100 militairen- maar geen patiënten- waarvan **een direct contact** (familie lid of directe collega die in dezelfde ruimte werkt) een bewezen COVID-19 heeft doorgemaakt (PCR positief).

Inclusie criteria van groep 3:

- Deelnemer had contact met collega of gezinslid met middels PCR bewezen COVID-19
- Er moet contact geweest zijn met deze persoon ten tijde van klachten dan wel in de 3 dagen voor start symptomen en niet langer dan 3 weken geleden
- Onder direct contact wordt verstaan: minimaal 1 werkdag herhaaldelijk contact < 1.5 mtr zone.
- Datum afname sample met positieve PCR uitslag van contact bekend.
- Datum klachten bewezen contact bekend.
- Geen exclusie criteria.

Groep 4: mogelijk besmette personen, met klachten:

50 -100 militairen die van **zichzelf vermoeden en weten dat ze in contact zijn** geweest met een aannemelijke COVID-19 patiënt, en zelf lichte klachten (b.v. hoesten, hoofdpijn, verkoudheidsverschijnselen) hebben die mogelijk kunnen duiden op COVID-19.

Inclusie criteria groep 4:

- Risico contact bekend
- Klachten bij deelnemer passend bij COVID-19
- Datum start klachten contact bekend (en dus ziek worden binnen ict valt)

Groep 5: personeel in vitale functies

50-100 militairen die geen reden hebben om te denken dat ze COVID-19 doorgemaakt hebben maar in verband met kritische werkzaamheden willen weten of ze antistoffen hebben tegen SARS-CoV-2.

Inclusie criteria groep 5:

- Militairen die deel gaan nemen aan kritisch proces en waarbij eventuele COVID-19 klachten ernstige impact in het voortzettingsvermogen van de eenheid of opdracht zal hebben

Subdeel bij studie 1 en 2. PCR en serologie gecertificeerd lab RIVM**a. Doel van de proef:**

Aanvullende validatie van de beide sneltesten door bij in ieder geval elk van groep 1 t.m 5 alle monsters tevens te analyseren met gouden standaard testen" gecertificeerd laboratorium.

b. Toepassing:

De door RIVM geselecteerde onderzoeksmethode geldt als "gouden standaard" waartegen de andere testmethoden gevalideerd worden. Door bij elke groep serummonsters tevens te analyseren middels Wantai ELISA en bij antistoffen virus neutralisatie testen en mogelijk ter vergelijking protein micro-array en respiratoire monsters met real-time RT-PCR, zullen de uitkomsten onder studie 1 en 2 beter geïnterpreteerd kunnen worden. Dit voorkomt potentiële overwaarding van de gebruikte sneltesten.

Van groep 1 t.m 5 worden per groep alle samples tevens onderzocht op:

Bloed (serum): aanwezigheid neutraliserende antistoffen middels Wantai Elisa en op indicatie VNT en ter vergelijk eventueel protein microarray.

Swab materiaal: detectie SARS-CoV-2 middels real-time RT-PCR en mogelijk subgenome RT_PCR. Eventueel: EDTA: RT-PCR op restmateriaal dat retour komt van Biotrack

Materialen**Monster name studie 1 en 2:***Algemeen:*

- Serum, plasma of volbloed wordt afgenomen via venapunctie
- Swabs worden gepooled van neus en keel in 1 transportmedium buis geplaatst
- Serum en swabs RIVM: transport dezelfde dag naar lab; serum oogsten en -20 invriezen; swabmateriaal oogsten, deel in lysisbuffer voor PCR dezelfde of volgende dag (zolang bij +4), deel voor Biotrack bij +4 en rest invriezen -80
- EDTA bloed en Swabs Biotrack in 4 graden donker gekoeld, 6 weken maximale bewaarduur voor verwerking
- EDTA bloed Biozek: verwerking < 48 uur
- Serum Biozek: Gekoeld bewaard na afdraaien < 48 uur

Groep 1:

- COVID-19 negatief materialen (serum, celmateriaal, swabmaterialen) uit de opslag van het RIVM wordt gebruikt.

Groep 2:

- COVID-19 positief materialen (serum, EDTA of cel materiaal/ serum/ swabmateriaal afkomstig van RIVM wordt gebruikt.

Groep 3 t.m. 5:

- EDTA bloed en serum afgenomen via venapunctie verkregen van militaire doelgroep, zie inclusie criteria.
- Neus keelswab gepooled in 1 buis VTM verkregen van militaire doelgroep.

Methode:

- Identificatie deelnemers: coördinatie CLAS LKOL arts drs (10)(2e) in samenwerking 400 GNK en EGB

- Op dag 1,7 en 14 worden de anamneses afgenomen/ ingevuld, middels invullen van de app sensorium of als alternatief op papier of digitaal
- Logistieke functionaris draagt zorg voor overzetten anamnese in de digitale database indien niet in de app opgenomen
- Monstername bloed en swab (incl PBM en evt Iphone tbv app verstrekking) en verdeling samples over de diverse laboratoria op dag 1 en 14 via EGB/400 GNK, regie (10)(2e) Ing (10)(2e)
- Sample verwerking in de drie genoemde laboratoria
- Data input via data base 400 GNK regie (10)(2e) Ing (10)(2e) regie (10)(2e)
- Data distributie na akkoord CEAG naar Sensorium via 400 GNK lab
- Data analyse allen onder regie vz CEAG dr (10)(2e)
- Documentatie en verslag legging allen onder vz CEAG- dr (10)(2e)

Biozek serologie: Conform gebruiksaanwijzing met EDTA bloed en serum (Defensie lab,serum AMC)

Biotrack mRNA: In house fluorescent in situ hybridizatie met fluorescent gelabelde DNA-probes (zowel pos als neg) gericht tegen SARS-CoV-2 specifieke regio op het nucleocapsid-gen.

RIVM Serologie: Wantai Elisa, bij positieven VNT en eventueel erna in-house multiplex proteïne micro-array

RIVM PCR: Zoals uitgerold onder de MMLs labs in NL voor de response. Gebaseerd op Corman et al., 2020. Tevens potentieel mogelijkheid voor in-house detectie subgenome messengers (~mRNA) vs genomic RNA.

Onderzoeksvragen
Organisatorisch Defensie
1. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel zijn besmet met SARS-CoV-2?
2. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel zijn besmet geweest met SARS-CoV-2?
3. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel hebben enige afweer tegen SARS-Cov-2? (IgM dan wel /IgG vs VNT uitslagen)
4. Zijn de testresultaten van de snelsten bruikbaar voor het maken van operationele beslissingen over inzetbaarheid van personeel?
Ziektespecifiek
5. Zijn er aanwijzingen voor ontwikkeling van immuniteit op dag 0 en 14 dagen na eerste monstername?
6. Zijn er aanwijzingen voor zich replicerend virus op dag 0 en 14 dagen na eerste monstername?
7. Welk lichaamsmateriaal is beter geschikt voor snelst RNA detectie, swab materiaal of EDTA bloed?
8. Welk lichaamsmateriaal is beter geschikt voor snelst IgG/IgM, EDTA bloed of serum?

Testkwaliteit en mogelijkheden testen in Defensiepopulatie
9a. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de serologische Biozek sneltest m.b.t. het snelle 'close to bedside' aantonen/uitsluiten van een eerder doorgemaakte SARS-CoV-2 infectie op dag 0 en dag 14 Biozek?
9b. Wat is de overall klinische sensitiviteit en specificiteit van Biozek in deze populatie?
10. Is de Biozek sneltest uitvoerbaar onder omstandigheden met een beperkte lab capaciteit?
11. a. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de Biotrack sneltest middels mRNA probe m.b.t. het snelle aantonen/uitsluiten van een infectie of eerder doorgemaakte infectie met SARS-CoV-2 en potentieel infectierisico 'close to bedside' aan te tonen op dag 0 en dag 14?
11. b. Wat is de overall klinische sensitiviteit en specificiteit Biotrack in deze populatie?
12. Is de Biotrack techniek uitvoerbaar onder omstandigheden met een beperkte lab capaciteit?
13. Wat levert de combinatie van beide sneltest methoden aan waardevolle informatie op indien er sprake is van een negatieve PCR uitslag en een positieve serologische Wantai Elisa/VNTuitslag?
14. Wat levert de combinatie van beide sneltest methoden aan waardevolle informatie op indien er sprake is van een negatieve PCR uitslag en een negatieve serologische Wantai Elisa/ VNT uitslag?
15. Welke extra informatie leveren de antwoorden uit de vragenlijsten op ten opzichte van de sneltesten? Subvragen hierbij zijn: 15.a. Is het zinvol om blind te testen: is testen voldoende of is er altijd aanvullend een anamnese nodig? 15.b. Is het nodig om te testen, of is een anamnese alleen ook voldoende?

Analyseplan tbv COVID-19 sneltesten Biozek en Biotrack.

Aantal participanten per subgroep 1 t/m 5 zijn 50-100 personen.

Statistische analyses worden gedaan in software programma SPSS (Versie 23.0 of hoger) of vergelijkbaar.

Basiskennmerken data:

- Demografische kenmerken (leeftijd, geslacht) zullen worden per groep worden weergegeven voor groep 3,4,5 in een tabel.
- Of er sprake is van een normaalverdeling voor numerieke variabelen zal worden bepaald.
- Van normaal verdeelde numerieke variabelen wordt het gemiddelde en de standaarddeviatie weergegeven.
- Van niet-normaal verdeelde variabelen de mediaan en de interkwartiel spreiding.
- COVID-19 gerelateerde klachten op de verschillende tijdstippen zullen ook per groep worden weergegeven voor groep 3,4,5 (aantallen en percentages).

Onderstaand volgt per onderzoeksvraag de primaire uitkomst, met een analyse

Onderzoeksvragen	Primaire uitkomst	Analyse
Organisatorisch Defensie		
1. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel zijn besmet met SARS-CoV-2?	aantal en percentage participanten met besmettingen obv positieve uitkomst t.o.v. totaal participanten - participanten die 1 of meer positieve uitkomsten hebben - participanten die alle testen positief hebben - participanten die uitkomst in gouden standaard positief hebben Participanten groep 3 tm 5.	- beschrijvende statistiek
2. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel zijn besmet geweest met SARS-CoV-2?	aantal en percentage participanten met positieve uitslag op Biotrack tov totaal participanten - Separaat voor EDTA en SWAB Participanten groep 3 tm 5.	- beschrijvende statistiek
3. Hoeveel van het deelnemende defensie personeel hebben enige afweer tegen SARS-Cov-2? (IgM/IgG)	aantal en percentage participanten met Biozek positieve IgM en IgG score, tov totaal participanten Participanten groep 3 tm 5.	- beschrijvende statistiek
4. Zijn de testresultaten van de sneltesten bruikbaar voor het maken van operationele beslissingen over inzetbaarheid van personeel?	conclusie n.a.v. sensitiviteit, specificiteit nieuwe testen en wel/geen aanvullende info vragenlijsten.	- conclusie n.a.v. vraag 8 t/m 13

Ziektespecifiek		
5. Zijn er aanwijzingen voor ontwikkeling van immuniteit op dag 0 en 14 dagen na eerste monstername?	Aantal en percentage participanten die via Biozek test een positieve score heeft op IgG of IgM. Dit wordt separaat voor EDTA en SERUM score weergegeven. Dit wordt alleen bepaald voor groep 2, positieve controles. Evt. met groep 4 met klachten en wellicht groep 3.	- beschrijvende statistiek
6. Zijn er aanwijzingen voor zich replicerend virus op dag 0 en 14 dagen na eerste monstername?	Aantal en percentage participanten dat via Biotrack test replicerend virus heeft (is positieve uitkomst). Voor EDTA en SWAB separaat weergegeven. Participanten groep 3 tm 5.	- beschrijvende statistiek
7. Welk lichaamsmateriaal is beter geschikt voor mRNA detectie, swab materiaal of EDTA bloed?	Biotrack: Sensitiviteit van swab en EDTA worden vergeleken. Specificiteit van swab en EDTA worden vergeleken. Participanten groep 3 tm 5.	McNemar toets (evt. andere opzet dataset tbv deze test)
8. Welk lichaamsmateriaal is beter geschikt voor IgG/IgM detectie, EDTA bloed of serum?	Biozek: Sensitiviteit van EDTA en serum worden vergeleken. Specificiteit van EDTA en serum worden vergeleken. Participanten groep 3 tm 5.	McNemar toets (evt. andere opzet dataset tbv deze test)
Testkwaliteit en mogelijkheden testen in Defensiepopulatie		
9. A. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de serologische Biozek sneltest m.b.t. het snelle 'close to bedside' aantonen/uitsluiten van een acute of eerder doorgemaakte SARS-CoV-2 infectie, separaat voor dag 0 en dag 14?	Sensitiviteit met 95% betrouwbaarheidsinterval: EDTA: - IgG: Aantal echt positieven / (Aantal echt positieven+fout negatieven) - IgM: Aantal echt positieven / (Aantal echt positieven+fout negatieven) SERUM: zie bij EDTA.	Echt positief = participant die positief scoort op Biozek EN RIVM elisa, VN en Micro array proteïn (dus drie keer berekenen). Fout negatief = participant die wel negatief scoort op Biozek maar positief scoort op RIVM elisa, VN en Micro array proteïn (drie keer

<p>B. wat is de overall sensitiviteit en specificiteit van de serologische Biozek sneltest m.b.t. het snelle 'close to bedside' aantonen/uitsluiten van een acute of eerder doorgemaakte SARS-CoV-2 infectie, wanneer dag 0 en 14 gezamenlijk worden beschouwd?</p>	<p>Specificiteit met 95% betrouwbaarheidsinterval: EDTA: - IgG: Aantal echt negatieven / (Aantal echt negatieven+fout positieven) - IgM: Aantal echt negatieven / (Aantal echt negatieven+fout positieven) SERUM: zie bij EDTA. Participanten groep 3 tm 5.</p>	<p>berekenen). Echt negatief = participant die negatief scoort op Biozek EN RIVM elisa, VN en Micro array protein (drie keer berekenen). Fout positief = participant die positief scoort op Biozek, maar negatief op RIVM elisa, VN en Micro array protein (drie keer berekenen) - Mate van Seroconversie (neg naar pos) zal worden weergegeven in aantallen en proporties per groep (3,4,5) en zal worden vergeleken tussen de groepen met de Chi2 test.</p>
<p>9. Is de Biozek sneltest uitvoerbaar onder omstandigheden met een beperkte lab capaciteit?</p>	<p>Vraag wordt kwalitatief beantwoord door hoofdanalist lab, betrokken bij onderzoek.</p>	<p>Kwalitatief antwoord</p>
<p>10. A. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de Biotrack sneltest middels mRNA probe m.b.t. het snelle aantonen/uitsluiten van een acute infectie van SARS-CoV-2 en potentieel infectierisico 'close to bedside' aan te tonen, separaat voor dag 0 en dag 14?</p> <p>B. wat is de overall sensitiviteit en specificiteit, van de Biotrack sneltest middels mRNA probe m.b.t. het snelle aantonen/uitsluiten van een acute infectie van SARS-CoV-2 en potentieel infectierisico 'close to bedside' aan te tonen, wanneer dag 0 en dag 14 gezamenlijk worden beschouwd?</p>	<p>Sensitiviteit met 95% betrouwbaarheidsinterval: EDTA: Aantal echt positieven / (Aantal echt positieven + fout negatieven) SWAB: zie bij EDTA.</p> <p>Specificiteit met 95% betrouwbaarheidsinterval: EDTA: -Aantal echt negatieven / (Aantal echt negatieven+fout positieven) SWAB zie bij EDTA Participanten groep 3 tm 5</p>	<p>Echt positief = participant die positief scoort op Biotrack EN PCR. Fout negatief = participant die wel negatief scoort op Biotrack maar positief scoort op RIVM RT PCR. Echt negatief = participant die negatief scoort op Biotrack EN PCR. Fout positief = participant die positief scoort op Biotrack, maar negatief op RIVM PCR.</p>

10. Is de Biotrack techniek uitvoerbaar onder omstandigheden met een beperkte lab capaciteit?	Vraag wordt kwalitatief beantwoord door hoofdanalist lab, betrokken bij onderzoek.	Kwalitatief antwoord
11. Wat levert de combinatie van beide methoden aan waardevolle informatie op indien er sprake is van een negatieve PCR uitslag en een positieve serologische uitslag?	Aantal en percentage uitkomsten sneltesten bij gevallen waarbij: Negatieve PCR van RIVM icm Positieve serologische uitslag RIVM. Participanten groep 3 tm 5.	- beschrijvende statistiek - icm kwalitatieve beschouwing
12. Wat levert de combinatie van beide methoden aan waardevolle informatie op indien er sprake is van een negatieve PCR uitslag en een negatieve serologische uitslag?	Aantal en percentage uitkomsten sneltesten bij gevallen waarbij: Negatieve PCR van RIVM icm negatieve serologische uitslag RIVM. Participanten groep 3 tm 5	- beschrijvende statistiek
13. Welke extra informatie leveren de antwoorden uit de vragenlijsten op ten opzichte van de sneltesten? <i>Subvragen hierbij zijn:</i> 15.a. Is het zinvol om blind te testen: is testen voldoende of is er altijd aanvullend een anamnese nodig? 15.b. Is het nodig om te testen, of is een anamnese alleen ook voldoende?	- Aantal en percentage gevallen dat aangeeft klachten te hebben, maar de sneltesten negatieve uitkomst hebben. - Aantal en percentage participanten dat geen klachten aangeeft, maar wel positief test op 'gouden standaard' of sneltesten Participanten groep 3 tm 5	- beschrijvende statistiek - De kans op de uitslag zal worden gerelateerd aan de klachten door een logistische regressie analyse uit te voeren waarbij o.a. de klachten worden ingevoerd in het multivariabele model.