

Factsheet Tijdelijke wet covid-19

Kernboodschap	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Op korte termijn/Voor het zomerreces</u> wil het kabinet een wetsvoorstel indienen voor een tijdelijke wet covid-19 • Het belangrijkste doel van de tijdelijke wet is om de democratische afstemming over covid-maatregelen te vergroten • En om waar mogelijk weer gebruik te maken van de bestuurlijke verhoudingen die buiten crisissituaties van toepassing zijn • De tijdelijke wet biedt een specifiekere basis en een afwegingskader voor covid-maatregelen die kunnen raken aan grondrechten • Met de tijdelijke wet krijgt het kabinet niet meer bevoegdheden dan met de noodverordeningen
Argumentatie	<ul style="list-style-type: none"> • Op 1 mei heeft de minister van Justitie en Veiligheid de Tweede Kamer geïnformeerd dat het kabinet werkt aan een tijdelijke wet covid-19 • De tijdelijke wet moet in de plaats komen van de noodverordeningen die nu door de veiligheidsregio's worden vastgesteld • De noodverordeningen zijn een goed instrument voor crisissituaties, maar voor de langere termijn van deze crisis vindt het kabinet het beter om het Parlement en de reguliere bestuurlijke verhoudingen weer een grotere rol te geven • De Raad van State heeft dat in haar voorlichting aan de Tweede Kamer ook geadviseerd • Dat betekent concreet dat de noodmaatregelen voortaan worden voorgelegd aan de Tweede Kamer en dat de crisisrol van de voorzitters veiligheidsregio's kleiner wordt • De tijdelijke wet biedt mogelijkheden aan het kabinet om maatregelen te nemen voor de bestrijding van covid-19, bijvoorbeeld als er een tweede golf dreigt te komen • In de tijdelijke wet wordt beschreven welke maatregelen het kabinet kan nemen en onder welke voorwaarden hij dat mag doen
Feiten&cijfers	<ul style="list-style-type: none"> • Het wetsvoorstel creëert een tijdelijk extra hoofdstuk in de Wet publieke gezondheid • De tijdelijke wet biedt 'haakjes' om maatregelen te treffen via ministeriële regelingen • Bijvoorbeeld het houden van een veilige afstand in de publieke ruimte en het verbieden van bijeenkomsten • De maatregelen kunnen gedifferentieerd worden, in ieder geval naar gemeente, groep en activiteit • De tijdelijke wet legt een zorgplicht bij beheerders van locaties • Burgemeesters kunnen ontheffingen verlenen <p>Belangrijke data</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 maart – Eerste aanwijzing vz veiligheidsregio's • 8 april – Motie v.d. Staaij/Jetten voorlichting RvS • 1 mei – Brief min JenV aan TK aankondiging tijdelijke wet • 25 mei – Voorlichting Raad van State aan TK • 28 mei – Start consultatiefase tijdelijke wet (versie van de tijdelijke wet die bekend is geworden) • 17 juni – Advies Raad van State over conceptwet • 25 juni – Motie van der Staaij-Klaver over tijdelijke wetgeving en het gebruik van ministeriële regels • 3 juli – start zomerreces TK • 7 juli – Mondeling overleg covid-19, EK • 8 juli – start zomerreces EK

Overig (zoals heikele punten en pers)	<ul style="list-style-type: none">• In de media is veel onrust ontstaan over de nieuwe tijdelijke wet• Mensen zijn bang dat de overheid te veel bevoegdheden naar zich toe trekt, zonder goede controle van het parlement• Vorige week leidde een demonstratie tot rellen bij het Malieveld in Den Haag• De tijdelijke wet wordt door sommigen gezien als weer een voorbeeld dat de overheid niet het goede doet voor de samenleving• De versie van de tijdelijke wet die mensen gelezen kunnen hebben, is de versie die gebruikt is voor de consultatiefase. Sindsdien is het concept flink gewijzigd.
---	---

To: (10)(2e), (10)(2e) [(10)(2e) @rivm.nl]
From: (10)(2e)
Sent: Thur 7/2/2020 11:16:58 AM
Subject: FW: WHO handbook on SARS-CoV-2 sequencing
Received: Thur 7/2/2020 11:16:59 AM
[Sequencing for COVID-19 handbook - draft for review.docx](#)

Hey (10)(2e)

(10)(2e) heeft je een aparte mail gestuurd zag ik, maar zonder attachement. Ik denk dat ze wacht op je COI. Anyway, hier de mail die ze naar de schrijvers heeft gestuurd en het document.

Kan je het alvast lezen. Het ziet er op eerste gezicht goed uit (wel lang)

Groeten

(10)(2e)

(10)(2e) (10)(2e)

Centre for Infectious Disease Research, Diagnostics and Laboratory Surveillance (IDS)
 Centre for infectious Disease Control (Cib)
 National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)
 P.O.Box 1, 3720 BA Bilthoven, the Netherlands
 Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven

Phone: 0031 (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e) @zoo.ox.ac.uk>
Sent: donderdag 2 juli 2020 12:34
To: (10)(2e) <(10)(2e) @well.ox.ac.uk>; (10)(2e) @erasmusmc.nl; (10)(2e) @glasgow.ac.uk; (10)(2e) @imperial.ac.uk; (10)(2e) <(10)(2e) @kuleuven.be>; (10)(2e) <(10)(2e) @kuleuven.be>; (10)(2e) @nagasaki-u.ac.jp; (10)(2e) <(10)(2e) @zoo.ox.ac.uk>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>; (10)(2e) @bsse.ethz.ch; (10)(2e) @bsse.ethz.ch; (10)(2e) <(10)(2e) @sydney.edu.au>; (10)(2e) @moh.gov.sg
Cc: (10)(2e) <(10)(2e) @who.int>; (10)(2e) <(10)(2e) @who.int>
Subject: WHO handbook on SARS-CoV-2 sequencing

Dear all,

Thanks very much again for your help in drafting the guidance handbook on SARS-CoV-2 sequencing. The document has now been reviewed by a group of experts at WHO, and is currently being reviewed by those other external academic experts that we identified.

We will collate all comments from external reviewers next week, and seek to resolve any issues that could benefit from broader discussion through a discussion with the reviewer group on Monday 13th July (proposed 12:00 UTC). We will send you all an invite to this discussion shortly, as it would be great to have you there to share your thoughts if you are available.

I've attached the current draft again for you here. If you have suggestions for changes that might be critically important to update certain sections since we first drafted this, please let me know by Thursday 9th.

Finally, I'm really sorry if any of you have tried to follow up on this document by emailing my temporary WHO email address, and haven't received a response from me. Unfortunately my WHO address was disabled at the end of May and we still haven't been successful in having it reinstated or a forwarding system arranged. I therefore haven't been able to access any emails that may have been sent there. Please do contact me at this email address, or email (10)(2e) or (10)(2e) directly, if you want to get in touch.

Best wishes,

(10)(2e)

Volgende pagina verwijderd wegens blanco

To: (10)(2e) [(10)(2e) @rivm.nl]
From: (10)(2e)
Sent: Tue 7/21/2020 8:54:32 AM
Subject: Fwd: Voornemen tot aanbesteding poolen
Received: Tue 7/21/2020 8:54:52 AM
[Document Poolen SARS - Criteria juli 2020.pdf](#)
[ATT00001.htm](#)
[ATT00002.htm](#)
[ATT00003.htm](#)

Beste allen,

Om de COVID-19 testcapaciteit voor het najaar flexibel te kunnen verhogen en de beschikbare materialen zo min mogelijk uit te putten wordt pooling door VWS gezien als een belangrijke strategie. Om die reden is VWS voornemens een aanbesteding starten voor labs die paraat willen gaan staan om te poolen als dit daadwerkelijk nodig is. In een verkenning rondom de criteria voor pooling is een aantal suggesties gedaan voor criteria.

Het precieze pakket van eisen wordt nog vastgesteld (b.v. type overeenkomst, vergoeding investeringskosten, maximering pooltarief, etc.) en beoordeling zal plaats vinden op basis van een door het lab uitgewerkt plan van aanpak.

Het document in de bijlage vormt hiervoor de basis. **Aanstaande donderdag van 13:30 uur tot 15:00 uur** organiseert het LCDK een webinar. Daarin kunnen de labs reageren op ditdocument. Ook licht het LCDK de aanbesteding verder toe.

Reacties uit het webinar worden meegenomen in het opstellen van het uiteindelijke pakket van eisen van de aanbesteding. Uitgangspunt is dat de procedure zo makkelijk mogelijk wordt gemaakt, zodat labs snel kunnen beginnen met de voorbereiding van pooling. De aanbestedingsstukken staan naar verwachting eind volgende week op TenderNed.

Wilt u dit webinar volgen? Stuur dan een mail naar info@lcdk.nl. U krijgt dan een link voor toegang van het webinar. We zien u graag op 23 juli.



(10)(2e)

Landelijk Coördinatieteam Diagnostische Keten (LCDK) COVID-19

(10)(2e)

@lcdk.nl | mobiel o6-

(10)(2e)



(10)(2e)

Landelijk Coördinatieteam Diagnostische Keten (LCDK) COVID-19

(10)(2e)

@lcdk.nl | mobiel o6-

(10)(2e)

Document Poolen SARS-CoV-2 analyses

LCDK "Pooling team": (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e) en (10)(2e)

Inhoud

Introductie.....	1
Criteria voor laboratoria om succesvol te kunnen gaan poolen	2
Management van protocol onderdelen voor het poolproces	3
Appendix I. LCDK rapport poolen van SARS-CoV-2 monsters	6
Inleiding.....	6
Materiaal en methoden	6
Optimale poolgrootte (theoretisch).....	6
Kosten	7
Gevoeligheid van de test.....	7
Resultaten	8
Optimale poolgrootte	8
Gevolgen voor diagnostische sensitiviteit.....	10
Impact van poolen op de infectie transmissie.....	14
Matrixpooling	15
Conclusies.....	15
Aanbevelingen.....	16
Referenties	16
Appendix II. FDA aanbeveling over poolen van monsters:	17

Introductie

Het poolen van monsters voor de diagnostiek van SARS-CoV-2 in individuele personen is mogelijk aantrekkelijk om met dezelfde materialen en personele inzet een groter aantal testen te kunnen uitvoeren. Dit is vooral aantrekkelijk als de prevalentie van infectie in de geteste populatie relatief laag is. Poolen van monsters gaat echter ook gepaard met een, zij het beperkte, daling van de sensitiviteit van het diagnostisch proces. Meer informatie over de voor- en nadelen van poolen staat beschreven in het recent uitgebrachte rapport aan het LCDK (Appendix I).

Het poolen van monsters vraagt wel de nodige aanpassingen in diagnostische laboratoria en zal niet voor alle laboratoria een makkelijke of zelfs gewenste procedure zijn.

In dit document definiëren we een aantal criteria voor laboratoria om te kunnen afwegen of het poolen een realistische optie is en bespreken we een aantal belangrijke onderdelen van het pool proces. Daarbij gaan we er van uit dat poolen vooral toegepast gaat worden op grotere stromen monsters. Te denken valt aan tenminste 1000 monsters per dag waarbij er nog steeds minstens 50% capaciteit extra beschikbaar is om schommelingen in aantallen monsters en testen op te kunnen vangen zodat het verleggen van monsterstromen zoveel mogelijk voorkomen kan worden. Denk daarbij ook aan de normale variatie in infectieprevalentie: bij een poolgrootte van 5 met een prevalentie van 1% worden 249 monsters getest, bij een prevalentie van 3% is dit 341 en bij een prevalentie van 5% is dit 426, een variatie van 177 testen (~70% stijging).

Daarnaast dient rekening gehouden te worden met de benodigde capaciteit, en de variaties in aanbod daarin, voor non-COVID19 diagnostiek.

Criteria voor laboratoria om succesvol te kunnen gaan poolen

Het is voor een laboratorium verstandig om een aantal criteria te beoordelen alvorens een besluit te nemen om wel of niet gepoolde monsters te gaan verwerken. Een aantal van deze criteria worden hier benoemd.

- Kunnen beslissen over noodzakelijke investeringen

Substantiële investeringen in apparatuur en mensen kunnen nodig zijn om als laboratorium relatief grote aantallen monsters te kunnen gaan poolen. Het is dan belangrijk dat besluitvorming rond investeringen op relatief korte termijn genomen kunnen worden. Denk daarbij aan investeringen in laboratorium capaciteit en apparatuur, vastleggen van procedures in SOPs, aannemen en trainen van personeel en het valideren van het poolproces.

- Beschikbaarheid adequate monster ontvangst en opslag faciliteiten

Voor grotere aantallen diagnostische monsters moet voldoende ruimte in flowkasten of een andere BSL-2 waardige omgeving beschikbaar zijn om een veilige monsterontvangst te kunnen garanderen. Daarbij geldt dat bij handmatige verwerking ~600 monsters per flowkast per fte verwerkt kunnen worden. Bij gerobotiseerde processen kunnen andere aantallen per flowkast verwerkt worden, deze aantallen zijn specifiek per robotstraat.

Voldoende opslagruimte om monsters onder adequate condities op te slaan moet beschikbaar zijn om alle ontvangen monsters gedurende een aantal dagen op te kunnen slaan. Voor monsters met een negatieve uitslag geldt een opslagtermijn van enkele dagen, voor monsters met een positieve of dubieuze uitslag geldt een opslagtermijn van tenminste twee weken. Een alternatief voor het opslaan van de originele monsters is het verwerken van de monsters in 96-well platen met voldoende volume om monsters te kunnen hertesten.

- Adequaat Laboratorium Informatie Management Systeem [LIMS]

Het is essentieel dat een LIMS programma [en de programma's rondom het LIMS programma, zgn 'middleware'] beschikbaar is dat in staat is met gepoolde monsters om te gaan. Alternatief is dat het laboratorium beschikt over een eigen software programmeer team met voldoende capaciteit om het poolen in de laboratorium software te kunnen programmeren. Het software systeem moet in staat zijn om adequaat te communiceren met het CoronIT systeem om uitslagen op individu niveau te kunnen rapporteren.

Belangrijke onderdelen van het software programma zijn uiteraard de ontvangst en inschrijven van de monsters, selectie van de juiste diagnostische test, maar daarna het aansturen van ontdoppen, het pipetteren van de monsters in moederplaten en in de gepoolde monsters, het aansturen van de PCR diagnostiek, bij positieve pools het terugzoeken van de individuele monsters in de pools en uiteindelijk het rapporteren van pool uitslagen [bij negatief] of individuele uitslagen [bij positief] via CoronIT terug naar de inzender. Tenslotte is het aansturen van de verrekening nodig om de juiste factuur bij de juiste inzender te krijgen.

- Capaciteit om test aantallen op te kunnen schalen

Het laboratorium is er toe uitgerust om grotere monsterstromen, minimaal 1000 SARS-CoV-2 monsters, dagelijks te verwerken. Het laboratorium is in staat om snel medewerkers aan te nemen en op te leiden zodat de medewerkers capabel zijn om in monsterontvangst en PCR afdeling adequaat processen uit te voeren. Verwerken van grote aantallen monsters vraagt in veel gevallen een robotisering van processen. Denk daarbij aan inscannen van monsters, ontdoppen van monsters en het pipetteren van monstermateriaal in diagnostiek platen.

- Uitvoeren van validatie van het pool proces

Het pool proces vraagt een eigen validatie, het laboratorium moet in staat om de validatie voor poolen te kunnen uitvoeren. Deze validatie is de verantwoordelijkheid van het individuele laboratorium. Het laboratorium is verantwoordelijk voor de kwaliteit van het volledige proces en de testresultaten die via poolen worden verkregen. Voor elk soort medium dat gebruikt wordt in het poolproces dient een afzonderlijk validatie uitgevoerd te worden in het pool-proces.

Het verdient aanbeveling dat het RIVM met een richtlijn komt voor de validatie van gepoolde monsters. Een voorbeeld van een validatie protocol voor gepoolde monsters is weergegeven in Appendix II.

Management van protocol onderdelen voor het poolproces.

Hier worden de verschillende stappen in het pool proces doorlopen en waar relevant de wijzigingen als gevolg van het poolen toegelicht.

- Aanleveren van monsters

Het aanleveren van monsters vraagt een uniform proces waarbij het type buis, de [lysis] buffer en de documentatie [barcode] op de buis gestandaardiseerd is. De organisatie en uitvoering van de logistiek van monsterontvangst is de verantwoordelijkheid van het laboratorium.

Monsterstromen moeten zodanig gescheiden kunnen worden in monsters die voor individuele diagnostiek bedoeld zijn en monsters die voor gepoolde diagnostiek bedoeld zijn. Dit geschiedt bij voorkeur in de test-afname straat zodat het onderscheiden van beide stromen reeds voor ontvangst van de monsters in het laboratorium duidelijk is.

Bij ontvangst in het laboratorium moeten de individuele monsters in het LIMS systeem ingeschreven kunnen worden. Daarbij moet het mogelijk zijn om zowel een individuele SARS-CoV-2 PCR test aan te vragen als een gepoolde SARS-CoV-2 PCR test.

De monsterontvangst moet onder voldoende veilige omstandigheden uitgevoerd kunnen worden. Het laboratorium moet hiervoor een risico analyse uit kunnen voeren.

- Ontdoppen

Na ontvangst van de monsterbuizen moeten de buizen op een voldoende veilige manier ontdopt kunnen worden. Bij het gebruik van gerobotiseerde systeem is een validatie met een zogenaamde schaakbordpatroon, of een ander adequaat proces, om het risico op contaminatie te kunnen beoordelen essentieel. Daarbij is het belangrijk dat bij deze validatie monsters gebruikt worden met een lage Ct waarde [15 of lager] om relevante risico's op kruiscontaminatie te kunnen uitsluiten.

- Pipetteren

Het pipetteren van individuele monsters naar een moederplaat en vervolgens vanuit de moederplaat naar gepoolde monsters zal in veel gevallen vooral gerobotiseerd gebeuren. Bij het gebruik van gerobotiseerde systeem is een validatie met een zogenaamde schaakbordpatroon, of een ander adequaat proces, om contaminatie te kunnen beoordelen essentieel. Daarbij is het belangrijk dat bij deze validatie monsters gebruikt worden met een lage Ct waarde [15 of lager] om relevante risico's op kruiscontaminatie te kunnen uitsluiten.

- PCR diagnostiek van gepoolde monsters

Het PCR proces van gepoolde monsters gebeurt op een manier die identiek is aan het PCR proces op individuele monsters. Het mogelijke verlies aan sensitiviteit ten gevolge van poolen dient in de validatie gekwantificeerd te worden. Zoals gebruikelijk maakt testen van kwalificatie monsters van RIVM deel uit van het PCR validatieproces.

- Terugzoeken van individuele monsters uit een positieve pool

Bij positieve pools moeten de individuele monsters makkelijk teruggevonden kunnen worden. Ook hierbij is adequate identificatie van zowel poolmonsters als de individuele monsters of de moederplaten van essentieel belang. In het ICT systeem moeten dan alle monsters in een positieve pool opnieuw ingeschreven kunnen worden op basis van de productcode voor individuele SARS-CoV-2 diagnostiek en individueel opnieuw getest worden. Daarbij mogen geen uitslagen dubbel gerapporteerd worden (dus niet rapportage van de pool en individuele uitslag).

- Opslaan van monsters

Voor monsters met een negatieve uitslag geldt een opslag van *X-aantal weken*, voor monsters met een positieve of dubieuze uitslag geldt een opslagtermijn van tenminste *Y-aantal weken*. Een alternatief voor het opslaan van de originele monsters is het verwerken van de monsters in 96-well platen met voldoende volume om monsters te kunnen hertesten.

- Rapportage resultaten

De uitslagen worden als individuele uitslag gerapporteerd. Daarbij moet het voor de ontvangende partij (bijvoorbeeld GGD) duidelijk zijn dat een negatieve uitslag verkregen is op basis van een gepoold monster. Het valt voor de rapporterende instantie te overwegen om bij een negatieve uitslag een algemene interpretatie van negatieve poolresultaten toe te voegen.

Bij een positieve uitslag is het niet nodig om te vermelden dat de uitslag verkregen is na het pool proces. Deze uitslagen zijn immers gebaseerd op het testen van individuele monsters.

Bij het uitvoeren van diagnostiek in gepoolde monsters is het noodzakelijk om aan de inzender aan te geven dat de tijd tot een einduitslag langer kan duren. Bij een positieve pool moet een tweede serie testen uitgevoerd

worden. Als resultaten normaliter binnen 24 uur beschikbaar zijn, wordt er met de inzender afgesproken dat resultaten van gepoolde monsters binnen 36 uur beschikbaar zijn.

Rapportage in CoronIT dient zo ingericht te worden dat het duidelijk is dat de uitslag gebaseerd is op gepoolde monsters of op individueel geteste monsters.

Discussie en conclusies

Het uitvoeren van diagnostiek op gepoolde monsters vraagt een serie extra stappen in het diagnostisch proces. Hiervoor zullen een aantal belangrijke beslissingen van het laboratorium aan ten grondslag liggen. In dit document hebben we geprobeerd om deze beslispunten in kaart te brengen.

Uiteindelijk zal elk laboratorium zelf besluiten of het poolen van monsters adequaat kan geschieden en of de daarbij behorende investeringen in faciliteiten, materiaal en mensen de moeite waard zijn.

Appendix I. LCDK rapport poolen van SARS-CoV-2 monsters

Inleiding

Ten tijde van een ziekte uitbraak is het wenselijk om voorbereid te zijn om grote hoeveelheden diagnostische tests te kunnen uitvoeren om besmette individuen zo snel mogelijk te identificeren. Het poolen van monsters is hierbij een mogelijkheid, om de testcapaciteit te verhogen en de onderzoekskosten per monster te verlagen. Daarbij zijn er wel randvoorwaarden. Zo moet de test gevoelig genoeg zijn om één positief monster in een poolmonster nog aan te tonen. Verder kost het maken van een mengmonster extra tijd (geld) en moeten de individuele monsters van een positieve pool worden teruggezocht en getest. Daarom is het poolen van monsters alleen zinvol als de prevalentie laag genoeg is. Het omslagpunt ligt, afhankelijk van de kostprijzen van de screenings- en evt. bevestigingstest, meestal bij een prevalentie van 5%.

Poolen kan op verschillende manieren. De monsters kunnen sequentieel (bv op volgorde van binnenkomst) bij elkaar gevoegd worden, waarbij van een positief pool resultaat de individuele monsters teruggezocht en opnieuw moeten worden. Bij grote aantallen te testen monsters is dit vooral mogelijk met een geautomatiseerd systeem, met name om de kans op fouten bij het poolen en terugzoeken te voorkomen. In dat verband is matrix-pooling (pooling in twee dimensies) interessant bij erg lage prevalenties. Bij matrix-pooling worden (bijvoorbeeld) 100 monsters in een rek geplaatst van 10 rijen en 10 kolommen. Er worden pools gemaakt per rij en per kolom (in dit voorbeeld dus 20) en getest in de PCR. Daarna moeten de individuele monsters op de kruispunten van positieve rij-pools en kolom-pools ter confirmatie opnieuw worden getest in de PCR. Om matrix poolen routinematig te kunnen toepassen is er software nodig die de robot aanstuurt om het poolen uit te voeren. Deze is momenteel niet voorhanden wat betekent dat deze vorm van pooling nu niet in aanmerking komt.

In dit rapport is de mogelijkheid tot het poolen van humane neus- of keelwabs of sputum monsters onderzocht, welke bij meerdere Nederlandse labs onderzocht worden met de SARS-CoV-2 PCR-test. De optimale poolgrootte bij verschillende prevalenties is berekend alsmede de daarbij horende testcapaciteit en kostenbesparing.

Tenslotte is op basis van beschikbare Nederlandse testgegevens de impact van pooling op de sensitiviteit van de SARS-CoV-2 diagnostiek beoordeeld.

Materiaal en methoden

Optimale poolgrootte (theoretisch)

Het gepoold onderzoeken van monsters omvat de volgende onderdelen: individuele monsters worden bij binnenkomst in het laboratorium uitgepakt, ingeschreven, en materiaal van elke monsterbuis wordt verzameld in een poolbuis (in bijv. pools van 5 monsters). Daarna wordt van het poolmonster RNA isolatie en PCR uitgevoerd en worden van alleen de positieve poolmonsters de individuele monsters teruggezocht en getest in dezelfde PCR. Deze eenvoudige *one-stage* pooling strategie stamt uit de jaren '40 en is recent beschreven voor COVID-19 diagnostiek (Shani-Narkiss et al., 2020). De theoretisch optimale poolgrootte is de groepsindeling waarbij het totaal aantal PCR testen het laagst is en wordt berekend met de formule:

$$N_{\text{testen}} = N \left(\frac{1}{b} + 1 - (1 - p)^b \right)$$

met N het totaal aantal te poolen monsters, b de batch (pool) grootte, p de prevalentie op individu niveau, en waarbij $1 - (1 - p)^b$ de kans op een positieve pool is. In dit rapport is gewerkt met het scenario dat 1.000 monsters gepoold gaan worden in pools van maximaal 15 monsters, bij een prevalentie variërend van 1% tot 10%.

Kosten

De kosten van SARS-CoV-2 gepoold onderzoek zijn opgebouwd uit:

- 1) aanleveren van afname materialen en transport naar het laboratorium
- 2) het uitpakken, inscannen, pipetteren en opslaan van de individuele monsters,
- 3) het poolen van de monsters,
- 4) de kosten voor RNA-isolatie en PCR-testen van de poolmonsters,
- 5) bij positieve pools het terugzoeken van de individuele monsters,
- 6) bij positieve pools de kosten voor RNA-isolatie en PCR-testen van de individuele monsters.

De mate van het geautomatiseerd kunnen aansturen van het pool- en testproces is bepalend voor de kosten van gepoold onderzoek. In dit rapport is van het gunstige scenario uitgegaan dat waar mogelijk een robot met bijbehorende software wordt ingezet voor bovenstaande stappen, waardoor de extra kosten van het terugzoeken van individuele monsters uit positieve pools beperkt zullen zijn en de foutgevoeligheid het laagst.

In dit rapport is gerekend met een fictieve totaalprijs van 100 eenheden voor het aanleveren, verwerken en uitvoeren van een PCR-test op een enkel monster. Dit bedrag bestaat bij pandemie lab A voor grofweg 90% uit de daadwerkelijke PCR-kosten (RNA-extractie en PCR) en 10% uit materialen en voorbereidende handelingen (ontvangen, ontdoppen, swab uitnemen, pipetteren, etc.). Voor de te poolen monsters is per individueel monster 10 eenheden gerekend voordat overgegaan kan worden tot het testen van het poolmonster. Vervolgens is per poolmonster 90 eenheden gerekend voor het daadwerkelijke PCR-onderzoek. Daarnaast wordt in deze fictieve berekening 0,70 eenheid per monster gerekend voor elk monster dat uit een positieve pool teruggezocht moet worden. Voor het PCR-testen van de individuele monsters uit positieve pools is alleen het 90% gedeelte van het uitvoeren van een PCR-test gerekend; de voorbereidende handelingen hoeven immers niet nogmaals gedaan te worden.

Gevoeligheid van de test

Een voorwaarde voor gepoold onderzoek is dat de gevoeligheid van de PCR voldoende goed is om er zeker van te zijn dat een pool van één positief monster en verder negatieve monsters nog een positief resultaat zal geven. Gepoold onderzoek zou daarmee in principe mogelijk zijn en zal de testcapaciteit verhogen en de kosten verlagen als de prevalentie laag is. Het poolen van monsters resulteert in het slechtste scenario in een verspreiding van alle positieve monsters over pools met verder negatieve monsters; het poolen is dan niet meer dan een verdere verdunning van het positieve monster. Van de SARS-CoV-2 PCR is bekend welke gevolgen één of meerdere verdunningsstappen heeft op de Ct-waarde van het monster. Deze verdunningsstappen zijn gebruikt om in te schatten wat het gevolg van poolen is voor de gevoeligheid om positieve monsters te detecteren.

Laboratorium A gebruikt hierbij de volgende afkapwaarden:

Ct \geq 45	Negatief (N)
Ct \geq 36-44	Laagpositief / dubieus (LP). Monster wordt over getest. Bij gelijke bevinding Laagpositief.
Ct \geq 30-35	Positief (P)
Ct $<$ 30	Hoogpositief (HP)

Er waren Ct waarde gegevens beschikbaar van een viertal laboratoria die elk met een ander diagnostisch systeem werken. Het is dan ook duidelijk dat de precieze impact van poolen op de sensitiviteit van de testen per laboratorium bekeken moet worden. De vier laboratoria waarvan de gegevens hier gebruikt zijn maken gebruik van de volgende diagnostische methoden:

Laboratorium	Diagnostische methode
A	in-house PCR op kingfisher en Quantstudio
B	COBASS 4800 en Corman PCR
C	Magna pure extractie en Corman PCR
D	Seegene PCR

Resultaten

Optimale poolgrootte

In onderstaande tabellen is weergegeven wat het totale aantal testen zal zijn bij verschillende combinaties van poolgrootte en prevalentie, in het scenario dat er op een dag 1.000 monsters getest moeten worden (Tabel 1). In groen staat voor elke prevalentie de optimale pool grootte gemarkeerd, al zijn de verschillen met aangrenzende pool groottes vaak klein. Bij individueel testen worden positieve monsters niet geconfirmeerd.

Ter illustratie: Bij een prevalentie van 1% (0.01) en een pool grootte van 2 monsters, is de kans op een positieve pool (d.w.z. een pool met minstens 1 positief monster) $1-(1-0.01)^2 = 2\%$. Dus van de 500 pools zullen er $500 \times 0,02 = 10$ positief zijn. Het totaal aantal testen bij het poolen van 1.000 monsters in pools van 2, bij een prevalentie van 1%, is 500 gepoolde monsters + de individuele monsters van de positieve monsters (10×2) = 520 testen.

Tabel 1. Optimale poolgrootte per prevalentie, afgeleid van het minimaal aantal testen bij pool groottes variërend van 1 tot 15. Totaal aantal individuele monsters: 1.000

Optimal pool size (theoretical)		Total number of samples per day: 1000									
Total number of samples to test:											
Poolsize	No. Pools	Prevalence									
		0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
1	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
2	500	520	540	559	578	598	616	635	654	672	690
3	333	363	392	421	449	476	503	529	555	580	604
4	250	289	328	365	401	435	469	502	534	564	594
5	200	249	296	341	385	426	466	504	541	576	610
6	167	225	281	334	384	432	477	520	560	599	635
7	143	211	275	335	391	445	494	541	585	626	665
8	125	202	274	341	404	462	515	565	612	655	695
9	111	198	277	351	419	481	538	591	639	683	724
10	100	196	283	363	435	501	561	616	666	711	751
11	91	196	290	376	453	522	585	641	691	737	777
12	83	197	299	389	471	543	607	665	716	761	801
13	77	199	308	404	489	564	630	688	739	783	823
14	71	203	318	419	507	584	651	709	760	804	843
15	67	207	328	433	525	603	671	730	780	824	861
Optimal pool size		10	8	6	6	5	5	4	4	4	4

In Tabel 2 is het effect van poolen op de capaciteit van het laboratorium uitgedrukt als een ratio tussen de individuele testen (uitgaande van 1.000 monsters, zonder confirmatie van positieve monsters) en het aantal poolmonsters + individuele testen van monsters uit positieve pools. In groen staat voor elke prevalentie de optimale poolgrootte gemarkeerd (de grootste ratio tussen individueel en gepoold testen). Hieruit blijkt dat er bij lage prevalenties maar kleine verschillen zijn tussen optimale poolgroottes; meerdere poolgroottes leiden tot nagenoeg dezelfde reductie in aantal testen, en dus in verhoging van de capaciteit.

Tabel 2. Optimale poolgrootte per prevalentie, uitgedrukt als ratio van a) het aantal individuele testen en b) het aantal poolmonsters + individuele testen van positieve pools.

Optimal pool size (theoretical)		Total number of samples per day: 1000									
Ratio of individual testing vs. pooled testing											
Poolsize	No. Pools	Prevalence									
		0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
2	500	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4
3	333	2.8	2.6	2.4	2.2	2.1	2.0	1.9	1.8	1.7	1.7
4	250	3.5	3.1	2.7	2.5	2.3	2.1	2.0	1.9	1.8	1.7
5	200	4.0	3.4	2.9	2.6	2.3	2.1	2.0	1.8	1.7	1.6
6	167	4.4	3.6	3.0	2.6	2.3	2.1	1.9	1.8	1.7	1.6
7	143	4.7	3.6	3.0	2.6	2.2	2.0	1.8	1.7	1.6	1.5
8	125	4.9	3.6	2.9	2.5	2.2	1.9	1.8	1.6	1.5	1.4
9	111	5.1	3.6	2.8	2.4	2.1	1.9	1.7	1.6	1.5	1.4
10	100	5.1	3.5	2.8	2.3	2.0	1.8	1.6	1.5	1.4	1.3
11	91	5.1	3.4	2.7	2.2	1.9	1.7	1.6	1.4	1.4	1.3
12	83	5.1	3.3	2.6	2.1	1.8	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2
13	77	5.0	3.2	2.5	2.0	1.8	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2
14	71	4.9	3.1	2.4	2.0	1.7	1.5	1.4	1.3	1.2	1.2
15	67	4.8	3.0	2.3	1.9	1.7	1.5	1.4	1.3	1.2	1.2
Optimal pool size		9-12	10-12	10-12	10-12	10-12	10-12	10-12	4	4	3-4

In Tabel 3 zijn de totale kosten van het poolen weergegeven in een situatie van 1.000 te poolen monsters. In de tabel zijn de kosten van diagnostiek op 1.000 individuele monsters equivalent gesteld aan 100%. In groen staat voor elke prevalentie de optimale pool grootte gemarkeerd (laagste kosten). Bij deze berekening is er vanuit gegaan dat de kosten van het ontvangen, ontstoppen en pipetteren van de individuele monsters een kost heeft van 10 eenheden, terwijl het uitvoeren van de RNA extractie en PCR test een kost heeft van 90 eenheden.

Tabel 3. Optimale poolgrootte per prevalentie, uitgedrukt als de relatieve afname in kosten bij het testen van pools en de kosten voor het terugzoeken en testen van individuele monsters uit positieve pools. (90/10 verhouding van vaste en variabele kosten).

Total costs for individual samples:		100 %									
Total costs for in pools:											
Poolsize	No. Pools	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
1	1000	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	500	56.8	58.6	60.4	62.1	63.8	65.6	67.3	68.9	70.6	72.2
3	333	42.7	45.3	47.9	50.5	52.9	55.4	57.7	60.1	62.4	64.6
4	250	36.1	39.5	42.9	46.2	49.3	52.4	55.4	58.2	61.0	63.7
5	200	32.4	36.7	40.8	44.7	48.5	52.1	55.6	58.9	62.1	65.1
6	167	30.3	35.4	40.1	44.7	49.0	53.1	57.0	60.7	64.2	67.5
7	143	29.0	34.8	40.3	45.4	50.2	54.7	59.0	63.0	66.7	70.2
8	125	28.3	34.8	40.9	46.5	51.8	56.7	61.2	65.4	69.3	72.9
9	111	27.8	35.1	41.7	47.9	53.5	58.7	63.5	67.9	71.9	75.6
10	100	27.7	35.6	42.8	49.4	55.4	60.8	65.8	70.3	74.4	78.1
11	91	27.7	36.3	44.0	51.0	57.3	63.0	68.1	72.6	76.7	80.4
12	83	27.8	37.0	45.3	52.6	59.2	65.0	70.2	74.9	79.0	82.6
13	77	28.0	37.9	46.6	54.3	61.1	67.0	72.3	76.9	81.0	84.6
14	71	28.3	38.8	47.9	55.9	62.9	69.0	74.3	78.9	82.9	86.4
15	67	28.7	39.7	49.3	57.5	64.7	70.8	76.2	80.7	84.7	88.0
Optimal pool size		10-11	7-8	6	5-6	5	5	4	4	4	4

De inrichting van het logistieke proces voor de aanlevering van de buizen, het pre-analytisch proces, de wijze van poolen en het uitsplitsen van pools t.b.v. individuele testen, doorlooptijden en de benodigde laboratoriumruimte zijn van invloed op de kosten, en kunnen sterk per laboratorium variëren. Daarom is in Tabel 4 niet met een 90/10 verhouding in kosten maar een 80/20 verhouding gerekend. De totale kosten stijgen daarbij.

Tabel 4. Optimale poolgrootte per prevalentie, uitgedrukt als de relatieve afname in kosten bij het testen van pools en de kosten voor het terugzoeken en testen van individuele monsters uit positieve pools (80/20 verhouding van vaste en variabele kosten).

Total costs for individual samples:		100 %									
Total costs for in pools:											
Poolsize	No. Pools	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
1	1000	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	500	61.6	63.2	64.8	66.3	67.9	69.4	70.9	72.4	73.9	75.3
3	333	49.1	51.4	53.7	56.0	58.2	60.3	62.5	64.5	66.6	68.5
4	250	43.2	46.3	49.3	52.2	55.0	57.7	60.3	62.9	65.4	67.8
5	200	40.0	43.8	47.4	50.9	54.3	57.5	60.6	63.5	66.3	69.0
6	167	38.1	42.5	46.8	50.9	54.7	58.4	61.8	65.1	68.2	71.1
7	143	36.9	42.1	46.9	51.5	55.8	59.8	63.6	67.1	70.4	73.5
8	125	36.2	42.0	47.5	52.5	57.2	61.5	65.5	69.3	72.8	76.0
9	111	35.9	42.3	48.2	53.7	58.7	63.3	67.6	71.5	75.1	78.3
10	100	35.7	42.8	49.2	55.0	60.4	65.2	69.6	73.6	77.3	80.6
11	91	35.7	43.4	50.2	56.5	62.1	67.1	71.6	75.7	79.4	82.6
12	83	35.8	44.0	51.4	57.9	63.8	69.0	73.6	77.7	81.3	84.6
13	77	36.0	44.8	52.5	59.4	65.4	70.8	75.4	79.6	83.2	86.3
14	71	36.3	45.6	53.7	60.8	67.1	72.5	77.2	81.3	84.9	88.0
15	67	36.6	46.4	54.9	62.3	68.6	74.1	78.9	82.9	86.4	89.4
Optimal pool size		10-11	8	6	5-6	5	5	4	4	4	4

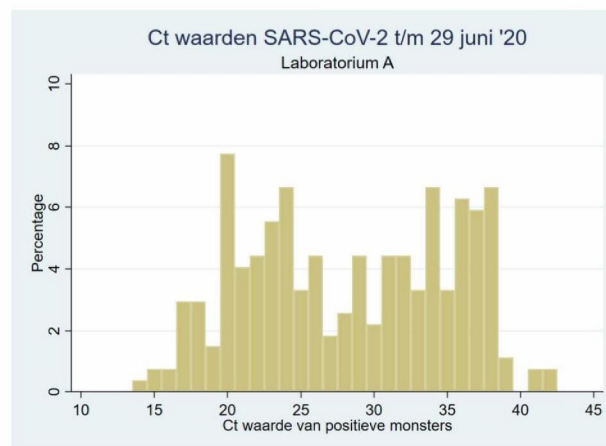
Geconcludeerd kan worden dat de optimale poolgrootte rond de 4 monsters per pool ligt bij een prevalentie van 10% en rond de 10 monsters per pool ligt bij een prevalentie van 1%. Deze poolgroottes resulteren in de grootste capaciteitsvergroting en kostenbesparing. Vanuit tabel 3 en 4 kan ook gelezen worden dat als poolgrootte van 10 gekozen wordt en de werkelijke prevalentie hoger is dan 1%, de totale kosten van de diagnostiek snel oplopen relatief ten opzichte van een poolgrootte van 5 of 6 monsters. Naarmate de prevalentie in de populatie stijgt of wanneer de prevalentie niet volledig voorspelbaar is, is het raadzaam om monsters in kleinere pools te testen.

Bij stabiel lage prevalenties (1-2%) wordt de grootste 'winst' geboekt in de reductie van het aantal testen en totale kosten (60-70% besparing). Daarbij is het ook duidelijk dat de relatieve kost van ontvangen van monsters, het ontstoppen en pipetteren invloed heeft op de uiteindelijke besparing in totale diagnostiek kosten. Hoe hoger deze vaste kosten per monster zijn, hoe hoger de totale kosten.

Gevolgen voor diagnostische sensitiviteit

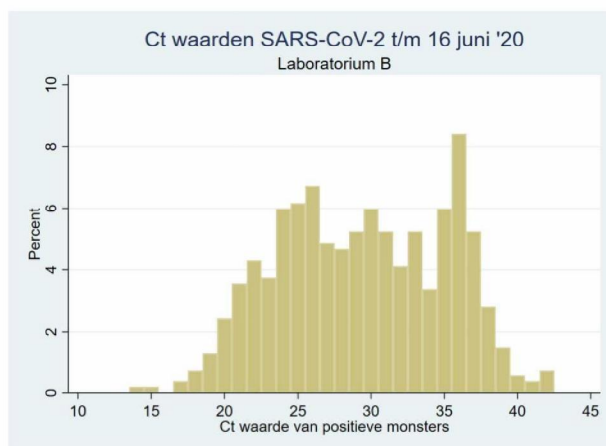
Van de SARS-CoV-2 PCR is bekend welke gevolgen één of meerdere verdunningstappen heeft op de Ct-waarde van het monster. Dit staat weergegeven in Tabel 5. De frequentie van de verschillende Ct-waarden in de GGD-monsterstroom bij laboratorium A t/m 29 juni 2020 is als een percentage weergegeven in Tabel 5, evenals in Figuur 1 (alleen positieve monsters zijn hier weergegeven). In Figuur 1 is zichtbaar dat de meerderheid van de Ct-waarden van positieve monsters bij laboratorium A zich bevinden in het gebied 20-38 Ct. Als deze monsters in het

ongunstigste geval verdeeld zijn over pools met enkel negatieve monsters, zal de Ct-waarde van de pool variëren van Ct 22-40 in een pool van 5, en van Ct 23-41 in een pool van 6-10 monsters (Tabel 5). Geconcludeerd kan worden dat een enkel positief monster met een Ct t/m 41 (=99% van positieve samples bij laboratorium A) in een pool met een poolgrootte t/m 10 met grote zekerheid gedetecteerd zal worden, tenminste als (laag)positief. Dit is waarbij de afkapwaarde voor een positief monster een Ct waarde kleiner dan 45 is. Laagpositieve monsters met een Ct 42-44 (<1% van de positieve samples bij laboratorium A) kunnen worden gemist in een pool van 6 monsters of meer. Dit is in overeenkomst met recente literatuur (Yelin et al., 2020).

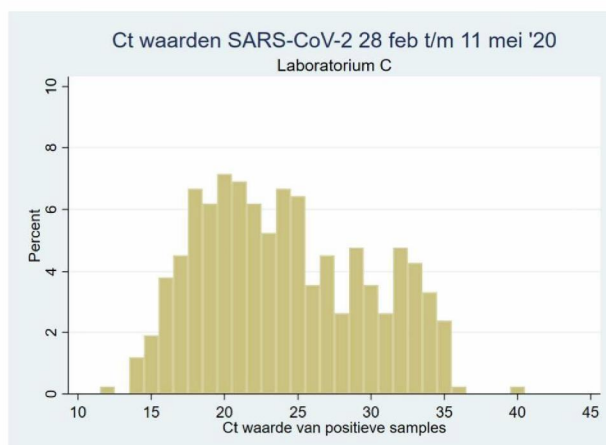


Figuur 1. Frequentieverdeling van Ct-waarden van humane SARS-CoV-2 diagnostiek bij laboratorium A t/m 29 juni 2020 (N=271 positieve samples).

In Figuur 2 t/m 4 zijn de frequentieverdeling van Ct waarden van positieve monsters van 3 andere laboratoria weergegeven (B t/m D).



Figuur 2. Frequentieverdeling van Ct-waarden van humane SARS-CoV-2 diagnostiek t/m 16 juni bij laboratorium B (N=535 positieve samples).



Figuur 3. Frequentieverdeling van Ct-waarden van humane SARS-CoV-2 diagnostiek bij laboratorium C tussen 28 feb en 11 mei 2020 (N=420 positieve samples).

