



Grootschalig testen van personen zonder klachten

Achtergronddocument bij advies n.a.v. 89e OMT

30 november 2020

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9

3721 MA Bilthoven

Postbus 1

3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Kernpunten

1. Massaal testen geeft inzage in verspreiding en mogelijke onbegrepen bronnen, waardoor bestrijding verbeterd kan worden.
2. Het massaal testen voorafgaand aan specifieke bijeenkomsten of evenementen is een mogelijke optie om wat ruimte te bieden, maar moet uitgewerkt worden.
3. Massaal testen is geen bestrijding en kan NIET andere bestrijdingsmaatregelen vervangen (testen om de maatschappij te openen zonder beperkingen).
4. Massaal testen levert verhoudingsgewijs veel foutpositieve testuitslagen op (bij een lage prevalentie zijn er meer foutpositieve dan terecht positieve testuitslagen). Dit kan verminderd worden door personen met positieve uitslagen van de screeningstest te hertesten.

Samenvatting

Vragen van VWS aan het OMT

Het kabinet wil in 2021 overgaan tot het grootschaliger en frequenter testen, ook van mensen zonder klachten of zonder bewezen contact met een index, zodat de samenleving met zo min mogelijk restricties kan functioneren en er tegelijkertijd goed zicht op (de verspreiding van) het virus gehouden kan worden.

In dit document worden de volgende doelen voor grootschalig testen besproken:

- Doel 1 is zicht op verspreiding en transmissiehaarden
- Doel 2 is testen om specifieke bijeenkomsten of evenementen mogelijk te maken
- Doel 3 is om de maatschappij te openen

Welke voor- en nadelen ziet het OMT hiervan?

Voordeel van grootschalig testen is dat het **zicht kan bieden op circulatie** van SARS-CoV-2 in (delen van) de populatie en bijdragen aan indamming van het virus indien positief geteste mensen in isolatie gaan en hun contacten in quarantaine. Ook kan regelmatig testen gebruikt worden om **mogelijke circulatie vroegtijdig op te sporen**, zoals momenteel bijvoorbeeld gebeurt bij sporters. Verder kan grootschalig testen voorafgaand aan specifieke bijeenkomsten/evenementen

perspectief bieden op **stapsgewijze heropening** van de samenleving. Tenslotte is tijdswinst in het aantonen of uitsluiten van een besmetting een belangrijk voordeel, bij gebruik van bepaalde (screenings)testen.

Nadelen zijn dat er een gevoel van **schijnveiligheid** kan ontstaan na een negatieve test en dat vanwege veel testen de compliance met de algemene maatregelen (nog meer) kan afnemen. Niet duidelijk is wat frequent testen met de **testbereidheid** zal doen, ook indien personen passende klachten hebben. Er zijn geen gegevens over **effectiviteit** van grootschalig testen in de Europese context. Nadelen zijn ook het relatief hoge percentage **foutpositieven** dat bij brede screening gevonden zal worden, zelfs bij de testen met de hoogste specificiteit. Tenslotte is het onduidelijk of grootschalig frequent testen voor het meest uitgebreide scenario (testen ten behoeve van heropenen maatschappelijk verkeer zonder aanvullende beperkingen) een haalbare optie is.

Welke condities en randvoorwaarden wil het OMT daarbij meegeven aan het kabinet (welke testsoorten (testmix), welke testfrequentie en hertestbepalingen ziet het OMT voor zich)?

Er zijn nauwelijks gegevens voorhanden over de performance van de verschillende typen testen bij personen zonder klachten in situaties met verschillende prevalentie maar die gegevens zullen de komende weken en maanden beschikbaar komen. Bij grootschalig testen om zicht te krijgen op haarden in een populatie met wijdverbreide circulatie (hoge prevalentie) is het gebruik van zowel PCR- als antigeensneltesten mogelijk. Beide testen hebben een hoge specificiteit waardoor in deze situatie (hoge prevalentie) zowel de negatief als positief voorspellende waarde bij screeningsprogramma's hoog zal zijn (zie ook de tabel op pagina 6). Zowel bij gebruik van antigeentesten als bij PCR is een verhoudingsgewijs groot aantal foutpositieven te verwachten bij populatiebrede screening. Bij lage prevalentie zal deze verhouding ongunstiger worden, en moet confirmatie overwogen worden door een tweede antigeentest, PCR of PCR op een tweede target (voor PCR). De verschillen tussen sensitiviteit van antigeensneltest en PCR zijn aanzienlijk groter dan die van specificiteit. Bij grootschalig gebruik van antigeensneltesten kan zelfs een relatief minimale fractie foutnegatieve testen tot aanzienlijke aantallen uitgroeien. Deze lagere gevoeligheid kan deels gecompenseerd worden door vaker te testen, en is minder relevant bij gebruik van antigeensneltesten als aanvulling op BCO (klassiek of via de Coronamelderapp) waarbij de a priori kans op een besmetting groter is (en daarmee de positief voorspellende waarde) en een moment van laatste blootstelling geschat kan worden.

De condities en randvoorwaarden zijn afhankelijk van het doel van massaal testen. Grootschalig testen om inzicht te krijgen in verspreiding in specifieke risicogebieden en daarmee bestrijding te verbeteren acht het OMT zinvol. Voor het inzetten van herhaald grootschalig testen om de maatschappij te heropenen (testen ter vervanging van beperkende

maatregelen) zou het merendeel van de bevolking of de doelgroep zeer frequent (elke 4 dagen) getest moeten worden. De combinatie met strikte isolatie en quarantaine is belangrijk en compliance aan maatregelen en test bereidheid laten zich moeilijk voorspellen. Daaruit volgt dat grootschalig testen een helder omlijnd doel moet hebben waarbij belangrijk is om geen onrealistische verwachtingen te scheppen.

Is een proef in twee steden nuttig om hiermee ervaring op te doen?

Gezien de genoemde voor- en nadelen, onzekerheden en modelleringen vindt het OMT dit een goed plan, in eerste instantie alleen in bijvoorbeeld wijken of dorpen met een hoge incidentie van infectie en een lage test incidentie. Proeven kunnen inzicht opleveren in de test bereidheid en compliance met de vervolgmaatregelen (isolatie en quarantaine). Ook geeft het een indicatie of massaal testen helpt om de incidentie snel af te laten nemen. Een langere proef is nodig om het effect op de langere termijn te kunnen meten.

Onderbouwing

Testen is een belangrijke pijler van de bestrijding van SARS-CoV-2. Naarmate het niveau van circulatie lager wordt, is de combinatie met laagdrempelig en grootschalig testen gericht op real-time zicht houden op verspreiding, snelle isolatie van besmettelijke personen, en opsporen van contacten om die in quarantaine te kunnen zetten. Bij een onbegrepen, oplopende incidentie in een (deel van de) populatie is het doel eveneens om zicht te krijgen in de verspreiding (diffuus of besmettingshaarden) en om snel en tijdelijk in te grijpen in de transmissie door de besmette personen "eruit te halen" d.m.v. isolatie en hun contacten in quarantaine te plaatsen. Met het beschikbaar komen van antigeensneltesten en LAMP-PCR, plus de mogelijke introductie van andere vormen van testen (ademtesten) is een belangrijk bijkomend voordeel ten opzichte van PCR dat de **snelheid van diagnose** wordt bespoedigd, wat een groot effect kan hebben op de mogelijkheden voor indammen van SARS-CoV-2, aangezien geïnfecteerde personen het meest besmettelijk zijn rondom de start van de symptomen. Ook worden met grootschalig testen inclusief personen zonder klachten meer mensen opgespoord die asymptomatisch zijn maar mogelijk toch virus kunnen verspreiden.

Meer testen vanwege een grotere testcapaciteit leidt overigens niet noodzakelijkerwijs tot een effectievere bestrijding van SARS-CoV-2. Het is belangrijk dat de juiste test op het juiste moment wordt gedaan, en dat de geteste persoon de juiste vervolginstructies krijgt en die ook uit gaat voeren. Het meer testen kan dan direct bijdragen aan betere bestrijding omdat meer besmettelijke mensen in isolatie of quarantaine komen, en het kan indirect bijdragen omdat het zicht op de epidemie verbeterd wordt en risicovolle gebeurtenissen en transmissiehaarden beter in kaart worden gebracht.

Met de geplande verdere uitbouw van testcapaciteit is de eerste prioriteit het valideren van gebruik van antigeensneltesten, LAMP-PCR en ademtesten voor het vroeg opsporen van geïnfecteerde contacten, ook zonder symptomen, in het kader van BCO en diagnostiek, ook na melding van de Coronamelderapp. Dit wordt vanaf 1 december uitgerold en zal in meerdere teststraten met PCR-capaciteit gecombineerd gevalideerd worden. Daarna komt de mogelijke verdere uitbreiding van testen in beeld voor de eerder genoemde doelen. Hiervoor komen binnenkort eerste gegevens beschikbaar uit een studie bij professionele sporters.

Ervaringen met validatie van sneltesten voor asymptomatische personen

Er zijn nauwelijks gegevens voorhanden over de performance van de verschillende typen testen bij personen zonder klachten in situaties met verschillende prevalentie.

Voor grootschalig testen om zicht te krijgen op haarden **op locaties tijdens een periode met wijdverbreide circulatie** (hoge prevalentie) is het gebruik van zowel PCR- als antigeensneltesten mogelijk, gezien de gunstige verhouding tussen het aandeel van positieven en foutpositieven (hoge specificiteit). Uitgaand van de validatiegegevens van de LAMP-PCR met aparte extractie zou LAMP op vergelijkbare manier als PCR kunnen worden ingezet, hoewel ook hiervoor verdere validatie nodig is. Naar verwachting zal bij grootschalig testen van personen zonder contactmoment de fractie PCR-testuitslagen met lage virale load (hoge Ct-waarden cq. groot aantal minuten in LAMP-PCR) verhoudingsgewijs toenemen, waarmee een groter aandeel moeilijk te beoordelen is en foutpositieve resultaten te verwachten zijn.

Ook bij gebruik van antigeensneltesten zal bij lage prevalentie de verhouding positief - foutpositief ongunstiger worden, en kan confirmatie overwogen worden door PCR/LAMP (voor antigeentesten) of PCR op een tweede target (voor PCR) om te voorkomen dat mensen ten onrechte in isolatie gaan en hun contacten in quarantaine en daarmee mogelijk draagvlak verloren gaat.

De verschillen in sensitiviteit tussen antigeensneltest en PCR zijn aanzienlijk groter dan die van specificiteit. Zowel de positief als negatief voorspellende waarden hangen af van de sensitiviteit en specificiteit van een test én van de mate van circulatie van het virus in specifieke groepen mensen op het moment dat de test ingezet wordt. Bij **grootschalig gebruik** van antigeensneltesten moet rekening gehouden worden met de weliswaar kleine fractie **foutnegatieve testen**, maar die qua aantallen kan oplopen, met name als er geen klachten zijn en het laatste contactmoment met een besmettelijke persoon niet bekend is. Deze lagere gevoeligheid kan deels gecompenseerd worden door vaker te testen, en is minder relevant bij gebruik van antigeensneltesten als

aanvulling op BCO waarbij een moment van laatste blootstelling geschat kan worden en de a priori kans groter is. Als antigeentesten worden ingezet op een locatie in een periode met wijdverbreide circulatie en aanvullende bestrijdingsmaatregelen gelden, zal het effect van gemiste cases deels ingeperkt worden.

Daarnaast moet er rekening mee gehouden worden dat verschillen in prevalentie in de (sub)populatie, invloed hebben op de positief en negatief voorspellende waarde van de testuitslag. Bij een hoge prevalentie in de geteste populatie, is de a priori kans groter en daarmee de positief voorspellende waarde (kans dat een positief geteste persoon daadwerkelijk positief is). Bij een lage prevalentie in de geteste populatie, is de kans groter dat een negatief geteste persoon daadwerkelijk negatief is (negatief-voorspellende waarde).

De WHO noemt het gebruik van antigeensneltesten voor surveillance inclusief gebruik bij asymptomatische personen bij situaties met een hoge prevalentie. Zij raadt het gebruik van antigeensneltesten af in settings of groepen met een lage prevalentie (met specifieke vermelding van reizigerscreening) totdat de sensitiviteit van de sneltesten voor dit doel (testen in personen zonder klachten en zonder bekend contactmoment) is gevalideerd.

Kans op foutpositieven en foutnegatieven

Bij grootschalig testen bij personen zonder klachten en zonder bekende blootstelling moet de kans op foutpositieven en foutnegatieven nadrukkelijk worden meegewogen, zelfs bij zeer hoge specificiteit (zoals is gemeten bij een [evaluatie van antigeensneltesten](#)). In onderstaande tabel is door middel van rekenvoorbeelden weergegeven wat de aantallen fout en correct positieve en negatieve testuitslagen zijn bij een aantal denkbeeldige testen. De gekozen testen passen bij een antigeensneltest (Sensitiviteit (SE) 0,8, Specificiteit (SP) 0,998), en een (LAMP-)PCR (SE 0,95, SP 0,998). Het blauwe deel van de tabel geeft prevalenties in de orde grootte passend bij testen van personen met symptomen of in kader van diagnostiek of van BCO (het huidige beleid), het grijze deel geeft de orde grootte prevalenties passend bij grootschalig testen (grootschalig testen bij personen zonder klachten en zonder contact).

Het aandeel foutpositieven (positief voorspellende waarde of PPV) neemt toe bij afnemende prevalentie, en is zelfs bij een zeer specifieke test zeer hoog bij grootschalige screening. De consequenties daarvan verschillen bij de verschillende doelen van testen: bij grootschalig testen voor verkrijgen van inzicht in bronnen en verspreiding (1) en het 'heropenen van de maatschappij' (3) is hertesten van positieven in ieder geval van belang om zicht te krijgen op werkelijke haarden; **dat betekent dat positieve testuitslagen altijd herhaald moeten worden voor inzicht in verspreiding, of dat bij screening bijvoorbeeld PCR met meerdere targets gebruikt moet worden.** Bij grootschalig testen voorafgaand aan evenementen (2) zijn foutpositieve uitslagen vervelend voor het individu

maar is de hoge negatief voorspellende waarde (de kans dat iemand die negatief test ook werkelijk negatief is) leidend voor de keuze en gunstig. Bij gebruik van testen om zonder aanvullende maatregelen het maatschappelijk verkeer te kunnen hervatten (3) zijn de risico's groter bij gebruik van antigeentesten dan bij PCR. Ook hierbij geldt echter dat herhaald testen die risico's kan verkleinen (Hellewell et al, 2020). Wel moet worden aangemerkt dat in onderstaand model de kans op foutpositieven gunstig is ingeschat. Bij een lagere specificiteit zal het aandeel foutpositieven dus nog verder toenemen.

Prevalentie	SE	SP	NPV	PPV	Terecht positief	Fout positief	Terecht negatief	Fout negatief
3/100	0,8	0,998	0,994	0,925	2	0	97	1
3/100	0,95	0,998	0,998	0,936	3	0	97	0
10/100	0,8	0,998	0,978	0,978	8	0	90	2
10/100	0,95	0,998	0,994	0,981	10	0	90	1
20/100	0,8	0,998	0,952	0,990	16	0	80	4
20/100	0,95	0,998	0,988	0,992	19	0	80	1
10/100.000	0,8	0,998	1,000	0,038	8	200	99.790	2
10/100.000	0,95	0,998	1,000	0,045	10	200	99.790	1
50/10.0000	0,8	0,998	1,000	0,167	40	200	99.750	10
50/100.000	0,95	0,998	1,000	0,192	48	200	99.750	3
100/100.000	0,8	0,998	1,000	0,286	80	200	99.700	20
100/100.000	0,95	0,998	1,000	0,322	95	200	99.700	5

Tabel: Rekenvoorbeelden van positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) bij verschillende prevalenties (P), en voor verschillende sensitiviteit (SE) en specificiteit (SP). Het lichtblauwe deel laat berekeningen zien bij gebruik van testen bij personen met klachten of bij personen die worden getest in het kader van BCO of na een melding via de Coronamelderapp, het grijze deel bij eenmalig gebruik bij personen zonder klachten. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-population-wide-testing-country-experiences.pdf>

Rationale van grootschalig testen

Grootschalig testen wordt gezien als een mogelijke aanpak om de verspreiding van SARS-CoV-2 verder omlaag te brengen. De rationale is dat beleid gebaseerd op testen van personen zonder symptomen een groter deel van de personen die mogelijk besmettelijk zijn opspoor, omdat niet iedereen met een infectie ook symptomen ontwikkelt of deze herkent en omdat een aanzienlijk deel van de verspreiding gebeurt door personen net voor het ontstaan van symptomen en mogelijk ook door asymptomaten. Belangrijke vraag is welk doel de inzet van testen heeft, binnen welke fase van besmettingsniveau (prevalentie) dit zin heeft en

welke andere basismaatregelen en leefregels daarnaast nog moeten bestaan (physical distancing, basishygiëne, testen bij klachten incl. bron- en contactonderzoek (BCO)). Het OMT maakt onderscheid in 3 doelen van grootschalig en/of frequent testen van personen zonder klachten:

1. Doel 1: Om inzicht in en controle te krijgen op de verspreiding en bronnen van het virus **als onderdeel van een pakket van maatregelen gericht op terugdringen van circulatie**. Hier gaat het om een eenmalige test van een grote groep mensen om de besmettingen in detail in kaart te brengen, waarna specifieke bestrijdingsmaatregelen volgen.
2. Doel 2: Om **verspreiding** van SARS-CoV-2 **tegen te gaan bij specifieke bijeenkomsten** zoals grote evenementen. Hierbij gaat het om eenmalige testen of meerdere testen bij een meerdaags evenement direct voorafgaand aan het evenement.
3. Doel 3: andere bestrijdingsmaatregelen zoals **physical distancing te vervangen door massaal testen en daarmee de maatschappij 'te openen'**. Deze optie wordt weliswaar in de literatuur genoemd maar zonder duidelijke onderbouwing. In theorie brengt het grote risico's op verdere verspreiding met zich mee, en er is tot nu toe geen empirisch bewijs dat dit succesvol kan zijn.

Voor deze drie doelstellingen moet afzonderlijk beoordeeld worden of grootschalig en/of frequent testen een effectief middel is om het doel te bereiken. In alle gevallen is het cruciaal dat de personen zich daadwerkelijk (bij herhaling) laten testen en dat degenen die zijn opgespoord ook daadwerkelijk in isolatie gaan en hun contacten in quarantaine, wat op basis van onderzoek van de gedragsunit van het RIVM maar ten dele het geval is.

Voorbeelden van grootschalig testen uit het buitenland

1. Testen om inzicht in en controle te krijgen op de verspreiding en bronnen van het virus

Het brede asymptomatische screenen is bij de bestrijding van de pandemie in China ingezet, in combinatie met verplichte isolatie en quarantainemaatregelen. In oktober 2020 werden door de Chinese autoriteiten meer dan 7 miljoen inwoners in de stad Qingdao getest in een periode van 3 dagen, met PCR. Daarbij werden testen gepoold (10 per pool, dus 233.000 testen per dag) geanalyseerd. Op vergelijkbare manier werden in Wuhan in mei 2020 9 miljoen inwoners getest. In beide gevallen was het doel om een kleine opflukking van de pandemie uit te roeien in de steden (Holt 2020). Dit betrof testen in combinatie met intensief contactonderzoek en verplichte isolatie. Een aantal andere landen die genoemd worden als voorbeeld van grootschalig testen (Korea, Zuid Afrika) deed dat in het kader van grootschalig BCO. IJsland testte vroeg in de pandemie 6% van de bevolking om zicht te krijgen op de verspreiding.

In Slowakije wordt een landelijke testcampagne gedaan waarbij iedereen boven de 10 jaar en onder de 65 jaar eenmalig wordt getest met een antigeensneltest, in combinatie met aanvullende maatregelen maar zonder lockdown (Holt, 2020). Iedereen die positief test wordt geacht in strikte isolatie te gaan, wat thuis kan of in een aangewezen isolatiefaciliteit. Geteste personen krijgen een certificaat dat ze op verzoek buitenshuis moeten kunnen tonen op straffe van een boete van 1650 Euro. Die boete geldt ook bij schending van quarantaine. Ouderen wordt dringend geadviseerd zoveel mogelijk thuis te blijven. De testen die gebruikt worden zijn de BIOCREDIT COVID-19 Ag (RapiGEN, South Korea) and Standard Q COVID-19 Ag (SD Biosensor, South Korea). Uitvoering van de campagne ligt bij het leger. Tijdens een driedaagse pilot werden 141.000 personen getest, en werden logistieke knelpunten gezien met lange wachttijden (met risico op transmissie door samenkomst van wachtende personen). Doel van de campagne is het terugdringen van de incidentie zonder lockdown, een keuze waar veel discussie over is zowel in Slowakije als daarbuiten. Inmiddels zijn met de grote testcampagne volgens media circa 55.000 nieuwe cases gedetecteerd, tegenover 73.000 in totaal via het reguliere programma tot nu toe. Er zijn nog geen volledige analyses gepubliceerd.

In Liverpool wordt als pilot breed testen aangeboden aan kritieke beroepen, en kinderen vanaf 11 jaar, met toegang voor iedereen die wil buiten die groepen. Doel is ook hier beter zicht krijgen op de omvang van verspreiding en sneller indammen door gerichte maatregelen. Personen die positief testen worden geregistreerd in BCO, en wordt gevraagd in isolatie te gaan. Testbeleid is gebaseerd op PCR en een antigeensneltest. Testafname gebeurt door mensen zelf, waarbij per huishouden een pakket met drie PCR-swabs wordt aangeboden voor zelfafname, en afgifte bij een drop-off, en daarnaast een antigeensneltest (Innova). De precieze uitvoering is niet bekend. Positieve antigeensneltesten moeten worden bevestigd met PCR. Deelname is op basis van vrijwilligheid en men kan nieuwe test kits aanvragen. Positief geteste personen ontvangen een steunbijdrage van 500 Pond. In totaal zijn in de periode van 6 t/m 18 november 82.106 personen getest door middel van antigeensneltesten, en 55.827 met PCR (ca. 11.500 per dag) (<https://liverpool.gov.uk/communities-and-safety/emergency-planning/coronavirus/how-to-get-tested/testing-faqs/>). De totale bevolking van Liverpool is > 900.000 personen. Volgens een commentaar in het British Medical Journal zou de sensitiviteit van de sneltest tussen 50 en 75% liggen, maar er zijn geen data van evaluatie beschikbaar. Er is ook de nodige kritiek op deze aanpak omdat hij niet voldoende onderbouwd zou zijn (Gill and Gray, 2020).

Ook in Oostenrijk en Luxemburg wordt massaal testen van de bevolking opgepakt. Het plan in Oostenrijk zou zijn om de hele bevolking na een lockdown van 3 weken te testen. Daarbij wordt gesproken over antistoftesten, maar details zijn nog niet bekend. In Luxemburg werd een grootschalige testcapaciteit opgezet (20.000 testen per dag) ter

voorbereiding van versoepelen van een lockdown in het voorjaar waarvoor groepen per mail worden uitgenodigd. Uitnodigingen gebeurden op basis van inschaling waarbij categorie 1 personen betrof met de hoogste kans op blootstelling waaronder zorgpersoneel, kappers, politieagenten, personeel van kinderdagverblijven etc. Deze personen werden tweewekelijks getest. Categorie 2 betreft andere personen die doorwerkten of weer aan het werk gingen, en waarvan een kleine groep steekproefsgewijs werd getest. De derde groep betreft de rest van de bevolking waarvan elke week een steekproef wordt getest. Testen is inclusief (jonge) kinderen en gebeurt met PCR in pools van 4 (<https://researchluxembourg.lu/covid-19-taskforce/testing-strategy/>).

Het opschalen voor massaal testen is onderdeel van discussie. In Duitsland worden momenteel volgens de voorzitter van de Duitse vereniging van laboratorium specialisten circa 1,5 miljoen PCR-testen per week gedaan en zou de populatie van Luxemburg in Duitsland gemakkelijk binnen een week getest kunnen worden, maar voor een vergelijkbare aanpak voor de Duitse populatie zou 50x zoveel testcapaciteit nodig zijn. Met de huidige capaciteit in Duitsland zou volgens de voorzitter het testen ongeveer een jaar in beslag nemen (<https://www.dw.com/en/covid-19-mass-testing-germany/a-55637576>).

Samenvattend is grootschalig testen tot nu toe ingezet in het kader van BCO, een epidemische verheffing of als surveillance middel. De recente experimenten met grootschalig testen om de epidemie terug te dringen zijn nog niet geëvalueerd. Er kan dus nog niets worden geconcludeerd over de effectiviteit van grootschalig testen op het terugdringen van de verspreiding.

2. Testen om verspreiding van SARS-CoV-2 tegen te gaan bij specifieke bijeenkomsten zoals grote evenementen. Hierbij gaat het om een **eenmalige** test of meerdere testen bij een meerdaags evenement **direct voorafgaand aan het evenement**.

Omdat de test direct voor toegang tot het evenement gedaan dient te worden, om te voorkomen dat mensen tussen monsterafname en evenement besmettelijk worden, dient een antigeensneltest gebruikt te worden voor dit doel, al dan niet in combinatie met een ademtest. Er zijn nog geen systematische studies gedaan naar de mogelijkheid om grootschalig testen te gebruiken als "ingangscntrole" bij evenementen. Er worden wel pilots gedaan, bijvoorbeeld in Singapore, waarbij alle deelnemers aan massabijeenkomsten, zoals sportwedstrijden, huwelijksrecepties en shows, worden getest met een antigeensneltest voor toelating tot de bijeenkomst. De aanname is dat deelnemers aan het evenement zich onvoldoende kunnen/zullen houden aan de algemene regels van social distancing. De test is bedoeld om het risico op verspreiding tijdens het evenement te verminderen. Hoe effectief dit grootschalig testen zal zijn is nog onduidelijk en zal afhangen van de SARS-CoV-2-incidentie onder de specifieke doelgroep, de groepsgrootte

en het type en de duur van het evenement, bijvoorbeeld enkele uren tot een volledige dag. Ook dit zal in pilots bestudeerd moeten worden. In Nederland zijn pilots voorbereid door Fieldlabs.

Het OMT acht dergelijke pilots waardevol, waarbij de timing wel van belang is. Het huidige risiconiveau is hiervoor niet geschikt. Het OMT denkt dat pilots mogelijk zijn indien voor heel Nederland het niveau zorgelijk van toepassing is, en verwacht dat dit op zijn vroegst in januari 2021 het geval zal zijn. Redenen hiervoor zijn om 'seeding events' zoveel mogelijk te voorkomen en ook omdat de performance van de antigeensneltesten in relatie tot asymptomen nog niet bekend is.

3. Testen om andere bestrijdingsmaatregelen zoals social distancing te vervangen en de maatschappij 'te openen'.

Op basis van modellering is beargumenteerd dat het gebruik van antigeensneltesten voordelen heeft ten opzichte van PCR door de snellere tijd tot diagnose, als die tijdswinst kan worden omgezet in betere bestrijding bijvoorbeeld door snellere isolatie. Een tweede argument is dat inzet van antigeensneltesten kan worden gebruikt om de meest besmettelijke personen te detecteren. In een validatiestudie van de Roche antigeensneltest werd 85% van de PCR-positieve personen uit de teststraat gedetecteerd, maar 98% van de personen waaruit een virus te kweken was (Igloi et al, 2020). Voorstanders van grootschalig testen beargumenteren daarom dat zeer frequent gebruik van antigeensneltesten bij hoge compliantie effectief zou zijn om een uitbraak onder controle te brengen (Larremore et al., 2020). Wel geven modelleerstudies aan dat dit alleen zou gelden bij zeer frequent en grootschalig testen: Bootsma et al. (2020) berekenden dat -uitgaande van een R_0 van 2.5- **het opheffen van alle maatregelen zou kunnen als de gehele bevolking elke drie dagen getest wordt met een test die even gevoelig is als de PCR-test.** Deze optie is momenteel nog niet voorhanden. Daarbij was bovendien de aanname dat 80% van de positief getesten direct in isolatie gaan en blijven tot na de infectieuze periode, wat hoger is dan de compliance die momenteel wordt gemeten door de gedragsunit van het RIVM. Met de maatregelen van augustus ($R_e = 1.3$) zou nog steeds 80% van de bevolking elke week getest moeten worden. Gray et al. concludeerden ook d.m.v. modellering dat grootschalig testen alleen zinvol is als het getarget wordt op specifieke doelgroepen, omdat het anders risicoverhogend zou kunnen werken (Gray et al., 2020). Allemany et al. vonden een lagere sensitiviteit bij gebruik van antigeensneltest in asymptomatisch geteste personen dan in symptomatisch geteste personen (Allemany et al., 2020).

Naast Bootsma en Larremore zijn er nog twee modelleringstudies die bevestigen dat het (bijna) onmogelijk is om het reproductiegetal onder 1 te krijgen met een teststrategie zonder verdere maatregelen (Grassly 2020; Gray 2020; Hellewel 2020). Een nog niet gepubliceerde modelleringstudie uit België (Libin 2020) concludeert dat met wekelijks gepoolde PCR-testen (16-32 personen; met isolatie van de hele pool of

individuele follow-up-tests in een positieve pool) de epidemie onder controle kan worden gehouden maar dat voor eliminatie ook stringente physical distancing maatregelen nodig zijn.

Advies WHO en ECDC

Het ECDC noemt massaal testen als optie voor gemeenschappen waar grootschalige verspreiding is die lastig onder controle te krijgen is. Daarbij zou grootschalig aanbieden van testen gebruikt kunnen worden om de transmissiecyclus in die gemeenschappen te doorbreken en zicht te krijgen op onbegrepen bronnen van verspreiding. Ook wordt als argument genoemd dat door inzet van grootschalig testen de duur van strenge maatregelen verkort zou kunnen worden. Tenslotte wordt het breed testen van binnenkomende reizigers genoemd op het moment dat circulatie op een laag niveau is, gericht op voorkomen van nieuwe introducties, waarbij de WHO afraadt om dat door middel van antigeensneltesten te doen. Dit testen van reizigers bij binnenkomst is tot op heden het beleid voor reizigers naar China, die bij aankomst daarnaast verplicht twee weken in quarantaine gaan. Er zijn geen gegevens over de effectiviteit van deze benaderingen.

ECDC noemt twee benaderingen voor massaal testen, namelijk gericht testen van bepaalde groepen binnen wijken door het versturen van uitnodigingen, en bottom-up testen waarbij grootschalige en toegankelijke test mogelijkheden worden aangeboden voor personen met en zonder klachten en de keuze bij bewoners wordt gelaten:

- https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Testing_Strategy_Objective-Sept-2020.pdf
- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-population-wide-testing-country-experiences.pdf>
- <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>

Voor- en nadelen

Voordeel van grootschalig testen is dat het zicht kan bieden op circulatie van SARS-CoV-2 in groepen of locaties waar de incidentie hoog is en bronnen lastig te duiden zijn. Zo is bij nadere analyse van COVID-19-meldingen in grote steden een duidelijk verschil in incidentie en testbereidheid te zien tussen wijken. Grootschalig gebruik voor toelating tot evenementen zou een positief effect kunnen hebben op de samenleving. Ook is tijdswinst in het aantonen of uitsluiten van een besmetting een belangrijk voordeel, bij gebruik van bepaalde (screenings)testen.

Nadelen zijn dat de testen nog niet gevalideerd zijn voor deze doelen, en dat er geen bewijs is voor effectiviteit. Daarnaast is er het risico van

schijnveiligheid (men denkt niet besmet te zijn, maar is het wel, minder compliantie aan algemene maatregelen bij negatieve testen (en daarmee negatief effect op de verspreiding), en mogelijke afname van testbereidheid.

Conditie en randvoorwaarden

(Welke testsoorten (testmix), welke testfrequentie en hertestbepalingen ziet het OMT voor zich?)

De effectiviteit van massaal testen is afhankelijk van de bereidheid van personen om mee te werken en of deze gelijk is voor personen met en zonder infectie, de mate van verspreiding, de sensitiviteit en specificiteit van de testen, het aandeel van de bevolking dat getest wordt, en de compliance van de positief geteste personen en hun contacten voor wat betreft isolatie en quarantaine. Toegankelijkheid van testen, bereik van geïnfecteerde personen, en snelheid van terugkoppeling, navolging van isolatie- en quarantainemaatregelen zijn cruciale onderdelen.

Grootschalig testen kan overwogen worden als de testcapaciteit hoog genoeg is in een regio om meer te doen dan het testen van personen met klachten en nauwe contacten, en het testen gericht op inzicht in clusters. Landen die overgingen tot massaal testen pilots hadden volgens een consultatie van het ECDC onderstaande capaciteit.

Land	Populatie	Aantal pd	Aantal / 100.000 pd
Luxemburg	0,6 miljoen	11.000	1800
UK	66,7 miljoen	165.750	250
Singapore	5,6 miljoen	40.000	700
Denemarken	5,8 miljoen	16.300	280
Duitsland	83 miljoen	82.000	99
Korea	51,6 miljoen	20.000	39
Nederland November 2020	17,3 miljoen	32.000*	185

Nederland 1 Januari 2020	17,3 miljoen	streven 140.000**	809
-----------------------------	--------------	----------------------	-----

* gebaseerd op epidemiologisch rapport RIVM week 46.

** gebaseerd op Technische briefing 17-11-2020 van Andre van der Zande; som van alle testvormen en testsituaties.

Tabel: gerapporteerde testcapaciteit van landen met grootschalige aanpak, op basis van een consultatie van ECDC van 31 juli 2020.

De voorbeelden internationaal laten een mengsel zien van grootschalig PCR-testen met beperkte of meer grootschalige pooling, thuis zelfafname en -testen, antigeensneltesten en antistoftesten. Gezien de plannings voor de XXL-teststraten die PCR-detectie aanbieden is de tijd tot resultaat waarschijnlijk te lang voor het geschetste doel, en zou het gebruik van antigeentesten en andere sneltesten zoals LAMP-PCR en ademtesten voor snelle populatiescreening met directe isolatie van geïnfecteerden en BCO met quarantaine en testen van nauwe contacten de voorkeur hebben. Voor al deze toepassingen zijn specifieke studies nodig. Hierbij is het laagdrempelig aanbieden op zoveel mogelijk plaatsen in de te testen populatie belangrijk. De landen die tot massale screening overgingen hebben geïnvesteerd in duizenden kleinschalige afname- en testlocaties. Bereidheid om naar teststraten toe te gaan kan een belemmering vormen.

Advies

Wat betreft de eerste 2 van bovengemelde 3 redenen tot testen van personen zonder klachten verwacht het OMT een toegevoegde waarde; bij de eerste toepassing is dat een toegevoegde waarde voor de COVID-19-bestrijding, bij de tweede voor het mogelijk maken van specifieke bijeenkomsten/evenementen. Beiden dienen geëvalueerd te worden qua haalbaarheid en (te verwachten) effectiviteit in pilotstudies. Met betrekking tot de derde mogelijke toepassing, het grootschalig testen om de maatschappij te heropenen zonder beperkingen, is het OMT minder optimistisch. De derde toepassing brengt grote risico's met zich mee, terwijl de toegevoegde waarde nog aangetoond moet worden. Het staken van basisregels van bestrijding zoals social distancing op grond van de uitslag van een test die een deel van de geïnfecteerden mist, kan verspreiding van het virus versnellen. Om dit effect enigszins tegen te gaan, zou bij een groot deel van de bevolking zeer frequent getest moeten worden. Daarbij moet men er rekening mee houden dat de testuitslag een momentopname is en er een gevoel van schijnveiligheid kan ontstaan na een negatieve test. Ook kan frequent testen invloed hebben op de testbereidheid.

Voor wat betreft het frequent gebruik van sneltesten met beperkte overige maatregelen is verdere vereenvoudiging van het testen nodig, bijvoorbeeld door middel van thuistesten. Dit zou in een pilot onderzocht kunnen worden.

Is een proef in twee steden nuttig om hiermee ervaring op te doen?

Het OMT acht pilots gericht op grootschalig testen om zicht te krijgen op verspreiding zinvol. Dat zou moeten gebeuren in wijken of dorpen met een hoge incidentie van infectie waar mensen niet snel bereid zijn zich te laten testen. Voorwaarden zijn dat het grootschalig testen geen grote reisbewegingen veroorzaakt, en dat het gepaard gaat met goede communicatie over de betekenis van een negatieve testuitslag van een getest persoon. Uitkomstmaten van een pilot zijn de bereidheid om mee te werken, bereidheid om isolatiemaatregelen te volgen en quarantainemaatregelen door nauwe contacten, veranderingen in naleven van de algemene maatregelen, incidentie van (ernstig verlopende) infecties (waarbij een test altijd wordt aanbevolen, onafhankelijk van de teststrategie) en procesindicatoren zoals de duur tussen testafname en uitslag.

Voor een relatief gesloten gemeenschap kan een pilot overwogen worden, gericht op frequent herhaald testen om te zien of het virus verregaand kan worden teruggedrongen met beperkte restricties voor de bevolking.

In beide settings zouden ook pilotstudies voor toegang tot specifieke gebeurtenissen gedaan kunnen worden, indien het risiconiveau voor heel Nederland is gedaald tot 'zorgelijk'.

Referenties

- Allemany et al. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.20223198v1>
- Martin Bootsma et al. Regular universal screening for SARS-CoV-2 infection may not allow reopening of society after controlling a pandemic wave
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.20233122v1>
- ECDC. Testing strategy objectives.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf
- ECDC. Population wide testing, country experiences.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-population-wide-testing-country-experiences.pdf>
- Mike Guill and Muir Gray: Mass testing for covid-19 in the UK. BMJ 2020;371
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4436>
- Gray et al. Is "no test is better than a bad test"? Impact of diagnostic uncertainty in mass testing on the spread of COVID-19.
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0240775&type=printable>
- Hellwell et al. Estimating the effectiveness of routine asymptomatic PCR testing at different frequencies for the detection of SARS-CoV-2 infections.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.24.20229948v1>

- Ed Holt. Slovakia to test all adults for SARS-CoV-2. *Lancet* Vol 396 October 31, 2020
- Igloi et al. Clinical evaluation of the Roche/SD Biosensor rapid antigen test with symptomatic, non-hospitalized patients in a municipal health service drive-through testing site.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.20234104v1>
- D. B. Larremore et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening *Sci. Adv.* 10.1126/sciadv.abd5393 (2020)
- Libin et al. Assessing the feasibility and effectiveness of household-pooled universal testing to control COVID-19 epidemics.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.03.20205765v1.full.pdf>
- Palthiel et al. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768923>