



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Ministerie van Gezondheid, Milieu en Natuur, Curaçao
Ministerie van Toerisme, Volksgezondheid en Sport, Aruba,
Ministerie van Volksgezondheid, Sociale Ontwikkeling en Arbeid,
Sint Maarten
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Nederland

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Ons kenmerk
0097/2020 LCI/JvD/at/dr

Datum 12 november 2020
Betreft Advies 4e OMT Cariben COVID-19

Geachte meneer, mevrouw,

Hierbij ontvangt u het OMT-advies opgesteld na het vierde Outbreak Management Team (OMT) Cariben van 29 oktober. Voor dit OMT waren vertegenwoordigers van de public health, de medisch microbiologische laboratoria en de ziekenhuizen uitgenodigd van de 4 landen van het Koninkrijk. Gezien de samenstelling van experts adviseert het OMT alleen vanuit een medisch-epidemiologische invalshoek.

Dit OMT is bijeengeroepen naar aanleiding van de wens van de GGD'en in de Caribische regio om over te gaan op een "mitigatie"-strategie en het verkennen van de rol van sneltesten om dit mede mogelijk te maken. Nadat de ministers het advies ontvangen hebben en kennis hebben genomen van de inhoud, is het advies voor eenieder ter inzage. De beraadslaging in het OMT en de vergaderstukken zijn vertrouwelijk.

A. Samenvatting

De COVID-19-pandemie heeft ook voor de Nederlandse overzeese Rijksdelen ernstige gevolgen gehad. Deze gevolgen zijn – zoals in zoveel landen – enerzijds het resultaat van de morbiditeit en mortaliteit door actuele infecties, en anderzijds het gevolg van economische repercussies veroorzaakt door stringente bestrijdingsmaatregelen. In tegenstelling tot de relatief grootschalige en gediversifieerde economie van continentaal Nederland is de economie van de eilanden in hoge mate afhankelijk van het toerisme en het daarmee gerelateerde internationaal reizigersverkeer. Juist deze sector werd de afgelopen maanden zwaar geraakt doordat de cruise-industrie als gevolg van uitbraken op diverse schepen tot een vrijwel algehele stilstand is gekomen. Ook het reizigersverkeer middels vliegverbindingen is geconfronteerd met ernstige restricties.

Om de risico's op (her)introduktie waar mogelijk te verkleinen worden momenteel PCR-testen ingezet voor screening van reizigers. Deze zijn relatief duur en er zijn operationele problemen omdat het minstens enkele

uren duurt om de resultaten te genereren. Daarom is het voor het openbaar bestuur van de eilanden een belangrijke vraag of – en onder welke voorwaarden – er alternatieve en innovatieve testen zouden kunnen worden ingezet ten behoeve van de lokale infectieziektebestrijding en in de regulering van het reizigersverkeer.

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr

Er is op de eilanden afgelopen maanden veel discussie over de inzet van antigeentesten. Ook in Nederland wordt deze discussie gevoerd. Tevens zijn een ademtest en een vereenvoudigde moleculaire testtechniek (RT-LAMB, TNO) gereed voor introductie in de praktische bestrijding.

Doelstellingen OMT:

Het OMT Carib geeft advies over de mogelijke inzet van alternatieve en innovatieve testmethodieken t.b.v. de infectieziektebestrijding en het (internationaal) reizigersverkeer.

Vragen die hierbij beantwoord worden:

- Welke alternatieve en innovatieve testmethoden zijn er momenteel beschikbaar? Hoe gevoelig en specifiek zijn deze testen?
- Wat is de mogelijke meerwaarde van deze testen in de lokale infectieziektebestrijding en regulering van het reizigersverkeer?
- Welke kanttekeningen zijn er te plaatsen bij (het gebruik van) deze testen? Wat is het risico van het missen van besmette personen?

B. Huidige situatie**Epidemiologische situatie – Cariben**

Alle vier de landen hebben de afgelopen periode te maken gehad met een uitbraak onder de lokale bevolking die nog niet geheel onder controle is gebracht. Dit heeft ook geleid tot een forse belasting van de bestrijdingscapaciteit. Door strenge maatregelen te nemen lijkt het aantal nieuwe besmettingen de afgelopen weken langzaam weer te dalen.

Eind juni kreeg Aruba te maken met een grote uitbraak onder de lokale bevolking. Was het initieel vooral onder de jongeren, na een aantal weken verspreidde het virus zich ook onder de oudere bevolkingsgroepen, uiteindelijk leidend tot hoge aantallen ziekenhuis- en IC-opnames.

Aruba heeft al vanaf het begin een goede laboratoriuminfrastructuur opgebouwd, waar grote aantallen PCR-tests relatief snel kunnen worden verwerkt. Desondanks was de proportie positieve testen (positivity rate) hoog. Door uiteindelijk stringente maatregelen, handhaving en investeringen in het bron- en contactonderzoek is er de afgelopen weken een forse daling van het aantal casussen en de positivity rate ingezet.

Curaçao kent sinds medio augustus een COVID-19-uitbraak op het eiland. Hoewel het aantal positieve casussen aanzienlijk is, is de druk op de curatieve zorg (nog) beperkt. Ook Curaçao test intensief. Ondanks de extra maatregelen die Curaçao heeft geïmplementeerd, heeft de ingezette daling van het aantal positieve casussen per dag nog niet doorgezet en lijkt een volledige controle van de epidemie nog niet in beeld.

Ook de epidemie op Sint Maarten is aan het afnemen. Door beperkte testfaciliteiten op het eiland was de positiviteitsrate voor een langere periode hoog. Recent is de moleculaire testcapaciteit uitgebreid en is een aantal praktische problemen opgelost, waarmee er ook voor de lokale public health voldoende testen beschikbaar zijn. Momenteel wordt er geïnvesteerd in een open PCR-platform dat grootschaliger testen – ook in het kader van het reizigersverkeer – mogelijk moet maken. Diversificatie van verschillende aanbieders is van belang omdat dat het eiland minder afhankelijk maakt van (tijdelijke) tekorten aan testmaterialen.

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr

Bonaire kende – in de maand september - een korte maar hevige uitbraak. Door snel strenge maatregelen te nemen en de grenzen met Curaçao en met Nederland te sluiten, zijn er sinds begin oktober geen nieuwe besmettingen meer aangetroffen.

De testcapaciteit op Bonaire is beperkt, maar het eiland kan voorlopig terugvallen op de faciliteiten van Curaçao.

Epidemiologische situatie – Nederland en de EU

De epidemiologische situatie in Nederland en een groot aantal landen in de EU is momenteel zorgwekkend. De incidentie stijgt in veel landen fors. In Nederland lijkt zich een stabilisatie en voorzichtige daling af te tekenen. Er worden momenteel zware maatregelen – soms zelfs leidend tot een bijna complete lockdown – genomen. Naar verwachting gaat dit in de loop van de komende maanden leiden tot een daling van de incidentie, hoewel de invloed van het koude winterweer op de epidemiologie nog grotendeels onbekend terrein is. De incidentie is in veel Europese landen momenteel aanzienlijk hoger dan in de Caribische delen van het Koninkrijk, waarmee reizigers uit deze regio, inclusief Nederland, zonder mitigerende maatregelen een hoger risico representeren dan willekeurige contacten in de lokale bevolking.

Van containment naar mitigatie

In het begin van de COVID-19-pandemie hebben de eilanden strenge maatregelen genomen met als doel containment van het virus, waardoor lokale transmissie op de eilanden vrij effectief kon worden tegengehouden. Om dit te kunnen realiseren hebben de lokale overheden de bestrijding en de curatieve zorg flink moeten opschalen. Met het heropenen van de grenzen voor toerisme afgelopen zomer heeft er echter opnieuw introductie van SARS-CoV-2 plaatsgevonden. Op de meeste eilanden heeft dit geleid tot transmissie onder de lokale bevolking met als gevolg dat er flinke epidemieën zijn ontstaan.

Door de verwachte duur van deze pandemie, en de grote afhankelijkheid wat betreft financiële positie van het toerisme, is er voor de lokale overheden een serieus gevoelde noodzaak om voor toerisme open te blijven en (weer) economische activiteiten toe te staan. Dit betekent dat de (ei)landen accepteren, dat SARS-CoV-2 voorlopig niet meer uit te bannen is en dat de verschillende (ei)landen derhalve de komende jaren te maken zullen krijgen met terugkerende uitbraken. Om deze uitbraken snel te identificeren en te bestrijden is het noodzakelijk om voor langere tijd een robuuste test- en bestrijdingscapaciteit in stand te houden. Ook

de compliance met betrekking tot de door de overheid gegeven adviezen voor isolatie en quarantaine is essentieel voor succes van deze aanpak. Speciale aandacht daarbij moet worden gevraagd voor het bevolkingsdeel met een tijdelijk arbeidscontract dat zonder werk niet in het levensonderhoud kan voorzien en dat daarom terughoudend zal zijn om zich bij klachten te laten testen.

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr

Bovenal moet het openbare bestuur aandacht hebben voor het creëren van een stevig bewustzijn bij de bevolking dat het instellen en handhaven van de algemene maatregelen – zoals afstand houden, het gebruik van mondkapjes en hand-/hoesthygiëne – voor een langere periode gecontinueerd zal moeten worden. Dit impliceert ook dat er beperkingen blijven bestaan bij het toestaan van toeristische activiteiten en dat risicovolle situaties – zoals onder meer grote feesten en het bezoeken van nachtclubs/casino's – voor de komende maanden ontmoedigd of verboden zullen moeten worden.

Saba en Sint Eustatius houden vooralsnog wel vast aan een containment strategie.

C. Diagnostische testen

Het testen van reizigers vlak voor en/of na de reis kan het risico op introductie van besmettelijke personen in zekere mate verminderen. Hiervoor zijn verschillende testmodaliteiten beschikbaar die hieronder kort worden toegelicht. Moleculaire testen worden voor dit doeleinde momenteel reeds toegepast. Hiermee is met name op Aruba, Curaçao en Sint Maarten (met kleinere aantallen) reeds ruime ervaring opgebouwd.

Moleculaire testen

Deze testen zijn vrij snel na de karakterisering van het virus voor verschillende technische platforms beschikbaar gekomen en kunnen momenteel grootschalig worden ingezet met aanvaardbare kosten en doorlooptijden. Deze technieken vereisen een goede technische en hoogopgeleide personele infrastructuur. Ook voor kleinschaliger set-ups, zoals Saba en Statia, is apparatuur beschikbaar die met beperkte infrastructuur en personele mogelijkheden betrouwbare resultaten kunnen genereren, zij het dat de operationele capaciteit over het algemeen beperkt is. Door de wereldwijde problematiek en de grote vraag naar diagnostische materialen kan de beschikbaarheid problematisch zijn, maar deze problemen lijken momenteel beperkt. Zowel qua sensitiviteit als wat betreft de specificiteit vertegenwoordigen deze testen momenteel de gouden standaard.

Antigeentesten

Snelle antigeentesten zijn wegwerpcassettes, waarbij in een monster aanwezige viruseiwitten (antigen) worden gevangen door specifieke antilichamen die ofwel colloïdaal goud- of fluorescent-gelabeld zijn. Deze testen geven doorgaans 15-30 minuten na aanbrenge van het monster het resultaat. De monsters die hiervoor gebruikt worden, zijn luchtweguitstrijken, zoals ook gebruikelijk bij de reguliere RT-PCR-testen. Deze testen worden momenteel in hoog tempo door veel verschillende

aanbieders op de markt gebracht, waarbij er mogelijk grote kwaliteitsverschillen bestaan. Ze zijn minder gevoelig dan de moleculaire testen, maar kennen vaak wel een goede specificiteit. Validatie heeft tot dusverre meestal plaats gevonden in hoog-prevalente populaties van mensen met (ernstige) klachten. Daarmee zijn ze niet op voorhand geschikt voor screeningsdoeleinden in de algemene populatie; hiervoor zou een apart validatietraject moeten worden ingezet. Het belang van validatiestudies wordt benadrukt door recente observaties bij het gebruik van antigeensneltesten in de Verenigde Staten. In Nederland zijn momenteel 5 testen gevalideerd en positief beoordeeld door het OMT in diverse hoge prevalentie-settings waaronder teststraten. De sensitiviteit varieert tussen 73 en 94% bij een specificiteit van >99,5%.

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr

De RT-LAMP (reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification)

Dit is een alternatieve moleculaire testmethodiek die een minder hoogwaardige infrastructuur behoeft dan de PCR-test. De doorlooptijd van deze test is ongeveer 1 uur. Omdat bij RT-LAMP-gebaseerde testen grote hoeveelheden monsters tegelijkertijd kunnen worden getest in een relatief korte tijd met een beperkte personele belasting (high-throughput), kunnen in theorie >1000 testen per dag per apparaat worden verwerkt. Eén van de op dit principe gebaseerde testen (ontwikkeld door TNO in samenwerking met het RIVM) is recent gevalideerd bij het streeklaboratorium van Amsterdam. Indien ingezet met een RNA-extractiestap is de sensitiviteit ongeveer 95% in vergelijking met PCR bij een specificiteit van >99%. Bij achterwege laten van de RNA-extractie is de sensitiviteit aanzienlijk lager. Wel is het raadzaam om in samenwerking met Nederlandse partners de controle op kruisreactiviteit met seizoenscoronavirussen uit te breiden, en mogelijke effecten van mutaties in SARS-CoV-2 te blijven monitoren. Indien de LAMP wordt ingezet in grootschaliger testsituaties wijst het OMT wel op de noodzaak van een implementatieplan, waarin de benodigde laboratoriumruimte, biologische veiligheid, apparatuur, en administratieve infrastructuur worden uitgewerkt. Of en hoe deze test inzetbaar is bij het screenen in laag-prevalente populaties – zoals gezonde toeristen – is in de Nederlandse situatie nog niet onderzocht.

eNose

Daarnaast zijn er testen ontwikkeld die niet direct de aanwezigheid van het virus vaststellen, maar wel detectie van COVID-19-patiënten kunnen ondersteunen: eNose (Breathomix in Leiden) is een draagbaar apparaat dat binnen enkele minuten uitgedemde lucht kan analyseren op virusinfectie-gecorrleerde moleculen. Deze technologie kan geen SARS-CoV-2-infectie vaststellen, maar wel in een groot deel van de geteste populatie (70-85% in teststraten) SARS-CoV-2-infectie uitsluiten. De test kan nuttig zijn om mensen voor te selecteren (triage) om zo de druk op de PCR-testcapaciteit te verminderen. Een eNose-apparaat zou theoretisch enkele honderden samples per dag kunnen analyseren. De werkelijke operationele testcapaciteit per dag zal afhankelijk zijn van beschikbaarheid van personeel en apparatuur.

Samenvattend: de rol en waarde van de verschillende testen

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr

Antigeensneltesten zijn goed inzetbaar voor gebruik bij bron- en contactonderzoek, klinische diagnostiek en in teststraten voor mensen met relatief milde kliniek. Ze geven een snelle uitslag voor klinische beslissingen en zijn voor dit gebruik ook financieel veelal aantrekkelijk in vergelijking met een PCR. Voor bepaalde groepen moet een negatieve antigeen sneltest bevestigd worden met PCR; groepen 1 t/m 4 zoals gedefinieerd door OMT:

1. ernstig zieke personen met klachten passend bij COVID-19, zowel in klinische als thuissetting;
2. personen met (milde) klachten uit risicogroepen (ouderen, mensen met onderliggend lijden, kwetsbare personen):
3. personen met klachten werkzaam of in direct contact met personen met verhoogd risico op ernstig beloop (zorgmedewerkers en mantelzorgers):
4. personen met klachten met een non-COVID-19-opname indicatie voor een zorginstelling.

In laag-prevalente populaties waarvoor deze testen vooralsnog niet zijn gevalideerd zouden positieve bevindingen middels PCR moeten worden bevestigd.

Hoewel hiertegen reserves bestaan, zouden antigeensneltesten kunnen worden ingezet voor screening in een laag-prevalente populatie zoals reizigers, maar hiervoor moet dan eerst een validatietraject worden gerealiseerd. Het heeft voor deze grootschalige inzet waarschijnlijk de voorkeur om hiervoor machinaal afleesbare testsets te gebruiken i.v.m. de reproduceerbaarheid en administratieve verwerking. Van belang voor de inzet van deze tests is ook om hierbij niet alleen de inkoopprijs in de overweging mee te nemen maar ook de aanzienlijke personele belasting met gerelateerde kosten. In grootschalige set-ups zoals vliegvelden kan de praktische verwerking problematisch zijn; de voordelen van een snelle uitslag kunnen niet worden verwezenlijkt terwijl de kosten in vergelijking met een moleculaire test elkaar niet veel hoeven te ontlopen. Dit moet per specifieke situatie worden afgewogen.

RT-LAMP gerelateerde testen paren een iets lagere sensitiviteit in vergelijking met een klassieke PCR aan een goede specificiteit met mogelijk lagere operationele kosten bij een geschiktheid om ze in high-throughput situaties in te zetten. De personele belasting zal zowel kwalitatief als kwantitatief vergelijkbaar zijn met een klassieke PCR. Deze test moet nog wel worden gevalideerd in laag-prevalente populaties.

De specifieke ademtesten zoals de eNose zouden mogelijk op termijn kunnen worden ingezet als triagemiddel ten behoeve van snelheid en kostenreductie in high-throughput situaties zoals grootschalige screening. Ook voor deze test is een gedegen validatietraject in laag-prevalente populaties een voorwaarde voor verdere inzet.

D. Advies

- Het OMT adviseert antigeentesten vooralsnog alleen te gebruiken in een uitbraak-setting en om deze testen vooralsnog niet in te zetten voor screening. De snelle antigeentesten zijn relatief specifiek maar minder sensitief dan moleculaire technieken. In laag-prevalente populaties hebben zij een hoge negatief-voorspellende waarde en zijn ze geschikt om een infectie uit te sluiten. Ze hebben in dergelijke populaties echter een lage positief-voorspellende waarde, wat als consequentie heeft dat een positieve uitslag middels PCR zou moeten worden bevestigd. Dit zal in veel gevallen leiden tot alsnog uitsluiten van de infectie. Aangezien voor antigeensneltesten hogere virale loads nodig zijn, is het van belang te weten wanneer tijdens het infectieproces de materialen zijn afgenomen voor een juiste interpretatie. Omdat de virale load het hoogst is rond de start van de klachten zal de antigeensneltest op dat moment het meest betrouwbaar zijn.

Antigeentesten zijn (nog) niet gevalideerd in laag-prevalente populaties en zijn daarmee momenteel niet geschikt voor screeningsdoeleinden van toeristen op vliegvelden en in havens. Het OMT adviseert daarom om, indien vanwege operationele redenen toch overwogen wordt deze testen in te zetten, deze testen eerst te valideren in laag-prevalente testpopulaties.

Het OMT adviseert om in geval van grootschalige toepassing te overwegen om gebruik te maken van machinaal afleesbare antigeentesten vanwege de grotere objectiviteit van het resultaat en de mogelijkheid dit resultaat direct in te voeren in een geautomatiseerd systeem.

RT-LAMP gebaseerde testen zijn, evenals overige moleculaire technieken, specifiek en sensitief. Vanwege hun korte doorlooptijd lijken deze testen geschikt om ingezet te kunnen worden voor screeningsdoeleinden op vliegvelden als goedkoper en sneller alternatief voor de klassieke PCR. Het OMT adviseert de ontwikkelingen in deze actief te volgen en indien mogelijk te zijner tijd een validatie- en implementatietraject voor deze toepassing te starten.

Omdat de op analyse van uitademingslucht gebaseerde aspecifieke testen mogelijk als triage-instrument kunnen worden ingezet en op deze wijze kunnen leiden tot aanzienlijke kostenbesparingen bij grootschalige screening adviseert het OMT deze ontwikkelingen nauwkeurig te volgen maar nog niet in te zetten in een operationeel traject.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb

Datum

12 november 2020

Ons kenmerk

0097/2020 LCI/JvD/at/dr