

RECONSTRUCTIE

ADEM IN ADEM UIT:

OPKOMST, TENONDERGANG VAN DE BLAATEST TEGEN CORONA



Minister Hugo de Jonge doet de SpiroNose-blaastest eind januari in een Amsterdamse teststraat. (foto: Joris van Gennip)

Door Willem Feenstra en Maarten Keulemans - 15 juli 2021 gepubliceerd in VOLKSKRANT

Een wondermiddel om de maatschappij weer van het slot te halen, zo werd de blaastest SpiroNose van het Leidse bedrijf Breathomix begin dit jaar binnengehaald. Nu, een halfjaar en miljoenen euro's later, blijkt de test er zo vaak naast te zitten dat de GGD's er vanaf willen. Wat ging er mis met de ademtest tegen corona?

1

Daar staat de minister dan, in een teststraat in Amsterdam. Een witte knijper op de neus, en voor zich een soort flacon met een mondstuk eraan. 'Deze blaastest is hartstikke easy om te doen', aldus Hugo de Jonge in een promotiefilmpje dat nog steeds online staat. 'En je hebt supersnel de uitslag natuurlijk.'

Niets meer of minder dan een revolutie in het testlandschap, kondigt De Jonge een dag later, op 4 februari 2021, in de Tweede Kamer aan. Bezoekers van de GGD-teststraten zullen binnenkort meteen na binnenkomst in een apparaat blazen, de zogenoemde SpiroNose. Bij 70 procent van hen zal meteen duidelijk worden dat zij het coronavirus niet hebben. Zij kunnen naar huis. De overige dertig procent moet alsnog een 'ouderwetse' PCR-test doen.

'Dit is een prachtige Nederlandse innovatie, waar heel de wereld jaloers op is', houdt De Jonge de Kamer voor.

Inderdaad biedt de SpiroNose voor iedereen uitkomst. De GGD's en de labs worden ontlast doordat men veel minder dure PCR-testen hoeft af te nemen. De drempel voor een bezoek aan de teststraat wordt lager, omdat de meeste mensen alleen maar even hoeven te blazen, in plaats van het ritueel met de wattenstaaf diep in de neus. En de uitslag is ook nog eens vrijwel meteen bekend, waardoor mensen hun leven minder lang op de pauzestand hoeven te zetten.

In het Kamerdebat is De Jonge opgetogen. Het grootste obstakel is nog het 'heel erg groot opschalen', zegt hij. Desondanks zijn er al 400 apparaten klaar voor gebruik in de teststraten en komen er binnenkort nog eens 1.800 'uit de productiestraat rollen', aldus De Jonge. 'We willen die ook inzetten voor het toegangstesten in bijvoorbeeld de evenementensector.'

Het bedrijf achter de test, de start-up Breathomix uit Leiden, krijgt van de minister in het debat nog een extra pluim. 'Het is echt een enorm mooie prestatie van dat bedrijf', zegt hij. 'Breathomix, dat is echt een heel mooi bedrijf.'

2

Terug naar 2020. Als de eerste golf begint af te nemen wordt het devies: testen, testen, testen. De GGD's moeten nieuwe virusbrandhaardjes immers snel op het spoor kunnen komen. En laagdrempelige teststraten zijn daarvoor de sleutel.

De gouden standaard is de PCR-test, waarbij men een wattenstaafje slijmvlies afneemt en in het laboratorium daarin op zoek gaat naar de genetische vingerafdruk van het virus. Maar omdat de hele wereld die test wil, ontstaan er al snel tekorten aan de benodigde spullen. Bovendien is de test duur en kost de uitslag tijd. Veel mensen wachten die niet af en gaan in de tussentijd naar buiten, waardoor het virus zich verder verspreidt.

Het goede nieuws komt uit Leiden, waar een aantal jonge wetenschappers twee jaar geleden de start-up Breathomix is begonnen. Met hun bedrijfje ontwikkelden ze een blaastest bedoeld om aandoeningen als astma, COPD en kanker op te sporen, voortbordurend op onderzoek van Amsterdam UMC. En nu, maken ze in oktober 2020 bekend, werkt hun vinding ook voor covid-19.

Samen met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), het Rotterdamse Franciscus Gasthuis en Vlietland en de GGD Amsterdam doet Breathomix een proef in de teststraat. Van de ruim 1.800 mensen die blazen, hadden er 1.350 eigenlijk al direct naar huis gekund, blijkt uit de resultaten. Zij hadden volgens het apparaat zo goed als zeker geen covid.

‘De resultaten zijn geweldig’, zegt oprichter Rianne de Vries van Breathomix tegen *de Volkskrant*. ‘Het apparaat doet precies wat we hoopten, namelijk met een hoge nauwkeurigheid tegen de meeste mensen zeggen: jij hebt het in elk geval niet.’

Het ministerie van Volksgezondheid is meteen geïnteresseerd. De voorgaande maanden gaf men honderden miljoenen euro's uit aan de bestrijding van het virus, vaak aan buitenlandse farmaceuten. Nu er een Nederlands bedrijf is met een doorbraak, is het enthousiasme groot.

Op woensdag 4 november spreekt minister De Jonge in de Tweede Kamer voor het eerst over de blaastest, die hij ‘misschien wel net zo interessant’ vindt als de antigeentesten, de ‘zwangerschapstests’ voor corona die dan nog in ontwikkeling zijn. Dat er nog geen uitgebreid, onafhankelijk onderzoek is geweest naar de werkzaamheid van de ademtest, is geen probleem. In deze crisis is er geen tijd om daarop te wachten, vindt het ministerie.

En omdat Breathomix een start-up is, is het geld van het ministerie VWS ook hard nodig voor de verdere ontwikkeling en productie van de ademtest.

Intussen wordt het apparaat verder getest in een van de andere teststraten in Amsterdam. In totaal 1.948 bezoekers met symptomen blazen in het toestel, gevolgd door nog eens 754 proefpersonen die misschien zijn geïnfecteerd, maar nog geen symptomen hebben. Opnieuw zijn de resultaten klinkend. Bij de ongeveer 1.800 mensen die de test direct vrijpleit, zitten slechts twee echte dragers van het virus.

Begin januari worden de resultaten voorgelegd aan het Outbreak Management Team (OMT). De boodschap van Breathomix, de GGD Amsterdam en het LUMC: de test werkt geweldig, dit kan een gamechanger zijn in het testlandschap.

Maar sommige wetenschappers ontvangen de resultaten met opgetrokken wenkbrauwen. Een ademtest, met zulke resultaten? Al zo'n kwarteeuw wordt de test onderzocht, voor allerlei toepassingen. En nog nooit waren de resultaten zo afgetekend. 'Het was erg opmerkelijk', zegt Patrick Bossuyt (Amsterdam UMC), hoogleraar en voorzitter van het 'expertteam ademtesten' van het ministerie.

'Mij bekreep het gevoel: die data zijn zo mooi, dat kan haast niet', bekent hoogleraar en klinisch chemicus Ron Kusters (Universiteit Twente), die met zes ziekenhuizen een vergelijkbare ademtest van een andere fabrikant onderzoekt. 'Er ontstond een sfeer van: we gaan straks met een blaastestje iedereen binnenlaten. Het werd allemaal toch wat snel en opportunistisch naar buiten gebracht.'

Misschien zit er een addertje onder het gras, opperen diverse critici. De ademtest werd immers getoetst op een moment toen er weinig besmettingen waren. Dat kan de kans op toevallig succes kan vergroten. En details over de manier waarop men proefpersonen vergaarde of gegevens invoerde, zijn niet beschikbaar.

De weerstand komt deels voort uit het ongemakkelijk hoge wichelroede-gehalte van de ademtest. Anders dan de blaastest in het verkeer, die uitgewasemde alcoholmoleculen oppikt, weet niemand wát de neus precies meet of telt. De test werkt met zeven sensoren, die subtiele moleculaire signaaltjes oppikken uit de lucht, waarna kunstmatig intelligente software uit het signalen-orkest afleiden wat het patroon is van 'corona-adem', en wat niet. 'Het is toch een beetje een black box wat je precies meet', zegt hoogleraar experimentele chirurgie Nicole Bouvy (Maastricht UMC), expert op het gebied van elektronische neuzen.

Dat maakt het vertrouwen er niet groter op. 'Het kan best kloppen wat ze hebben gevonden. Maar door de vage en soms ontbrekende informatie is dat lastig te beoordelen', zegt Mariska Leeftang (Amsterdam UMC), die aan een grote academische evaluatie werkt van medische snuffeltechnieken, 'Eigenlijk zou je dat apparaat het liefste aan een heel andere onderzoeker geven, en die het apparaat laten valideren in een compleet andere groep mensen.'

Ook in het OMT is er verbazing over de geweldige uitslagen, bevestigt OMT-lid Jan Kluytmans. 'Dat kwam mede doordat niet duidelijk was wat de test precies aantoonde.' Een paar andere OMT-leden eisen zelfs meer inzicht in de onderzoeksdata, en dringen aan op nader, onafhankelijk onderzoek. Maar het wetenschapsorgaan, onder grote politieke en maatschappelijke druk omdat het de crisis veel te academisch zou benaderen, gaat om. In het 95ste OMT-advies, uitgebracht op 11 januari, is er van twijfel weinig te merken.

'Het OMT heeft de testresultaten van de ademtest besproken en komt tot de conclusie dat deze met name een goede sensitiviteit heeft waardoor ze ingezet kan worden als eerste screeningsmethode. Een negatief ademtestresultaat is in 98% van de gevallen ook werkelijk congruent met een negatief testresultaat van de PCR.'

Met dat goedkeuringsstempel van het OMT wordt de SpiroNose officieel onderdeel van het testbeleid. Zeker als ook de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) een paar weken later 'het advies van het OMT volgt' en een voorwaardelijke ontheffing voor de ademtest verleent.

Opmerkelijk is wel dat de inspectie in zijn eigen ontheffingsbrief constateert 'dat de risico's nog niet volledig in kaart zijn gebracht'. Ook ontbreekt een bruikbaarheidsstudie, 'zodat nog onvoldoende kan worden aangetoond of de beoogde gebruiker de ademtest op een adequate en veilige wijze kan gebruiken'.

Hoe dan ook, de GGD Amsterdam, dat de ademtest eerder valideerde, krijgt de primeur: voor het eerst kunnen mensen na een negatieve ademtestuitslag direct naar huis. Op de website omschrijft de GGD het als 'een mooie stap om het testen op het coronavirus nog laagdrempeliger te maken'.

Het is in die sfeer dat De Jonge zich met de blaastest laat fotograferen. ‘Een geweldige innovatie die nieuw perspectief biedt’, straalt de minister. ‘Binnenkort wordt de ademtest stap voor stap ingezet in heel Nederland.’

4

Hoogleraar sport en recht Marjan Olfers is begin februari een van de mensen die zich met klachten meldt bij de teststraat in Amsterdam-Noord. Ze is zich steeds benauwder gaan voelen en vermoedt dat ze corona heeft. Bij binnenkomst nodigt een GGD-medewerker haar uit voor de blaastest.

‘Ik was verbaasd’, zegt Olfers nu. ‘Ik zei dat ik voor de PCR-test kwam. Maar die medewerker was heel duidelijk: eerst de blaastest. Is die betrouwbaar? vroeg ik. Ja, zei ze, behalve als u alcohol heeft gedronken. Nou, dat had ik al weken niet.’

Als Olfers even later een paar keer heeft geblazen, leest een GGD-medewerker de uitslag voor vanaf een scherm. Tot haar opluchting test ze negatief. ‘Ik ben toen naar huis gegaan. Omdat ik geen corona bleek te hebben, dachten mijn behandelaren dat de klachten voortkwamen uit een longontsteking. Daar kreeg ik vervolgens medicijnen voor.’

Omdat het met de dag slechter gaat met Olfers, wordt ze vier dagen later per ambulance naar het BovenIJ-ziekenhuis gebracht. Bij aankomst vertelt ze dat ze geen corona heeft, dat wees de test bij de GGD uit. ‘Toen vroegen ze me: was dat toevallig een ademtest? Want we hebben al meer mensen gehad die op die manier negatief getest zijn terwijl ze toch corona hadden.’

Dat blijkt ook bij Olfers het geval. De GGD legt de ademtest stil, start een onderzoek en komt na vijf dagen met een verklaring, samen met Breathomix. Niet het apparaat zat ernaast, GGD-medewerkers hebben enkele testresultaten verkeerd ingevoerd in het eigen GGD-systeem. Spoedig zal de ademtest weer in gebruik worden genomen, kondigt de GGD aan.

Maar van de beloofde snelle uitrol over het land wil het maar niet komen. In een brief aan het ministerie zegt Breathomix die uitrol zelfs tijdelijk te willen staken. ‘We merkten dat we er samen met de GGD nog niet klaar voor waren’, zegt de Vries destijds, in antwoord op vragen van deze krant. ‘De ademtest is een

gevoelige test, de omgeving moet erop ingericht zijn. Je kunt de test niet blootstellen aan grote temperatuurschommelingen of uitlaatgassen, en nog niet alle teststraten lijken daarop voorbereid.'

Ondertussen houden het ministerie van Volksgezondheid en de koepelorganisatie GGD GHOR onverminderd vaart. Zij twijfelen niet en willen dat alle GGD's zich voorbereiden op de komst van honderden ademtestapparaten. In april worden er alvast 21 verdeeld over de teststraten in het land. Intern wordt het richting de GGD's gepresenteerd als een unieke kans om vast ervaring met de apparatuur op te doen, die straks in veel teststraten komt te staan. Maar na de problemen in Amsterdam zijn veel gezondheidsdiensten sceptisch.

'Je kijkt al snel naar heel andere dingen dan de afbraakproducten van een covid-infectie alleen', zegt hoogleraar Bouvy. Wat iemand eet en drinkt, maar ook zaken als de omgevingslucht, genetische factoren of andere aandoeningen, kunnen dan de uitkomst beïnvloeden. 'We kwamen er bijvoorbeeld achter dat het uitmaakt of iemand op de fiets naar de testlocatie is gekomen', zegt Bouvy. 'Dat loopt dwars door de adempatronen heen.'

Dat merkt de organisatie van het Songfestival in Rotterdam ook. Die zet de ademtest, op verzoek van het ministerie, vanaf de allereerste voorbereidingen in april ingezet voor medewerkers, vrijwilligers en later ook artiesten. Iedere dag moeten zij, voordat ze voet zetten in evenementenhal Ahoy, een blaastest doen. Dat gaat 51 dagen zo door.

'Het idee van zo'n snelle test die meteen uitslag geeft sprak ons aan', zegt uitvoerend producent van het Songfestival Sietse Bakker nu. 'Het betekent dat mensen die aan het werk gaan niet een kwartier tot half uur hoeven te wachten op de uitslag van een antigeentest. En daarnaast vonden we het mooi om zo'n Nederlandse innovatie juist in te zetten bij het Songfestival.'

Omdat de test gevoelig is voor alcohol, moeten mensen eerst een aantal vragen beantwoorden bij een loket. Hebben ze de afgelopen acht uur alcohol gedronken? Hebben ze parfum op? Hebben ze hun mond gespoeld met mondwater? 'Zelfs de ontsmettingsmiddelen voor je handen die in de teststraat stonden waren zonder alcohol', zegt Bakker.

Tijdens de meeste dagen werkt de SpiroNose, voor zover Bakker het kan beoordelen, naar behoren, en krijgt 70 procent van de blazers een negatieve uitslag. 'Maar er waren ook dagen bij waarop die test totaal niet functioneerde', zegt hij. 'Dan kreeg twintig procent van de mensen een negatieve uitslag en moest de rest alsnog een andere test doen.' Voor zover hij weet kreeg niemand ten onrechte een negatieve uitslag.

Wat Bakker wel opvalt, is dat sommige mensen gedurende de 51 dagen bijna altijd door de test komen, en andere bijna nooit. Bakker: 'Een van mijn collega's, die zich altijd keurig aan de voorschriften van de test hield, zei op een gegeven moment: ik doe wel meteen zo'n antigeentest, want dit heeft geen zin, ik kom er toch niet door.'

In juni krijgen de GGD's een presentatie over de ademtest. Er zijn er inmiddels zeshonderd beschikbaar. De koepel verordoneert de GGD's min of meer om per regio een bepaald aantal apparaten in gebruik te nemen. Tegenstribbelen wordt niet op prijs gesteld.

5

Maar terwijl het ministerie van Volksgezondheid en koepelorganisatie GGD GHOR naar de buitenwereld blijven communiceren dat de ademtest eraan komt, loopt het achter de schermen opnieuw spaak. Op drie testlocaties waar expertteams de ademtest valideren, vallen de resultaten enorm tegen. Dat blijkt onder meer uit documenten in handen van de Volkskrant en gesprekken met betrokkenen.

De resultaten wijken zelfs zo sterk af van het eerdere onderzoek naar de betrouwbaarheid van het apparaat, dat mensen rond het onderzoek spreken van 'onverklaarbare verschillen' en 'een onbruikbare test'. Een betrokkene, die alleen wil spreken op voorwaarde van anonimiteit, zegt 'nooit eerder zo'n groot verschil te hebben gezien' tussen een eerste en een tweede evaluatie.

Het roept de vraag op of de aanvankelijke evaluatie, waarbij behalve het LUMC ook het bedrijf Breathomix nauw betrokken was, wel op de goede manier is uitgevoerd. Was er misschien sprake van een menselijke fout? Zagen de onderzoekers iets over het hoofd? Of hebben de onderzoekers zich het hoofd op hol laten brengen, door haast, overmoed en het lonkende commerciële succes? Gerommeld met de data is er in elk geval niet, bezweert onderzoeksleider Geert Groeneveld (LUMC). 'Op geen enkele manier. Daar sta ik voor in.'

Het gebeurt vaker dat een test in de praktijk minder goed werkt dan in de onderzoeken ernaar. Door 'de populatie, de setting, de omgevingslucht, de manier waarop je het apparaat neerzet', zegt emeritus hoogleraar klinische fysiologie Peter Sterk (Amsterdam UMC), uit wiens onderzoek Breathomix voortkomt. 'Dat ding is heel gevoelig, dat is ook ons nadeel natuurlijk. En dit is de eerste keer dat we dit systeem, dat eigenlijk is ontwikkeld voor herkenning van astma, copd of longkanker in het ziekenhuis, op zo'n grote schaal inzetten op heel andere locaties. Dan kom je nieuwe dingen tegen.'

'De basisprincipes kunnen goed zijn. Maar de vraag is altijd wat ervan overeind blijft als je het extrapoleert naar de praktijk', zegt ook viroloog en OMT-lid Marion Koopmans. 'De les die je hieruit kan trekken: is het wel slim om zo'n heel nieuwe techniek middenin een pandemie in grote haast uit te rollen?'

Misschien zit er diep verstopt in het onderzoek wel een subtiele technische fout, denken anderen. Zo wijst diagnostiekexpert Leeftang erop dat de test leunt op uiteindelijk maar een handjevol signalen van de detector, en weinig proefpersonen met corona bovendien. Dat is een fundament waarop gemakkelijk hele luchtkastelen van toevalstreffers kunnen ontstaan.

'Ik ben wel een beetje cynisch geworden over deze techniek', bekent Leeftang. 'Deze blaastests worden altijd voorgesteld als mooi en innovatief en geweldig. Maar of het ook werkt op een andere plek, is altijd maar weer de vraag.'

Anderen denken dat Breathomix zijn hand heeft overspeeld. 'Ze waren duidelijk bezig met lobbyen bij VWS', zegt Kusters. 'Ik had er wel eens moeite mee hoe florissant dit naar buiten werd gebracht. Het had al snel zo'n sfeer van: we gaan straks met zo'n blaastest de maatschappij weer openen. VWS was voortdurend op zoek naar oplossingen. Alles moest snel, snel, snel.'

6

Daar staan ze dan, honderden witte ademapparaten, goedgekeurd door VWS maar ongebruikt, ergens in de opslag. In totaal 115 van de 1.700 al geproduceerde apparaten zijn in gebruik, in drie teststraten, maar ook bij bedrijven en toegangstesten. Naar verwachting nog deze week zal het ministerie het project te grave te dragen. De verleidelijke droom dat corona zich laat vangen in een hoogtechnologisch flesje, blijkt in de praktijk toch wat hoog gegrepen.

Bij bedrijven en voor toegangstesten is de test 'zeer succesvol gebleken', stelt Breathomix zelf, in antwoord op vragen van de krant. Maar of de neus nog is te redden voor de teststraat, geloven maar weinig wetenschappers. 'Voor covid denk ik van niet', zegt Bouvy. 'Ik denk dat we zeker nog een jaar of twee, drie nodig hebben om deze techniek voor zoiets aan de praat te krijgen.'

Sterk, behalve hoogleraar lid van de adviesraad van Breathomix, is niet uit het lood geslagen. Zo gaat dat, in de wetenschap, houdt hij de moed erin. 'Dit is natuurlijk wel gek', zegt hij, als hij hoort dat de cijfers tegenvallen. 'En erg jammer, want in principe doet hij het elders goed. De grote vraag is dus: waar ligt dit nu aan? Ik zou dat wel willen weten. Het is een leercurve, die we doormaken, en dat is maar goed ook.'