

Poolen - de impact van prevalentie

Ynte Schukken, GD Diergezondheid

Introductie

In deze notitie wordt de impact van een hogere prevalentie op het gebruik van pooling uitgewerkt. Bij een hogere prevalentie wordt de waarde van pooling kleiner omdat er meer pools positief zullen worden en het voordeel van het uitvoeren van minder testen kleiner wordt. Bij een hogere prevalentie zal het aantal PCR testen dat uitgevoerd moet worden groter worden en in een aantal gevallen zelfs hoger worden dan in een situatie waar geen poolen wordt uitgevoerd. Daarnaast is er in de huidige werk scenario's voor gepoolde monsters een lagere vergoeding per ingestuurd monster in het geval van poolen. Bij een hogere prevalentie en daardoor een stijging van het aantal testen is het mogelijk dat de lagere vergoeding per ingestuurd monster voor gepoolde monsters onvoldoende wordt om de kosten van een groter aantal PCR testen te dekken.

De impact van een hogere prevalentie bij poolen wordt hier verder beoordeeld om bovenstaande punten in kaart te brengen.

Berekening van het aantal testen bij poolen en de variatie daarin.

De formule die we gebruiken in de berekening van het aantal testen is:

$$\text{Kans dat een pool tenminste 1 positief monster heeft} = 1 - (1 - \text{prevalentie})^{\text{poolgrootte}}$$

1-Prevalentie : dit is de kans dat een monster negatief is. Bij een prevalentie van 2% is 98% van de monsters negatief.

$(1-\text{Prevalentie})^{\text{poolgrootte}}$ is de kans dat alle monsters in een pool negatief zijn. Bij een pool van 6 en een prevalentie van 2% (98% negatief) is dat dan: $.98 \cdot .98 \cdot .98 \cdot .98 \cdot .98 \cdot .98 = 0.886$. Dus de kans dat een willekeurige pool van 6 alleen maar negatieve monsters heeft bij een prevalentie van 2% is 88.6%. De kans dat een willekeurige pool positief is is dan $1-88.6\% = 11.4\%$.

Wanneer 1000 monsters met een prevalentie van 2% (=20 positieve monsters) getest worden, zijn er 167 pools. 11.4% daarvan zijn dan gemiddeld positief, dat zijn 19 pools. Dan moeten er dus $6 \cdot 19 = 114$ monsters individueel getest worden.

In totaal worden er dan 167 pools en 114 individuele monsters getest, ofwel 281 PCR testen. Dat is het getal wat in tabel 1 in ons rapport staat

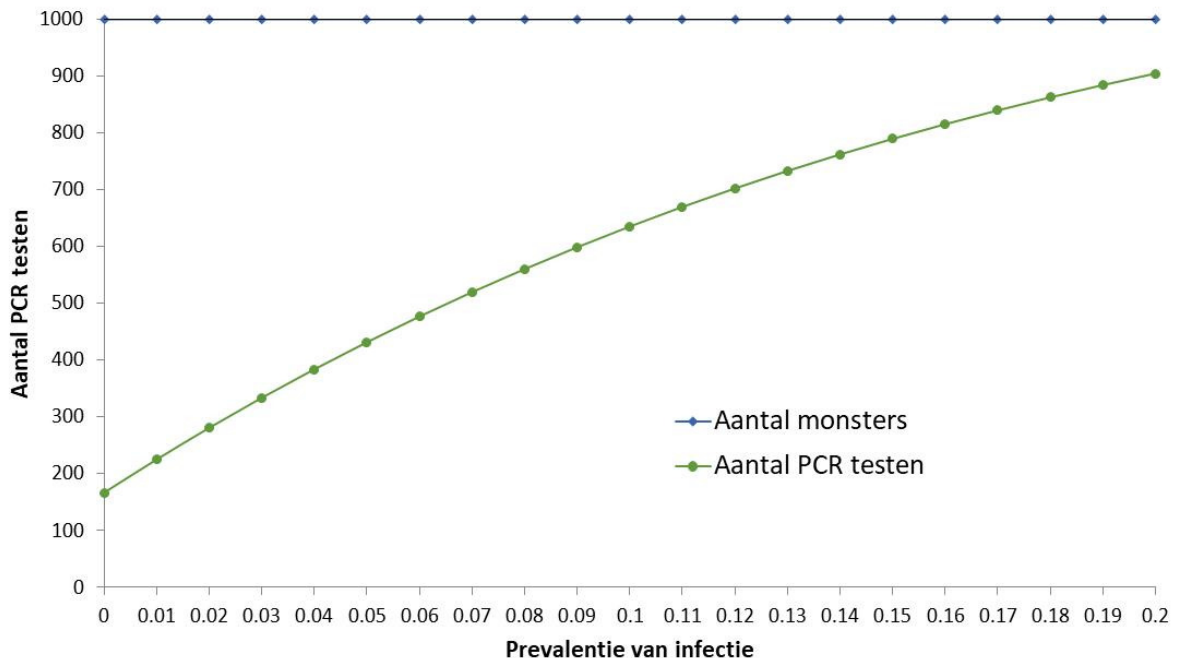
Het is belangrijk om te realiseren dat dit de gemiddelde uitkomst is op basis van random trekken van monsters uit een grote populatie van monsters. Als de positieve monsters niet random verdeeld zijn dan kan er zeker een ander getal uit komen. Als alle positieve monsters bij elkaar staan, dan zijn er maar 4

pools positief. Als de monsters precies verdeeld zijn zodat er maar 1 positief monster per pool is, dan zijn er 20 pools positief. Hoe hoger de prevalentie, hoe groter deze variatie kan zijn.

De uitkomst in de tabellen werkt dus met de gemiddeld verwacht uitkomst. Belangrijk om te weten omdat in onze laboratoria de variatie echt zal voorkomen. Het goede nieuws daarbij is dat als er clusters voorkomen, het aantal testen dat we moeten uitvoeren kleiner zal zijn dan aangegeven in de tabellen.

In figuur 1 is het aantal PCR testen weergegeven bij een stijging van de prevalentie van infectie. In deze figuur zijn het aantal PCR testen dat gedaan moet worden bij het gebruik van een pool van zes.

Figuur 1. Totaal aantal PCR testen bij een stijgende prevalentie in een testpopulatie van 1000 monsters. Weergegeven zijn het aantal testen dat gedaan moet worden als er niet wordt gepoold [Aantal monsters] en bij het gebruik van poolen van 6.



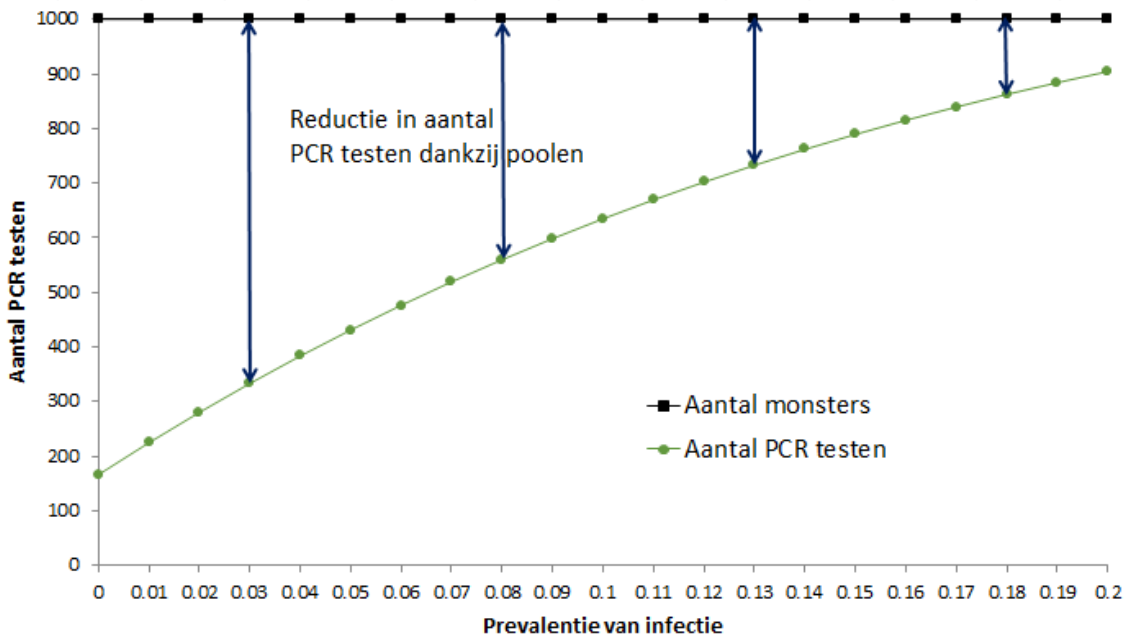
Als de prevalentie 0 is worden er $1000/6 = 167$ testen uitgevoerd. Als de prevalentie stijgt wordt het aantal testen curvi-lineair groter en kan bij hele hoge prevalentie ook groter worden dan het aantal monsters dat aangeboden wordt.

Efficiëntie van poolen

Uit figuur 1 blijkt dat het aantal testen dat uitgevoerd wordt bij gebruik van poolen in elk geval lager is dan het doen van een PCR test op alle ingestuurde monsters. Het verschil is groot bij een lage prevalentie en wordt steeds kleiner bij een stijgende prevalentie. Maar zelfs bij een prevalentie van 20% is het totaal aantal testen dat uitgevoerd wordt bij poolen nog lager dan testen van alle ingestuurde monsters.

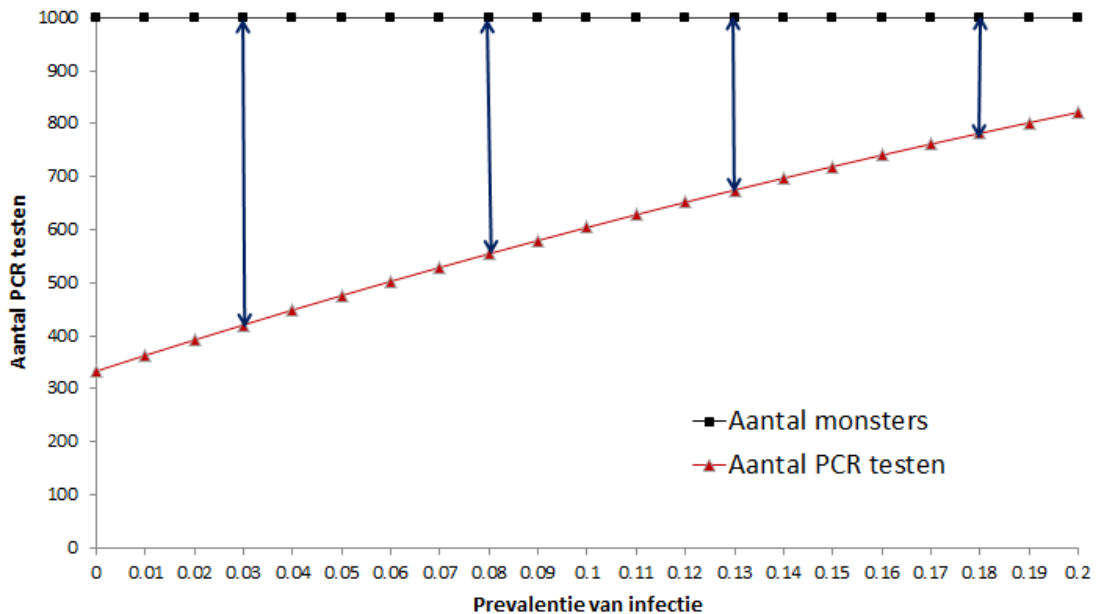
De reductie in het aantal PCR testen is weergegeven in Figuur 2 bij een poolgrootte van 6.

Figuur 2. Reductie in het aantal PCR testen bij een poolgrootte van 6.



Figuur 3 laat de reductie in het aantal testen zien bij een poolgrootte van 3. Vergeleken met een poolgrootte van 6 is de reductie in het aantal PCR testen bij een pool van 3 kleiner bij een lage prevalentie en groter bij een hoge prevalentie. Bij een hogere prevalentie (groter dan 10%) is het dan aantrekkelijker om te werken met kleinere pools, bijvoorbeeld 3.

Figuur 3. Reductie in het aantal PCR testen bij een poolgrootte van 3.



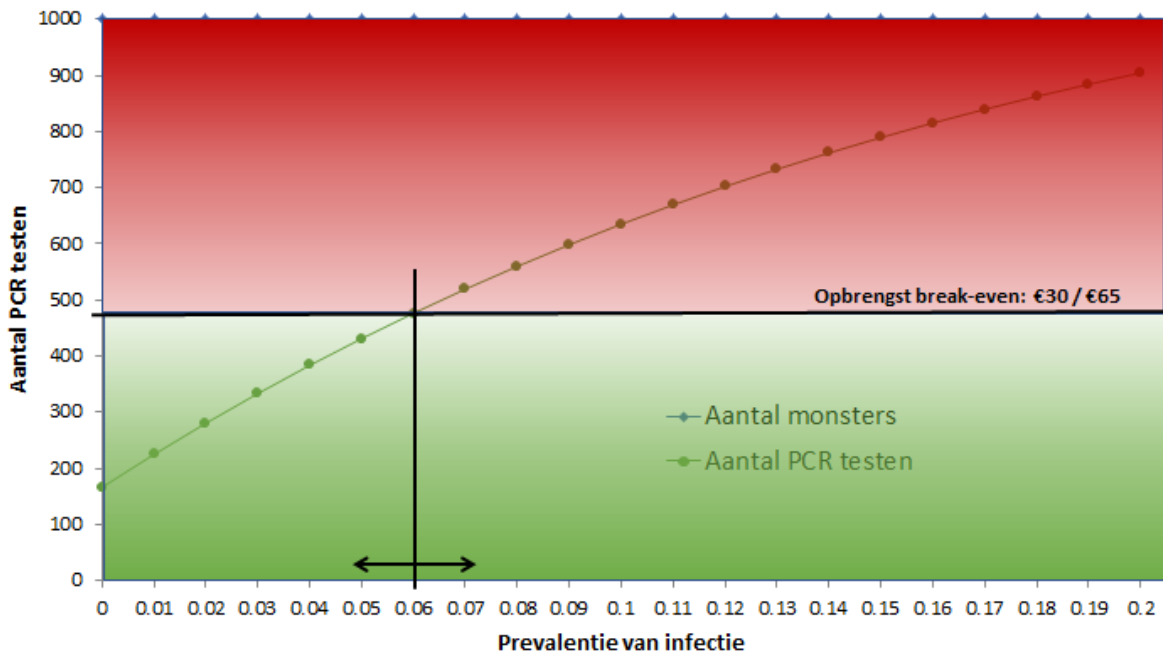
Financiële opbrengst voor het laboratorium bij poolen

Het huidige scenario is dat de financiële opbrengst van een PCR test op een individueel monster €65 is terwijl er bij poolen €30 per ingezonden monster vergoed zal worden. De ratio tussen een individueel monster en een monster in een pool proces is dan $30/65 = .46$. Dit betekent dat de opbrengst break-even zal liggen bij de prevalentie waar het aantal uitgevoerde testen op 46% ligt van het totaal aantal ingestuurde monster. De aanname hierbij is dat een opbrengst van €65 het laboratorium tevreden is.

In figuur 4 is dit weergegeven bij een pool grootte van 6 en in figuur 5 bij een poolgrootte van 3. In deze figuur is dezelfde curve te zien als in figuur 1 en 2, maar er is een break-even lijn toegevoegd op een Y-as waarde van 0.46. Wanneer het aantal testen boven deze break-even lijn komt, dan is de vergoeding van €30 relatief niet voldoende om het poolen aantrekkelijk te maken voor het laboratorium. Dit neemt nog niet in ogenschouw dat er ook kosten zijn voor de voorbereiding van alle ontvangen monsters [zie hieronder]. Als het aantal testen onder de break-even lijn komt dan is de vergoeding van €30 voldoende om het poolen aantrekkelijk te maken voor het laboratorium.

In figuur 4, bij een poolgrootte van 6 is te zien dat er break-even is bij een prevalentie van 6%. Aangezien de prevalentie van dag tot dag zal variëren zullen er bij een gemiddelde prevalentie van 6% dagen zijn dat het poolen in de rode zone zit en compenserende dagen waarbij het poolen in de groene zone valt. Bij een prevalentie consistent lager dan 6% is het structureel aantrekkelijk om te poolen, bij een prevalentie consistent hoger dan 6% is het structureel niet aantrekkelijk om te poolen.

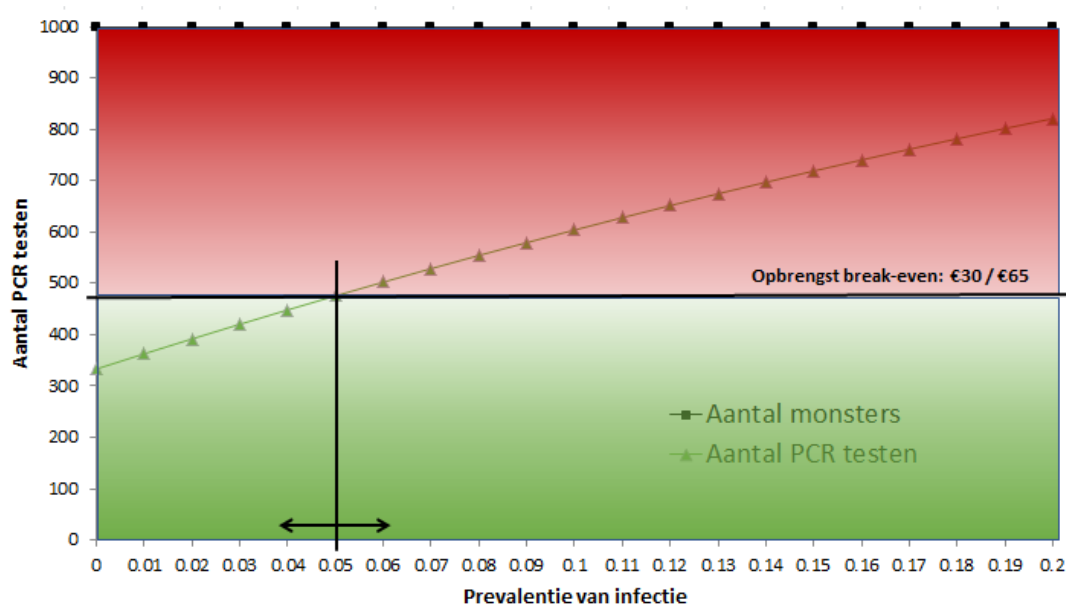
Figuur 4. Break-even analyse bij een poolgrootte van 6.



Bijlage 13

In figuur 5 is dezelfde relatie weergegeven voor een pool grootte van 3. Opvallend is dat het break-even punt bij een pool grootte van 3 bereikt wordt bij een prevalentie van 5%. Ook als is de efficiëntie van een pool grootte van 3 hoger bij hogere prevalenties, omdat er structureel meer getest wordt bij een kleine poolgrootte is een pool van 3 sneller niet aantrekkelijk voor een laboratorium bij een vergoeding van €30 per ingestuurd monster.

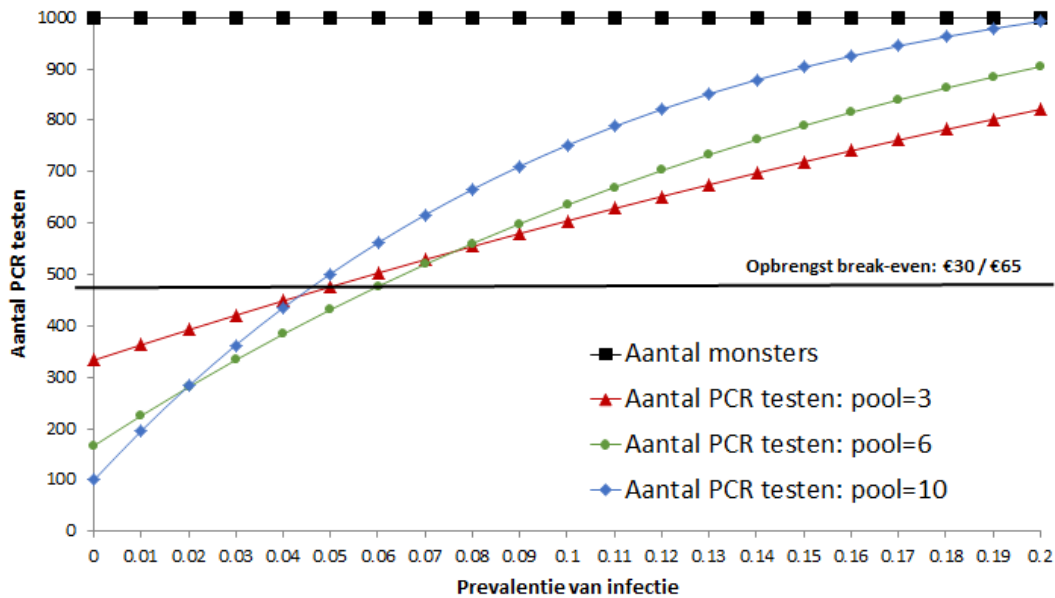
Figuur 5. Break-even analyse bij een poolgrootte van 3.



Hetzelfde geldt overigens ook voor grote pools. Bij een poolgrootte van 10 wordt het break-even bereikt bij een prevalentie van ongeveer 4.5%. Dit is weergegeven in figuur 6. De optimale pool grootte blijkt ongeveer 6 monsters in een pool te zijn. Een pool grootte van 5 laat een vergelijkbaar resultaat zien.

Figuur 6. Break-even analyse bij een poolgrootte van 3, 6 en 10.

Bijlage 13



Kosten

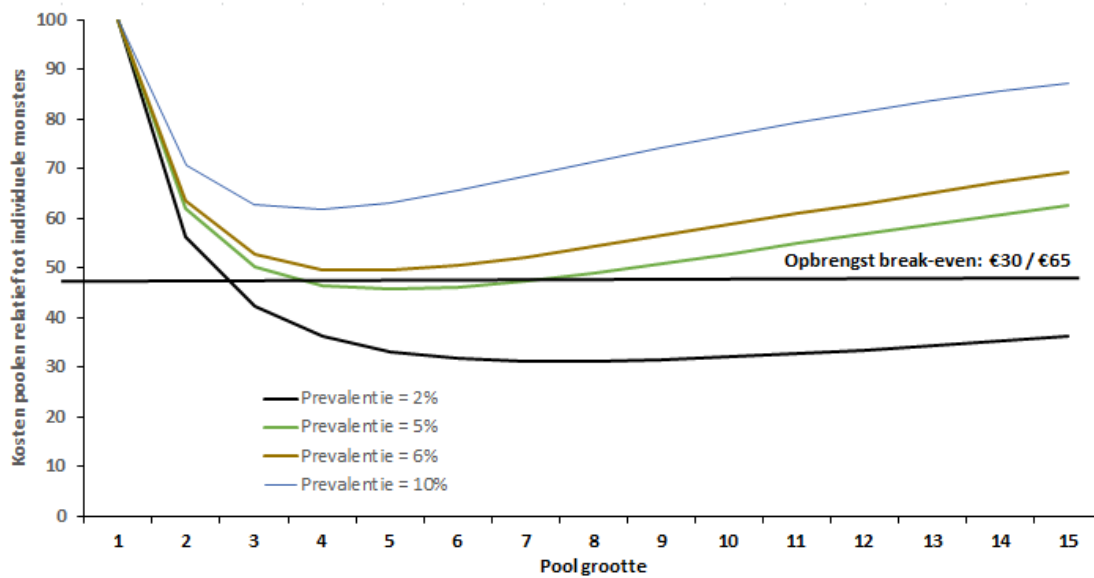
De break-even in opbrengsten is niet een volledig correcte weergave van de kosten waarmee een laboratorium werkt. De kosten kunnen in twee componenten worden ingedeeld. Er is een kost voor het ontvangen van elk individueel monster, het inschrijven in het LIMS systeem, ontdoppen en pipetteren in een gepoold monster en eventueel een moederblok. Daarnaast is er de kost voor het uitvoeren van de PCR op elk monster, zowel een gepoold monster als de individuele monsters die daarna gedaan worden wanneer er positieve pools zijn. Het aantal PCR testen is dan niet een goede weergave van de kosten omdat ook alle individuele monsters voorafgaand aan de PCR test verwerkt moeten worden.

Hier zijn twee kosten verdelingen weergegeven. In figuur 7 is een kosten verdeling gebruikt waarbij de PCR test een groot deel van de kosten uitmaakt in het laboratorium. Voor de PCR test is een relatieve kost opgenomen van 95 per test terwijl de kost per ontvangen monsters is gezet op een eenheid van 5. De PCR test is daarmee de dominante kost binnen het laboratorium.

Uit deze figuren is te lezen dat bij een prevalentie van 5% en een poolgrootte van 5 of 6 de opbrengsten voldoende zijn om onder de break-even lijn uit te komen. Een prevalentie van 6% laat bij een poolgrootte van 5 of 6 een kost zien die boven de break-even lijn ligt. Voor prevalenties onder de 5% is de opbrengst stabiel onder de break-even lijn, dus attractief. Bij een prevalentie boven de 6% is het omgekeerde het geval.

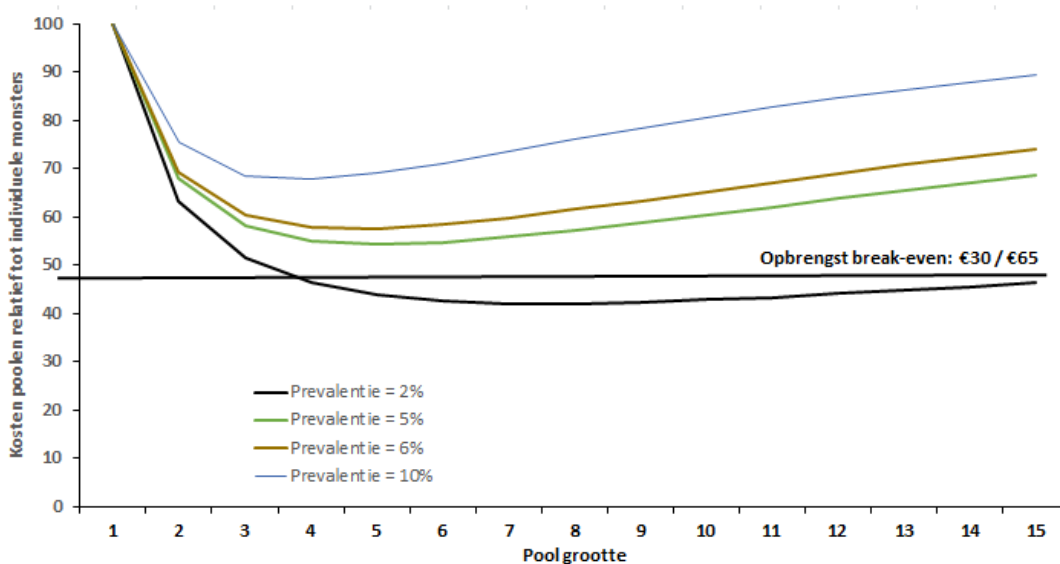
Figuur 7. Kosten van poolen relatief tot de kosten van diagnostiek aan individuele monsters. Er is een kost verdeling gebruikt van 95 voor een PCR test en 5 voor het voorverwerken voor ontvangen monsters. Bij prevalentie van 5-6% en een poolgrootte van 5 of 6 is er sprake van break-even.

Bijlage 13



In figuur 8 is de verdeling veranderd waarbij er een groter deel van de kosten ligt in de voorverwerking van de monsters en de kost per ontvangen monster relatief groot is. Daarbij is de kost per PCR test gezet op 80 eenheden en de kost per ontvangen monster op 80.

Figuur 8. Kosten van poolen relatief tot de kosten van diagnostiek aan individuele monsters. Hier is een kost verdeling gebruikt van 80 voor een PCR test en 20 voor het voorverwerken voor ontvangen monsters. Bij prevalentie van 5-6% en een poolgrootte van 5 of 6 is er sprake van break-even.



Uit figuur 8 blijkt dat bij hoge kosten voor de voorbereiding het break even punt bij een lagere prevalentie zal optreden. Bij de aangegeven relatieve kosten [80 vs 20] blijkt dat het break-even punt zal komen te liggen bij een prevalentie van 2% of 3%, ook weer bij een pool grootte van 6.

Discussie en conclusies

De analyses laten zien dat bij prevalenties onder de 20%, het gebruik van poolen met een pool grootte van 6 altijd zal leiden tot het uitvoeren van minder PCR testen. Wanneer de prevalentie boven de 10% komt zal het aantrekkelijker zijn om de pool grootte naar 3 te verkleinen.

Echter, bij een prijs verhouding van €65 voor individuele testen en €30 per ontvangen monster voor gepoolde diagnostiek is er bij prevalenties van 5% en 6% (voor pools van 3 en 6 resp.) een break-even punt waarbij een hogere prevalentie zal leiden tot relatief lage opbrengsten voor het laboratorium. Bij een prevalentie onder de 5% en 6% is poolen relatief gunstig voor het laboratorium.

Bij een kosten berekening waarbij zowel kosten per ingezonden monster voor alle voorbereidingen en kosten per uitgevoerde PCR test worden gerekend blijkt dat als de kosten van de voorbereiding relatief laag is ten opzichte van de kosten van het uitvoeren van een PCR het break-even punt komt te liggen bij een prevalentie van ongeveer 5.5% bij een pool grootte van 5 of 6 monsters. Wanneer de kosten van de voorverwerking relatief hoog zijn zal het break-even punt veel eerder optreden bij een prevalentie van ongeveer 2% tot 3%.

Belangrijk hierbij is dat de positieve monsters at-random verdeeld zijn in de aangeleverde monsters. Wanneer er clustering is van positieve monsters zullen de aantallen PCR testen en kosten voor het laboratorium substantieel lager zijn dan wat hier is berekend.

Bij alle financiële analyses is er vanuit gegaan dat een opbrengst van €65 voor individuele diagnostiek op monsters een acceptabele opbrengst is voor het laboratorium. Wanneer de werkelijke kosten belangrijk onder de €65 zitten, dan zal poolen ook bij een hogere prevalentie nog steeds aantrekkelijk zijn. Het omgekeerde is het geval als de opbrengst van €65 niet voldoende is om de kosten te dekken.

Conclusies uit deze analyse zijn dan:

1. Bij een vergoeding van €30 per ingezonden monsters zullen de laboratoria de gepoolde analyses goed uit kunnen voeren met een pool grootte van 6 bij een stabiele prevalentie van ~6% of lager.
2. Bij een stabiele prevalentie van ~6% en hoger blijft het qua aantallen PCR testen aantrekkelijk om te poolen, maar de vergoeding van €30 per ingezonden monster zal relatief onaantrekkelijk zijn voor de laboratoria. Het valt te overwegen om de vergoeding per ingezonden monster dan te verhogen.
3. Voor de laboratoria is het belangrijk om de kosten van de voorbereiding per ingezonden monster relatief laag te krijgen ten opzichte van de kosten van het uitvoeren van een PCR test.

Bijlage 13

Wanneer de kosten van de voorbereiding relatief hoog is, zal er ook bij een relatief lage prevalentie een onaantrekkelijke situatie ontstaan.