

Bijlage 2

Achtergrond informatie

Ten aanzien van de ongeschiktheid van de SARS-CoV-2 testen voor de inzet van testbewijzen

Nauwkeurigheid

De nauwkeurigheid van elke test kent twee aspecten:

- **Sensitiviteit:** Hoe hoger de sensitiviteit van een test, hoe groter de kans dat iemand die besmet is ook door de test als besmet wordt ontdekt, dus hoe kleiner de kans op een fout negatieve uitslag.

- **Specificiteit:** Hoe hoger de specificiteit van een test, hoe kleiner de kans dat iemand die niet besmet is als besmet wordt aangewezen, dus hoe kleiner de kans op een fout positieve uitslag. Maar, er is een derde factor die van groot belang is voor de bepaling van de betrouwbaarheid van testuitslagen: **de prevalentie**. Dat is de mate waarin een aandoening (bijv. een virusinfectie) op het moment van testen in een te onderzoeken populatie voorkomt.

Hoe lager de prevalentie, hoe kleiner de kans is dat een positieve testuitslag betekent dat die persoon ook besmet is, dus hoe groter de kans dat zo'n uitslag **fout positief** is.

Als de prevalentie 100% is (dus iedereen is besmet), is de kans immers nul dat een positieve uitslag fout positief is. Als de prevalentie 0% is (dus niemand is besmet), is de kans juist 100% dat een positieve uitslag fout positief is, hoe hoog de specificiteit van de gebruikte test ook is.

Het meest sprekende voorbeeld hierbij is het testen van mannen op zwangerschap. Ook al is de gebruikte test nog zo specifiek, elke positieve uitslag moet een fout positieve zijn.

De afhankelijkheid tussen de betrouwbaarheid van testuitslagen en de 3 genoemde variabelen (sensitiviteit, specificiteit en prevalentie) is te zien in de bekende Bayesiaanse formules.

Tot zover de theorie. Het preventief testen van grote hoeveelheden mensen die geen symptomen hebben, betekent dat de prevalentie in de testgroep zeer laag zal zijn.

Symptomatische mensen zullen zich immers in de regel naar de "reguliere teststraten" of de ziekenhuizen begeven. Dat betekent dus, zoals we hiervoor hebben gezien, dat de kans op fout positieve testuitslagen in die asymptomatische groep relatief hoog is, ook als de testen een hoge specificiteit hebben.

Maar hoe hoog precies? Dat wordt duidelijk uit een tabel die laat zien hoeveel fout positieven er te verwachten zijn per elke echt positieve uitslag. Hoe groter dus het getal in de tabel (het witte deel), hoe meer fout positieven er per echt positieve uitslag zullen zijn.

SENSITIVITEIT:		PREVALENTIE:						
		3,00%	2,00%	0,50%	0,25%	0,10%	0,05%	0,01%
80,00%								
		VERWACHT AANTAL FOUT POSITIEVEN PER CORRECT POSITIEVE UITSLAG						
SPECIFICITEIT:	90,00%	4	6	25	50	125	250	1.250
	92,00%	3	5	20	40	100	200	1.000
	94,00%	2	4	15	30	75	150	750
	95,00%	2	3	12	25	62	125	625
	96,00%	2	2	10	20	50	100	500
	97,00%	1	2	7	15	37	75	375
	98,00%	1	1	5	10	25	50	250
	99,00%	0	1	2	5	12	25	125

Onderbouwing van de gebruikte cijfers voor de 3 variabelen.

Er is uitgegaan van een vaststaande **sensitiviteit** van 80%. Variëren met dit cijfer biedt weinig extra inzicht, omdat de uitkomsten bij lage prevalentie behoorlijk ongevoelig zijn voor de sensitiviteit. Uit onderzoek is overigens gebleken dat de sensitiviteit van de PCR-test eerder 60 à 70% bedraagt en die van sneltesten nog minder. Om echter geen onnodige discussies op te roepen over de hoogte van de sensitiviteit, is dit cijfer bewust te hoog gesteld.

Het tegenovergestelde geldt voor de **specificiteit**. Bij lage **prevalentie** zijn de uitkomsten namelijk zeer gevoelig voor de specificiteit van de test. Daarom wordt daarvoor in de tabel een brede range gebruikt, beginnend bij 90% en lopend tot en met 99%. Volgens onderzoek van het Duitse onderzoeksbureau DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle) ligt de gemiddelde specificiteit van de coronavirus PCR-test van 463 Europese laboratoria in de bandbreedte 97,8% - 98,6%. Die voor sneltesten zal daar aanzienlijk onder liggen. Het gaat er vooral om, om inzicht te geven in de samenhang tussen betrouwbaarheid en prevalentie. Daartoe is een range opgenomen die begint bij een prevalentie van 3% en afloopt tot en met 0,01%. In een asymptomatische groep ligt de prevalentie uiteraard ver onder 3%.

Bij lage prevalentie is de positief voorspellende waarde van de test laag, zelfs bij een hoge specificiteit van de test. Daardoor zou het massale testbeleid, zoals dat nu ter stemming voorligt bij de eerste kamer, leiden tot onterechte quarantaine van zeer velen, aangezien bij mensen zonder klachten het percentage fout-positieve uitslagen snel kan oplopen.

De prevalentie ligt nu volgens het coronadashboard van de overheid rond 0,2% (18,5 positieve testen per 100.000 inwoners, dd 22 mei jl). Uitgaande van de hoge 99% specificiteit en een gemiddelde sensitiviteit van 50%, zoals vermeld in de Cochrane review voor de betreffende gezonde, asymptomatische populatie waarvoor men deze testen nu wil inzetten, betekent dit dat de verhouding terecht positieven : fout positieve uitslagen dan 1:10 is. Voor iedere terecht positieve testuitslag worden dus 10 mensen onterecht positief getest - waarbij het aantal fout negatieve uitslagen net zo groot als het aantal terecht positieve- met alle gevolgen voor privé en maatschappij van dien.

Kortom, een groot deel van de personen die getest worden zonder klachten en een positieve testuitslag ontvangt, krijgt een fout positieve uitslag. Met andere woorden: de positief voorspellende waarde bij lage prevalentie van de ziekte is laag, en dus is massaal testen dan zinloos.

Screening

Los van de gigantische kosten van een dergelijk testbeleid en de immateriële schade aan bijvoorbeeld gezinnen en schoolklassen, heet een dergelijk laagdrempelig testbeleid 'screening' en hiervoor bestaan strikte richtlijnen, om te toetsen of het beleid zinvol is, of dat het schade berokkent.¹ De richtlijn Preventief Medisch Onderzoek van de KNMG² heeft tot doel om de burgers te beschermen tegen de risico's van preventief medisch onderzoek, zoals het bieden van schijnzekerheid, het veroorzaken van onrust en mogelijk fysiek belastende testen.³ Screening is alleen zinvol bij aantoonbare gezondheidswinst met objectieve gegevens over nut, doelgroep en wetenschappelijk bewijs. COVID-19 voldoet niet aan deze criteria. SARS-CoV-2 is door de WHO inmiddels als endemisch gecategoriseerd en leent zich daarom niet voor een dergelijke screening.

¹ Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2236670/>

² <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/preventief-medisch-onderzoek.htm>

³ <https://www.ad.nl/buitenland/who-wie-geen-symptomen-heeft-verspreidt-coronavirus-nauwelijks~a8ad38ea>

PCR test

De gebruikte PCR test vermeerderd een klein gedeelte van het SARS-CoV-2 RNA. Deze test is niet in staat onderscheid te maken tussen intact levend virus en “inactief” virus. De test toont slechts aan dat er stukjes van het virus RNA in een persoon aanwezig zijn. Dit heeft geen verband met ‘ziek zijn’ of ‘besmettelijk zijn’.

Bij een PCR analyse wordt specifiek virus RNA per cyclus verdubbeld. De waarde waarbij die hoeveelheid vermeerderd RNA zodanig groot is dat deze kan worden gedetecteerd (en de uitslag als positief wordt beschouwd) wordt de cycle threshold (Ct waarde) genoemd. Hoe lager de Ct-waarde, hoe meer RNA er aanwezig was in het monstermateriaal. Een Ct waarde van tot 35 à 40 wordt in de meeste laboratoria als positief testresultaat geïnterpreteerd.

Deze ‘positieve’ uitslag loopt van ‘**zeer sterk positief**’ tot ‘**zeer zwak positief**’. Alleen de ‘zeer zwak positieve Ct waarde zou bij iemand met typische klachten en afgenomen binnen 5 dagen na het ontstaan van klachten ook kunnen wijzen op ‘ziek zijn door het SARS-CoV-2 virus’ en eventueel op besmettelijkheid naar anderen. Alle andere uitslagen, én uitslagen waarbij de aanwezigheid van klachten en het moment van de eerste ziekte dag niet zijn meegenomen, hebben klinisch gezien **geen enkele waarde**.

Doorgaans wordt bij de testuitslagen alleen ‘**positief**’ of ‘**negatief**’ vermeld. Dit geeft dus **nog veel minder informatie** en heeft bij mensen zonder typisch klachten en zonder artsen beoordeling vooraf geen enkele waarde.

Een positieve PCR testuitslag is alleen bij analyse binnen 9 (in de meeste gevallen 5) dagen na het ontstaan van klachten én een Ct waarde < 25 zeer waarschijnlijk ook geassocieerd met besmettelijkheid voor anderen.^{4 5 6} Boven een Ct waarde van 25-35 is de kans op het aantonen van actief virus zelfs zeer klein.⁷

Om besmettelijk te zijn moet een persoon minimaal: Intacte virusdeeltjes in voldoende hoeveelheid in keel/neusslijm hebben. En schreeuwen, hoesten, niezen en/of een loopneus hebben. Én contact hebben met anderen.

80% van de personen die in aanraking komen met het SARS-CoV-2 virus ontwikkelt geen, of milde, klachten. Als er klachten ontstaan, kan de PCR uitslag enkele dagen voor de eerste ziektedag, tot enkele weken daarna positief zijn. **Dit betekent dus niet dat men die periode ook besmettelijk is. De PCR-test kan dus aantonen dat iemand contact had met het SARS-CoV-2 virus, maar niet of iemand besmettelijk voor anderen is of ziek is door de gevonden RNA virus deeltjes.**

⁴ Cevik, M., et al., SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Microbe*, Volume 2, Issue 1, 2021, Pages e13-e22, ISSN 2666-5247, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)

⁵ van Kampen, J.J.A., et al., Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 12, 267 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>

⁶ Bullard, J., et al., Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 10, 15 November 2020, Pages 2663–2666, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>

⁷ Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. *Correlation between 3790 qPCR positives samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates*. *Clin Infect Dis*. 2020 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1491>