



BRON: ANP

Drie wetenschappers:

AUTEUR



dr. Carla Peeters
(<https://www.hpdetijd.nl/auteurs/dr-carla-peeters/>)

RELEVANT



de coronatest is onbetrouwbaar en het testbeleid faalt

Het huidige coronatestbeleid faalt. Door minder en beter te testen wordt onnodige schade aan het welzijn en de economie voorkomen, schrijven dr. ir. Carla Peeters, prof. dr. Wim Vanden Berghe en prof. dr. Mattias Desmet in dit artikel.

27/09 | 2020 LEVEN ([HTTPS://WWW.HPDETIJD.NL/CATEGORY_#](https://www.hpdetijd.nl/category/#)) [_#](#) [_#](#)
/LEVEN/)
dr. Carla Peeters (<https://www.hpdetijd.nl/auteurs/dr-carla-peeters/>)

Wereldwijd wordt onder druk van de World Health Organisation (WHO), politiek, virologen en epidemiologen het coronatestbeleid (later in dit stuk: het RT-qPCR-testbeleid) sterk uitgebreid om besmettingen met het nieuwe coronavirus (later in

dit stuk: SARS-COV-2) beter in kaart te brengen. In korte tijd steeg het aantal testen van duizenden naar honderdduizenden per week. Het testsysteem staat daardoor onder hoge druk met snel stijgende problemen, zoals tekorten aan deskundig personeel en gebrek aan beschikbare materialen, dure machines en laboratoriumruimtes. Daardoor lopen wachttijden om te testen op en duurt het vaak lang voor testresultaten beschikbaar zijn.



Hoe sympathiek!

Dit artikel krijg je van HP/De Tijd cadeau. Om ons te steunen en meer artikelen van en uit HP/De Tijd te lezen, word je vanaf slechts vier euro per maand lid in minder dan een minuut. Voor dat luttele bedrag lees je ook alle stukken uit het maandelijkse magazine digitaal.

Kies een lidmaatschap (<https://www.hpdetijd.nl/abonneren/>)

Heb je al een account? **Log dan nu in**
(https://www.hpdetijd.nl/mijn-account/https://www.hpdetijd.nl/mijn-account/?redirect_to=).

Bovendien is het zo dat de gebruikte RT-qPCR-test, die wereldwijd beschouwd wordt als gouden standaard voor het detecteren van het SARS-COV-2 , niet zonder validiteitsproblemen is. De test differentieert bijvoorbeeld niet tussen een stukje RNA

(ribonucleïnezuur) dat afkomstig is van een oude infectie, en een virus dat in staat is een infectie te veroorzaken. Zonder aanvullende diagnostiek bestaat het risico dat mensen onterecht de stress van het besmet-zijn ervaren terwijl ze dat helemaal niet zijn, in quarantaine geplaatst worden en/of dat er ook andere onnodige maatregelen getroffen worden die het welzijn en de economie schaden. Er is dringend nood aan verfijning en standaardisatie van het test- en analysebeleid, met een gedifferentieerde strategie voor verschillende risicogroepen.

Hoe wordt er getest?

Door verschillende partijen zijn op basis van de in januari bekendgemaakte gen-sequentie van het SARS-COV-2-virus met grote snelheid testen op de markt gebracht [1, 2]. De meest gebruikte test is de moleculaire RT-qPCR-test, die nagaat of een gedeelte van het RNA van de E- en RdRp-genen van manteleiwitten van het coronavirus in een lichaam aanwezig zijn [1, 2].

De moleculaire RT-qPCR-test werd aan het begin van de pandemie in zéér korte tijd ontworpen door wetenschappers uit de publieke en academische sector [3]. Het proces van evaluatiestudies voor kwalificaties voor *in vitro*-diagnostiek, wat normaliter maanden in beslag neemt, werd door een efficiënte samenwerking in één week

afgerond.

Aan het begin van de pandemie werd de test uitsluitend gebruikt door artsen om te bepalen welke virale of bacteriële infectie de oorzaak is van (vaak) voorkomende klachten als koorts, hoesten, kortademigheid, pneumonie en Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Dit is noodzakelijk omdat deze klachten ook door andere virussen of bacteriën kunnen worden veroorzaakt. Naast de RT-qPCR-test werd daarom in veel gevallen ook een CT-scan gemaakt. Voor routinematige analyse wordt de E-gen-analyse geadviseerd, gevolgd door de RdRp-gen-analyse die met twee *probes* en ‘*dual colouring*’ het SARS-COV-2-RNA kan onderscheiden van het SARS-COV-RNA.

‘Met de huidige test bestaat het risico dat mensen onterecht de stress van het besmet-zijn ervaren terwijl ze helemaal niet besmet zijn, en in quarantaine geplaatst worden,’

Vanaf juni 2020 werd het gebruik van de RT-qPCR-test uitgebreid

naar mensen van alle leeftijden met minder ernstige symptomen (hoest, keelpijn, hoofdpijn, koorts, benauwdheid) of zelfs helemaal zonder symptomen (bv. contactpersonen, mensen die op reis geweest zijn en zorg- en onderwijspersoneel dat zich preventief wil laten testen). De test werd vanaf dan ook vaak zonder enige bijkomende klinische diagnostiek door een arts gebruikt. Deze praktijk is om verschillende redenen discutabel.

Zowel Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Food and Drug Administration (FDA) en de bijsluiter van de test zelf (Roche Tib-Molbiol) schrijven dat het aantonen van viraal RNA van SARS-COV-2 met de RT-qPCR-test niet betekent dat het virus ook de *oorzaak* is van de klinische symptomen [4 – 6]. Anders gezegd: de test kan geenszins uitsluiten dat andere virussen of bacteriën (mede) de oorzaak kunnen zijn van de ziektesymptomen.

Zo werd in de laatste elf weken, ondanks een sterke stijging van het aantal positieve testen van SARS-COV-2 die gemeten worden in de landelijke teststraten, hoofdzakelijk het rhinovirus aangetoond in de monsters die huisartsen hebben afgenomen van personen met acute luchtweginfecties en geanalyseerd zijn in de referentielaboratoria [7].

Daarnaast is het zo dat de RT-qPCR-test RNA detecteert dat afkomstig is van een virusdeeltje, maar dit kan van een oude, reeds

genezen infectie afkomstig zijn en niet altijd van een intact ‘virulent’ virus dat besmettelijk is en een nieuwe infectie kan veroorzaken. Het transmissie-risico, en de reproductiewaarde kunnen daarom moeilijk bepaald worden aan de hand van een RT-qPCR-test [8, 9].

Testresultaten zijn vaak onbetrouwbaar

Wat vaak vergeten wordt, is dat naast de aanwezigheid van het virus dat COVID-19 veroorzaakt in de geteste persoon ook verschillende andere factoren een (grote) invloed hebben op de uitkomst van de test. Een positief resultaat van de RT-qPCR-test wordt bepaald aan de hand van het aantal cycli dat nodig is om een meetbaar signaal te krijgen. De cycluswaarde (Ct-waarde) is niet alleen afhankelijk van de hoeveelheid RNA of het aantal virusdeeltjes in het monster, maar ook van bijvoorbeeld het moment van monsterafname in het verloop van de infectie, de wijze waarop het monster afgenomen wordt (neus of keel) en de tijdsperiode die verloopt voordat het monster wordt geanalyseerd [2, 10].

Chinees onderzoek toont aan dat de uitkomst van de RT-qPCR-test tijdens het verloop van COVID-19-besmettingscyclus van positief naar negatief en dan weer naar positief kan veranderen [11]. Anderzijds blijkt dat een groot aantal mensen een positieve RT-qPCR-test blijven afleggen (weken tot maanden) nadat de klinische

symptomen zijn verdwenen en ze niet langer besmettelijk zijn voor anderen [12–14].

Ook interpretatie- en beoordelingsverschillen tussen kort getraind en ervaren laboratoriumpersoneel en kans op administratieve fouten mogen onder een enorme werkdruk niet onderschat worden [15]. In een referentiehandboek voor PCR-testen wordt geadviseerd alleen positief af te lezen wanneer de Ct-waarde lager is dan 24. Waarden tussen 24 – 35 worden gezien als grijs gebied [9]. Bij hogere Ct-waarden wordt de test als minder betrouwbaar gedefinieerd.

In het huidige testbeleid worden soms Ct-waardes tussen 35 en 45 gerapporteerd, die eigenlijk als onbetrouwbaar moeten worden beschouwd [16]. Opmerkelijk is dat hoge aantallen SARS-COV-2-RNA-deeltjes zowel bij a-symptomatische als ernstig zieke COVID-19-patiënten werden waargenomen, wat een voorspelling van gezondheidsrisico's enkel op basis van een positieve RT-qPCR-test lastig maakt [17]. Concentraties van virusdeeltjes (virale lading) tussen twee RT-qPCR-positief gediagnosticeerde monsters kunnen bovendien meer dan 1 miljoen keer verschillen. Toch worden deze monsters als statistisch gelijkwaardig beschouwd, daar rapportering uitsluitend gebeurt op basis van kwalitatieve (positieve of negatieve) classificatie en niet op basis van meer genuanceerde kwantitatieve Ct-waarden [9]. In de uitslagen voor de RT-qPCR-test wordt geen

toelichting gegeven hoe een positieve of negatieve classificatie tot stand is gekomen; positief of negatief voor de verschillende *probes* op het E-gen en RdRp-gen.

‘De coronatest kan geenszins uitsluiten dat andere virussen of bacteriën (mede) de oorzaak kunnen zijn van de ziektesymptomen van de geteste persoon,’

Onder ideale omstandigheden suggereren de data van de RT-qPCR-test een hoge specificiteit (98 –100 %). De specificiteit verwijst naar het vermogen van de test om negatieve gevallen correct te detecteren. De sensitiviteit verwijst naar het vermogen om positieve gevallen correct te detecteren; deze varieert tussen de 63 en 78%. Omdat laboratoria verschillende testen en extractie methoden gebruiken en niet alle laboratoria Ct-waardes rapporteren, wordt naar de overheid en de patiënt enkel het resultaat (positief of negatief) gecommuniceerd. In het licht van bovenstaande problemen is het duidelijk dat dit problematisch is en dat het beter is te streven naar een algemeen algoritme dat door verschillende laboratoria gebruikt

kan worden voor een meer genuanceerde kwantitatieve interpretatie [18].

Bovendien zijn er dringend kringstudies nodig waarbij dezelfde monsters door meerdere laboratoria getest worden voor kwaliteitscontrole (sensitiviteit, specificiteit, vals positief, vals negatief, universele standaard) of om de betrouwbaarheid te vergelijken van verschillende testen. [3, 18–20].

Hoge betrouwbaarheid van testen cruciaal voor juiste diagnose en passende maatregelen

Omdat de meeste mensen niet eerder getest zijn, is niet met zekerheid te bepalen of een positieve RT-qPCR-test een oude of een nieuwe infectie betreft. Vooralsnog worden deze mensen ook zonder klachten gezien als een nieuwe besmetting en verplicht gesteld in quarantaine te gaan [18]. Door het inzetten van aanvullende onafhankelijke testen kan het mogelijk worden om onderscheid te maken tussen oude en nieuwe infecties. Zo kan de mate waarin SARS-COV-2 infectieus/besmettelijk is bepaald worden door een *in vitro* virus titerbepaling (TCID50-bepalingen) aan de hand van routinematige testen in vero-cellen. Deze testen zijn echter arbeidsintensief, tijdrovend en moeilijk te organiseren op grote schaal. Enkel voor monsters van patiënten met een zeer hoge viruslading (lage Ct-waarde en

afgenomen binnen acht dagen van infectie) werden infectieuze virusdeeltjes aangetoond in de TCID50-test [17].

Een andere mogelijkheid voor het aantonen van een doorgemaakte infectie is het bepalen van de aanwezigheid van antistoffen in een bloedmonster. De aanwezigheid van verschillende antistoffen IgM, IgA en IgG antistoffen werden in beperkte klinische studies aangetoond na vijf tot veertien dagen van infectie. Naast het feit dat deze testen nog niet uitvoerbaar zijn op grote schaal, blijkt uit verschillende reviews dat kwalitatief beter opgezette klinische onderzoeken urgent zijn om de betrouwbaarheid van deze testen te kunnen waarborgen [21–25].

‘De steeds luidere roep om nog meer te testen en gebruik te maken van buitenlandse laboratoria, vraagt eveneens blijvende aandacht voor de kwaliteit van de testprocedure,’

De betrouwbaarheid van de immunologische testen wordt mede bepaald aan de hand van resultaten afkomstig uit de RT-qPCR-testen. In de gebieden waar het hoogst aantal overlijdens van COVID-19–

patiënten werd vastgesteld, tonen studies aan dat gemiddeld slechts 20% van de bevolking aantoonbare antistoffen heeft [26]. Daarnaast is er een toenemend bewijs dat cellulaire immuniteit van T-cellen een belangrijke rol spelen in de bescherming voor virale infecties [26]. Het is dus nog onzeker of de serologische testen een rol kunnen spelen in de diagnose van acute en a-symptomatische patiënten en transmissie van het virus zowel op individueel als groepsniveau [23]. Ook is niet bekend in welke mate een positieve immuunrespons bescherming biedt tegen infectie en hoe lang deze aanhoudt. Een virus-neutralisatie-test kan aantonen of in een bloedmonster antistoffen aanwezig zijn die het virus kunnen neutraliseren. Deze testen waarbij vanwege veiligheidsredenen meestal gebruik gemaakt wordt van een pseudovirus staan nog in de kinderschoenen en zijn nog onvoldoende gevalideerd [22].

Minder en beter testen voorkomt onnodige schade in welzijn en economie

De steeds luidere roep om nog meer te testen en gebruik te maken van buitenlandse laboratoria, gepoolde monsters, of rioolwateronderzoek om regionale haarden op te sporen, vraagt eveneens blijvende aandacht voor de kwaliteit van de testprocedure. Recent wordt ook een oplossing gezocht voor het capaciteitsprobleem door het inzetten van nieuwe commerciële sneltesten, die onder grote tijdsdruk

ontwikkeld worden. De meeste van deze zogenaamde *point of care*-testen zijn echter gebaseerd op antigeen-detectie en kunnen alleen hoge concentraties van het manteleiwit aantonen. De sneltesten zijn minder arbeidsintensief en nemen minder tijd in beslag voor een uitslag (ongeveer 30 minuten in plaats van enkele uren of langer voor een RT-qPCR-test). Daar staat echter tegenover dat ze veel minder gevoelig zijn dan de RT-qPCR-test [27]. De betrouwbaarheid en toepasbaarheid van de nieuwe *point of care*-testen worden momenteel vergeleken met de resultaten die afkomstig zijn van RT-qPCR- en serologische testen, die echter zelf nog onvoldoende gevalideerd zijn.

Om de kwaliteit van testen te verhogen en testresultaten betrouwbaarder te kunnen duiden, is het beter om testen alleen in te zetten voor mensen met ziektesymptomen. Het veelvuldig testen van mensen met milde of a-symptomatische klachten in gebieden waar SARS-COV-2 al veel voorkomt, heeft qua behandeling geen toegevoegde waarde. Er bestaat voor deze mensen geen specifieke behandeling en bijgevolg kan de test op dit vlak ook geen verschil maken. Als men testen niet meer gebruikt voor deze doelgroep kan men de vrijgekomen testcapaciteit inzetten voor zieke patiënten en zorgpersoneel [16], bijvoorbeeld om bij patiënten met matige tot ernstige griepverschijnselen een aanvullende CT-scan, serologisch, immunologisch en nutritioneel onderzoek uit te voeren. Hierdoor kunnen de SARS-COV-2-besmettingsgraad en ernstige COVID-19-

ziekte-erisico's betrouwbaarder ingeschat worden en verantwoord gebruikt worden voor meer selectieve verplichte quarantainemaatregelen [28–30].

Een nieuw griepseizoen vraagt om reflectie op het huidig beleid

Met de koudere temperaturen staan we aan de vooravond van een nieuw griepseizoen en neemt de kans op een verkoudheid en griepverschijnselen door allerlei virussen, zoals het influenzavirus en het coronavirus toe. Het duiden van een SARS-COV-2-besmetting uitsluitend op basis van een RT-qPCR-test wordt in dit seizoen nog lastiger. Dit toont ons nog meer het belang van een valide en betrouwbare test- en diagnoseprocedure die toelaat om te differentiëren tussen verschillende soorten infecties en de besmettelijkheid daarvan voor anderen.

Over de auteurs

Dr. ir. Carla Peeters. *Immunoloog, werkte jaren op het RIVM en was bestuurder van zorgorganisaties. COBALA Good Care Feels Better ®.*

Prof. dr. Wim Vanden Berghe. *Faculteit Biomedische Wetenschap, PPES Labo Eiwitchemie, Proteoomanalyse & Epigenetische signalering, Universiteit Antwerpen.*

Prof. dr. Mattias Desmet. *Faculteit Psychologie en Onderwijs
Wetenschappen, Universiteit Gent.*

Referenties

1. Kilic, T., R. Weissleder, and H. Lee, *Molecular and Immunological Diagnostic Tests of COVID-19: Current Status and Challenges*. iScience, 2020. **23**(8): p. 101406.
2. Yan, Y., L. Chang, and L. Wang, *Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures*. Rev Med Virol, 2020. **30**(3): p. e2106.
3. Corman, V.M., et al., *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. Euro Surveill, 2020. **25**(3).
4. Roche, <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/pi/en/home>
(<https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/pi/en/home>). 2020.
5. CDC, <https://www.fda.gov/media/134922/download>
(<https://www.fda.gov/media/134922/download>), 2020.
6. FDA, <https://www.fda.gov/media/136151/download>
(<https://www.fda.gov/media/136151/download>), 2020.

7. RIVM, <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/feiten-en-cijfers> (<https://www.rivm.nl/griep-grieprik/feiten-en-cijfers>), 2020.
8. Rao, S.N., et al., *A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19*. *Infect Dis Ther*, 2020. **9**(3): p. 573-586.
9. Jefferson, T., et al., *Viral cultures for COVID-19 infectivity assessment*. *Systematic review*. medRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932> (<https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932>).
10. Haddar, C., et al., *Brief comparative evaluation of six open one-step RT-qPCR mastermixes for the detection of SARS-CoV-2 RNA using a Taqman probe*. *Journal of Clinical Virology*, 2020. **in press**: p. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104636> (<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104636>).
11. Xiao, A.T., et al., *Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study*. *J Clin Virol*, 2020. **127**: p. 104346.
12. Gombar, S., et al., *Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19*. *J Clin Virol*, 2020. **129**: p. 104477.

13. Kang, H., et al., *Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection?* J Med Virol, 2020.
14. Walsh, K.A., et al., *SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection.* J Infect, 2020. **81**(3): p. 357–371.
15. G., G., *Testing Times.* . Nature, 2020. **583**: p. 506–509.
16. Zitek, T., *The Appropriate Use of Testing for COVID-19.* West J Emerg Med, 2020. **21**(3): p. 470–472.
17. Yonker, L.M., et al., *Pediatric SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses.* J Pediatr, 2020.
18. Sciensano, *COVID19 factsheet 14 juni 2020.* https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf (https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf), 2020.
19. LeBlanc, J.J., et al., *Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories.* J Clin Virol, 2020. **128**: p. 104433.
20. Laureano, A.F.S. and M. Riboldi, *The different tests for the diagnosis*

of COVID-19 – A review in Brazil so far. JBRA Assist Reprod, 2020. **24**(3): p. 340-346.

21. EUnetHTA, *What is the diagnostic accuracy of molecular methods that detect the presence of the SARS-CoV-2 virus in people with suspected COVID-19* Project ID: RCROT02 2020. https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/07/Project_Plan_RCROT02_Molecular_Methods_31.07.2020_final.pdf (https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/07/Project_Plan_RCROT02_Molecular_Methods_31.07.2020_final.pdf).

22. Whitman, J.D., et al., *Evaluation of SARS-CoV-2 serology assays reveals a range of test performance*. Nat Biotechnol, 2020.

23. EUnetHTA, *RAPID COLLABORATIVE REVIEW ON THE CURRENT ROLE OF ANTIBODY TESTS FOR NOVEL CORONAVIRUS SARS-COV-2 IN THE MANAGEMENT OF THE PANDEMIC*. Project ID: RCR OT 01, 2020. https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/06/RCR_OT_01-_Antibody-tests-for-SARSCoV-2_23-06-2020.pdf (https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/06/RCR_OT_01-_Antibody-tests-for-SARSCoV-2_23-06-2020.pdf).

24. Lisboa Bastos, M., et al., *Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2020. **370**: p.

m2516.

25. Deeks, J., et al., *Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2 (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, 2020. **DOI: 10.1002/14651858.CD013652**.

26. Doshi, P., *Covid-19: Do many people have pre-existing immunity?* BMJ, 2020. **370**: p. m3563.

27. Guglielmi, G., *Fast coronavirus tests: what they can and can't do*. Nature, 2020. **585**(doi: 10.1038/d41586-020-02661-2): p. 496-498

28. Song, J.W., et al., *Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 3410.

29. Laing, A.G., et al., *A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis*. Nat Med, 2020.

30. Hadjadj, J., et al., *Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients*. Science, 2020. **369**(6504): p. 718-724.

GERELATEERDE CONTENT ONDERWERPEN

(<https://www.hpdetijd.nl/2020-07-05/stop-met-coronatest-anderhalve-meter-afstand-en-het-verplicht-dragen-van-mondkapjes/>)
Stop met anderhalve meter afstand en het verplicht dragen van mondkapjes

LEVEN dr. Carla Peeters

(<https://www.hpdetijd.nl/2020-09-13/heroverweeg-het-gebruik-van-mondkapjes-in-de-klas/>)
Heroverweeg het gebruik van mondkapjes in de klas'

LEVEN dr. Carla Peeters

(<https://www.hpdetijd.nl/2020-08-11/9-manieren-om-corona-te-voorkomen/>)
9 manieren om corona te voorkomen

PREMIUM LEVEN

dr. Carla Peeters

(<https://www.hpdetijd.nl/2020-07-01/aantonen-beschermende-werking-van-medische-mondmaskers-blijkt-niet-zo-eenvoudig/>)
Aantonen beschermende werking van medische mondkapjes blijkt niet zo eenvoudig

LEVEN dr. Carla Peeters

Inschrijving nieuwsbrief

☐ HP/De Tijd mag mij drie keer per week een nieuwsbrief sturen.

e-mailadres

verstuur



