

## COVID-19 testen (nav vraag Haga)

RIVM 1 oktober 2020

### ***Wat is een PCR test?***

De polymerase kettingreactie (polymerase chain reaction = PCR) is een techniek om specifieke stukjes genetische code miljarden keren te vermenigvuldigen. Voor SARS-CoV-2 is dat RNA, een alternatief voor DNA.

Een deel van de testen wordt door de laboratoria zelf ontwikkeld (in house), een deel via commercieel verkrijgbare testkits. En test-systemen. Voor de meeste testen is het nodig dat het virale RNA eerst vrij gemaakt wordt uit de virusdeeltjes. Om grotere monsteraantallen te kunnen verwerken gebruiken laboratoria hiervoor geautomatiseerde systemen. De meeste PCR-testen doen er een aantal uren over, van monsterverwerking tot amplificatie en uitslag. Er zijn snellere testen in ontwikkeling en enkele zijn al beschikbaar, om in minder dan een uur een uitslag te genereren. Deze testen zijn vooralsnog alleen in gebruik voor lage aantallen monsters, bijv. voor spoedgebruik in een ziekenhuis.

### ***Hoe zit het met de betrouwbaarheid van testen in het algemeen?***

Belangrijkste zijn sensitiviteit en specificiteit (Banoo 2010, Watson 2020, Vankrunkelsven 2020). Tekst uit van rivm.nl. Voor aanvullende informatie zie <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend> (versie van 25 sept 2020)

**Sensitiviteit** geeft het vermogen aan van de test om de ziekte aan te tonen, het is de fractie van het totaal aantal mensen met de ziekte dat een positieve testuitslag heeft. Een hoge sensitiviteit betekent dat er maar weinig fout-negatieven zijn (mensen die wel de ziekte hebben, maar met een negatieve testuitslag), maar sluit niet uit dat er veel fout-positieven kunnen zijn (dat hangt af van de specificiteit – zie onder). Een test met een hoge sensitiviteit is daarom geschikt om ziekte uit te sluiten bij een negatieve testuitslag.

De sensitiviteit van een test heeft meerdere aspecten. Van belang is het verschil tussen de technische (of analytische) sensitiviteit en de klinische sensitiviteit. De technische sensitiviteit geeft aan hoe goed een test de beoogde moleculen kan aantonen. Dat is gemakkelijk in het laboratorium te evalueren.

Klinische sensitiviteit hangt niet alleen af van de technische kwaliteiten van de test, maar ook van bijv. het onderzochte materiaal, hoe goed het is afgenomen en van de timing van de afname in het beloop van de ziekte. Bij testen die het virus aantonen, zoals PCR, neemt de sensitiviteit af met de tijd, omdat de uitscheiding van het virus bij de meeste geïnfecteerden na een aantal dagen afneemt. Bij serologische testen is de sensitiviteit juist laag in het begin, omdat het enige tijd duurt voor de antistofproductie op gang komt.

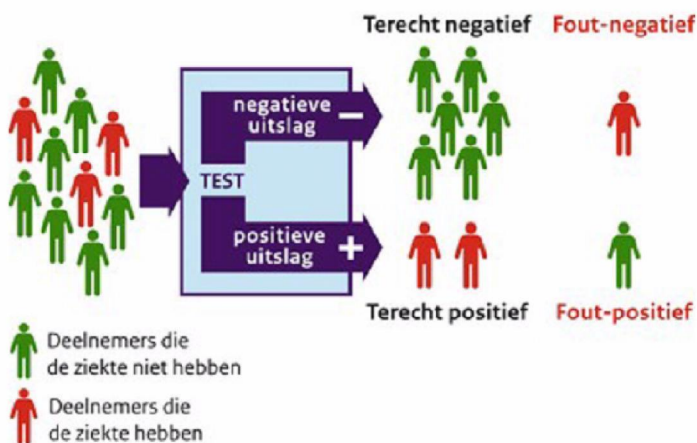
**Specificiteit** geeft de fractie aan van de mensen met een negatieve testuitslag die de ziekte niet hebben. Een hoge specificiteit betekent dat er maar weinig fout-positieven zijn (mensen die de ziekte niet hebben, met toch een positieve testuitslag), maar sluit niet uit dat er veel fout-negatieven kunnen zijn. Een test met een hoge specificiteit is geschikt om de ziekte te bevestigen bij een positieve testuitslag. Vooral bij ziekten die weinig voorkomen (lage prevalentie) is het van

belang dat de specificiteit zo hoog mogelijk is, om fout-positieve uitslagen zo veel mogelijk te beperken.

Met behulp van de sensitiviteit en specificiteit is de **positief voorspellende waarde** (positive predictive value, PPV) en de **negatief voorspellende waarde** (negative predictive value, NPV) te berekenen: de kans dat een positieve respectievelijk negatieve testuitslag ook juist is. Deze hangt ook af van de prevalentie van de te onderzoeken ziekte in de onderzochte populatie. Dat hangt af van welke mensen getest worden, hoe vaak komt de ziekte voor en welke selectie er verder plaats vindt voor de test wordt uitgevoerd.

Bij gebruik van een test bij mensen met een typisch ziektebeeld zal de voorafkans dat ze daadwerkelijk de ziekte hebben (prevalentie) relatief hoog zijn en zal de test een goede positief voorspellende waarde hebben. Om de ziekte uit te sluiten bij een negatief testresultaat is een test met een hoge sensitiviteit nodig.

Bij gebruik van een test bij mensen met een lage prevalentie, bijv. bevolkingsonderzoek, of mensen zonder (typische) klachten is de voorafkans dat ze daadwerkelijk de ziekte hebben heel laag en is de negatief voorspellende waarde hoog, maar de positief voorspellende waarde relatief laag zijn. Bij ziektes waar een positieve uitslag grote gevolgen heeft, moet een positief resultaat dan bevestigd worden met een test met een hoge specificiteit.



**Figuur 2.** Testuitslag kan verschillen van werkelijkheid (bron: RIVM)

### Rekenvoorbeelden

(rekentool: [BMJ](#))

Bij een prevalentie in de te onderzoeken populatie van 20% (bijv. mensen met typische verschijnselen na blootstelling aan een bekend positief persoon) met een test met een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 98,5% (hoge prevalentie, goede test):

De PPV = 94,1% en de NVP = 99%.

**Hoe zit het met de betrouwbaarheid van een PCR-uitslag voor Sars-Cov2 in de praktijk?**

Geen enkele medische test is 100% zeker. De PCR is het meest gevoelig als mensen de meeste virusdeeltjes uitscheiden, op de dag dat de klachten beginnen en een aantal dagen daarna. De klinische sensitiviteit, % positief met PCR van werkelijk geïnfecteerde personen, wordt bepaald door tijdstip van afname van een monster ten opzichte van tijdstip van infectie en door de kwaliteit van afname van een monster. Uitgaande van een correct afgenomen monster stijgt de sensitiviteit van 0% op moment van infectie tot circa 30% 4 dagen later en 60% op moment van ontstaan symptomen op dag 5 na infectie. Daarna stijgt dat door tot circa 80% op dag 8 na infectie waarna de sensitiviteit langzaam afneemt tot circa 30% 21 dagen na infectie. De afname van % PCR positief vanaf 8 dagen na infectie hangt samen met genezing, klaring van de infectie. Dit zijn mediane gegevens. De klinische specificiteit, % negatief met PCR als iemand niet geïnfecteerd is, is geschat tussen de 95-100%.

#### **Verdere informatie**

- 5.1.2e Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:C4670.
- 5.1.2e et al. Wat is de reallife gevoeligheid van PCR-tests voor de opsporing van SARS-CoV-2? Tijdschr. voor Geneeskunde, 76, 2020. doi: 10.2143/TVG.76.00.2000000.
- LCI richtlijn COVID-19, paragraaf diagnostiek. [https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19#index Diagnostiek](https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19#index_Diagnostiek)
- LCI richtlijn COVID-19, Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19. <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>
- Taskforce serologie, evaluatie antistof testen. 15 juli 2020. [https://www.nvmm.nl/media/3667/status-validation-elisa-and-auto-analysers\\_2020715\\_final.pdf](https://www.nvmm.nl/media/3667/status-validation-elisa-and-auto-analysers_2020715_final.pdf)
- 5.1.2e Leuk zo'n bloedtest. Maar kunt u daarna weer naar buiten? Volkskrant 10 april 2020. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/leuk-zo-n-bloedtest-maar-kunt-u-daarna-weer-naar-buiten~bbd6d2fe3/>