

Over de betrouwbaarheid van de PCR-test voor SARS-CoV-2

Analytische/technische betrouwbaarheid

De analytische/technische **sensitiviteit** van de PCR-test is dat deze tussen 1-10 kopieën genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 in een PCR reactie detecteert (1, 9, 10). Dit weten we omdat bij validatie van de PCR-test de limiet van detectie wordt bepaald (11).

De analytische/technische **specificiteit** van de PCR-test is dat deze alleen genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus detecteert. Soms bevat een PCR-test nog een component, of alleen een component, die SARS virussen detecteert in de groep van SARS virussen waartoe SARS-CoV-2 behoort. Omdat alleen SARS-CoV-2 uit deze groep van SARS virussen in mensen voorkomt, is een deze component voor diagnostiek in mensen ook specifiek voor SARS-CoV-2. De PCR-test detecteert dus geen andere virussen en bacteriën die klachten kunnen geven die lijken op die van COVID-19 of bij mensen zonder klachten in de luchtweg kunnen voorkomen, zoals griepvirus, verkoudheidsvirus en *Chlamydia pneumoniae*. Dit weten we omdat bij validatie van de PCR-test heel uitgebreid de kruisreactiviteit van de PCR-test met deze virussen en bacteriën wordt uitgetest (11).

Er is een **kwaliteitscontrole programma** wat vanuit de WHO referentielaboratoria in Nederland, gevestigd bij het RIVM en het Erasmus MC, de kwaliteit van de gebruikte PCR-testen in Nederlandse laboratoria bewaakt (12, 13). Verdere informatie over de PCR-test staat hier: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/testen> (9).

Klinische betrouwbaarheid

De PCR-test bepaalt of een getest persoon genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 bij zich heeft en daarmee of een persoon met het virus geïnfecteerd is. Een persoon die het SARS-CoV-2 virus bij zich heeft kan daar ziek van worden of niet. Het percentage van met SARS-CoV-2 geïnfecteerde personen wat ziek wordt is niet precies bekend; schattingen voor geen tot milde symptomen lopen uiteen van 5-80% (4). Een recente metaanalyse geeft een samenvattend percentage voor asymptomatische infectie van 15.6% (95% CI, 10.1%-23.0%), waarbij er grote verschillen kunnen zijn tussen specifieke groepen SARS-CoV-2 positieve personen (3).

In het huidige document wordt geen onderscheid gemaakt tussen PCR-test positief en besmettelijk en PCR-test positief en niet besmettelijk. Een beschouwing hierover staat hier: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Toelichting%20PCR_RIVM.pdf (10).

De klinische betrouwbaarheid van de PCR-test is afhankelijk van een groot aantal factoren:

- De analytische/technische sensitiviteit en specificiteit van de PCR-test (zie hierboven)
- De hoeveelheid SARS-CoV-2 aanwezig in de bovenste luchtweg van iemand die geïnfecteerd is; het hoogst enkele dagen na infectie en houdt dan enkele dagen aan waarna het minder wordt doordat het lichaam het virus opruimt. De **vooraf kans** op een positieve PCR-test is dus het hoogst als een persoon 2-10 dagen na infectie wordt bemonsterd.
- De kwaliteit van het afgenomen monster om te testen met de PCR-test; het meest sensitief is om zowel een monster te nemen van de keel (orofarynx) en uit de neus (nasofarynx of tenminste hoog in de neus). Mensen die monster afnemen worden getraind om dit goed te doen. De **vooraf kans** op een positieve PCR-test is dus het hoogst als een persoon op een juiste manier wordt bemonsterd.

- Of een persoon symptomen heeft of niet; bij iemand met symptomen die passen bij COVID-19 is de **vooraf kans** op een positieve PCR-test hoger dan bij een persoon die geen klachten heeft; vooral in de eerste dagen na ontstaan symptomen. Symptomatisch testen versus asymptomatisch testen.
- Of een persoon enkele dagen voor het testen een hoge waarschijnlijkheid van besmetting heeft of niet; iemand die dicht bij een COVID-19 patiënt is geweest heeft een veel hogere **vooraf kans** om PCR-test positief te worden dan iemand die willekeurig van de straat wordt 'geplukt'. Bron en contactonderzoek versus screening.
- Hoe hoog de **prevalentie** is van circulatie van het virus; bij hoge prevalentie is de **vooraf kans** dat bij een persoon het virus gedetecteerd wordt hoger dan bij een lage **prevalentie**.

Bovenstaande factoren bepalen de kans of een positieve PCR-test waar aangeeft of een geteste persoon het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus bij zich heeft en of een negatieve PCR-test waar aangeeft of de geteste persoon het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus niet bij zich heeft. Om daar vat op te krijgen worden een aantal grootheden gebruikt, **klinische sensitiviteit** en **klinische specificiteit** en **positief voorspellende waarde** (PPV) en **negatief voorspellende waarde** (NPV) van de PCR-test en de afhankelijkheid van die grootheden van **prevalentie** en **vooraf kans** (12, 13).

De **klinische sensitiviteit** geeft de waarschijnlijkheid aan dat de PCR-test positief is als de geteste persoon COVID-19 heeft (% waar positief). Voor de SARS-CoV-2 PCR test wordt deze op basis van analyse van veel publicaties geschat op **67 tot 98%** (2, 5, 6, 7, 8). Deze range is vooral het gevolg van de variatie in virusuitscheiding, type en juistheid van afgenomen monster en tijdstip van bemonstering bij een COVID-19 patiënt. Hier kan dus een **foutief-negatief** resultaat voorkomen; in 2 tot 33%.

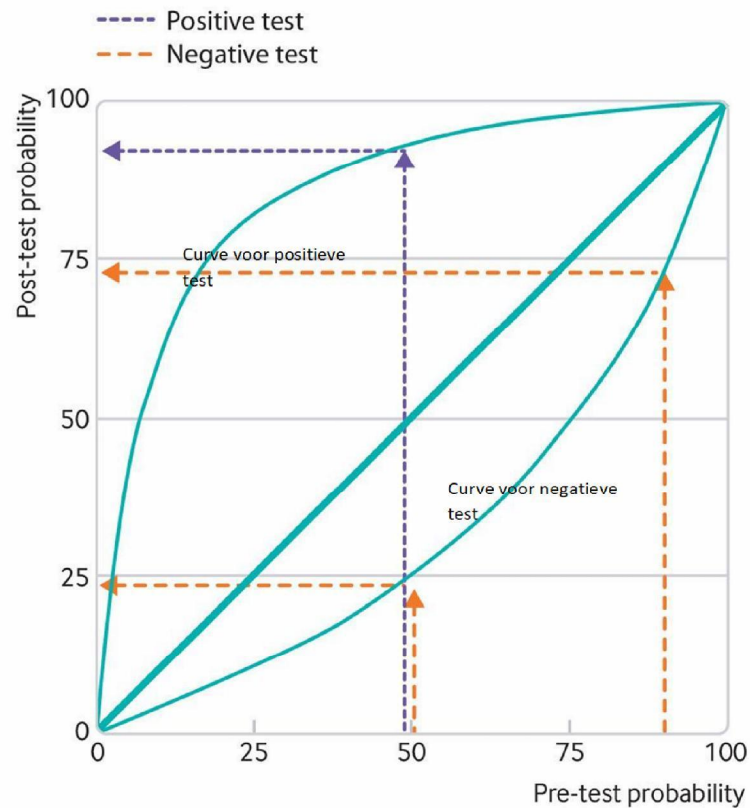
De **klinische specificiteit** geeft de waarschijnlijkheid aan dat de PCR-test negatief is als de geteste persoon geen COVID-19 heeft (% waar negatief). Voor de SARS-CoV-2 PCR test wordt deze op basis van analyse van veel publicaties geschat op **96 tot 99.5%** (2, 5, 6, 7, 8). Deze range is vooral het gevolg van de analytische/technische specificiteit van de gebruikte PCR-testen. Hier kan dus een **foutief-positief** resultaat voorkomen; in 0.5 tot 4%.

De **positief voorspellende waarde** (PPV) geeft de waarschijnlijkheid aan dat de geteste persoon COVID-19 heeft als de PCR-test positief is.

De **negatief voorspellende waarde** (NPV) geeft de waarschijnlijkheid aan dat de geteste persoon geen COVID-19 heeft als de PCR-test negatief is.

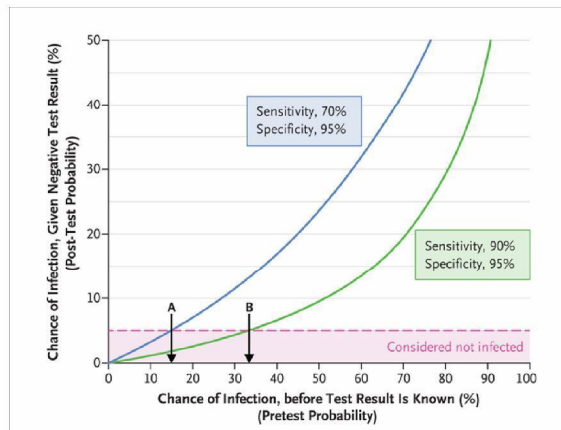
Zoals hierboven aangegeven is de **klinische sensitiviteit** en **klinische specificiteit** afhankelijk van de **vooraf kans** dat een positieve PCR-test waar positief is en een negatieve PCR-test waar negatief. Omdat dit zo is wordt daarvan gebruik gemaakt om met hoogste zekerheid de personen te identificeren die COVID-19 hebben en bijdragen aan verspreiding. Daarom werd in het begin van de epidemie met een strenge casusdefinitie gewerkt van typische symptomen en mogelijk contact met COVID-19 positieve personen (o.a. reishistorie China). En is de voorwaarde om te laten testen nu nog steeds het hebben van symptomen (9, 12).

De samenhang tussen vooraf kans en achteraf kans op een positieve en negatieve PCR-test staat hieronder in een grafiek genomen uit bron 7.



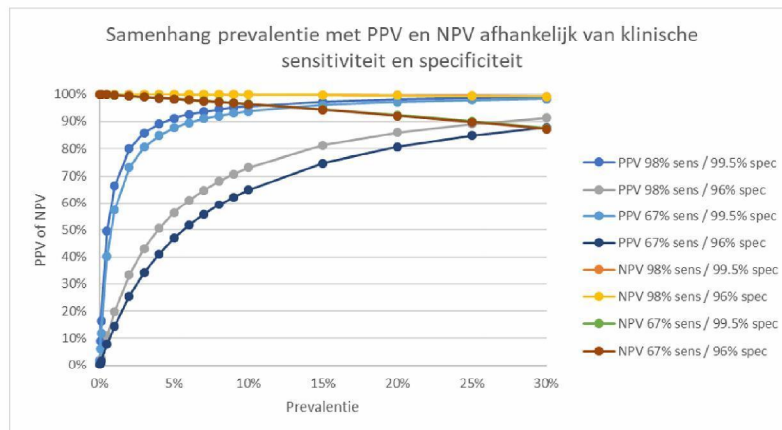
Zonder voorselectie is de **vooraf kans** en **achteraf kans** voor positief of negatief testen gelijk (rechte lijn in de grafiek). Met voorselectie voor hogere **vooraf kans** op positieve test neemt de **achteraf kans** dat inderdaad een positieve test wordt verkregen sterk toe, en is de kans op een negatieve test natuurlijk lager.

De samenhang tussen **vooraf kans** en **achteraf kans** is voor negatief testen afhankelijk van de **klinische sensitiviteit**. Voor een beschouwing over **foutief-negatief** resultaat staat dat weergegeven in onderstaande grafiek genomen uit bron 8.



Bij hoge **klinische sensitiviteit** van de PCR-test wordt pas bij een hogere **vooraf kans** op infectie een persoon niet geïnfecteerd beoordeeld (grens 5% achteraf kans; rode gebied in de figuur) (B) dan bij een lagere **klinische sensitiviteit** van de PCR-test (A). Hier gebruik van maken kan nuttig zijn als een negatieve PCR-test direct verband zou houden met het besmettelijk zijn van een persoon in het kader van inperken van verspreiding door de juiste personen in quarantaine te plaatsen.

De samenhang van de **positief voorspellende waarde (PPV)** en **negatief voorspellende waarde (NPV)** met **prevalentie** en **klinische sensitiviteit** en **klinische specificiteit** staat hieronder in een grafiek weergegeven, gebaseerd op de grenzen van de eerder genoemde waarden uit de literatuur.



Het is duidelijk dat vooral de **positief voorspellende waarde** van de PCR-test beïnvloed wordt door **prevalentie** tussen 0 en 30%. Dit is het sterkst merkbaar bij een lagere **klinische specificiteit** en niet zozeer bij een lagere **klinische sensitiviteit** van de PCR-test.

De invloed op de **negatief voorspellende waarde** van de PCR-test laat zich vooral gelden bij een lagere **klinische sensitiviteit** en niet zozeer bij een lagere **klinische specificiteit** van de PCR-test.

Prevalentie is dus ook een factor in de **vooraf kans** of een persoon positief gaat testen voor COVID-19.

Bij lage **prevalentie** is de **positief voorspellende waarde** van een PCR-test dus laag als de **vooraf kans** of een persoon positief gaat testen voor COVID-19 niet beïnvloed wordt. De **positief voorspellende waarde** kan dus verhoogt worden door de **vooraf kans** te verhogen, wat vooral nuttig is als de **prevalentie** laag is zoals uit de grafiek blijkt. Daarmee wordt automatisch ook de kans op **foutief-positief** drastisch verlaagd. En daarmee het onterecht plaatsen van positief geteste personen in quarantaine. Van dit fenomeen is en wordt gebruik gemaakt door het toepassen van een **casus-definitie** waarin het hebben van specifieke symptomen (in screening) en blootstelling aan iemand met COVID-19 (bron- en contactonderzoek) een rol spelen. Het toevoegen van testen van personen zonder symptomen en zonder direct contact met een COVID-19 patiënt verlaagd de **vooraf kans** op een positieve PCR-test drastisch en zal de prevalentie dus een grotere bijdrage geven aan de **positief voorspellende waarde**; bij lage **prevalentie** zal dit dus resulteren in relatief meer **foutief-positieven**.

Bronnen

Literatuur

1. Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res.* 2020 Nov;26:149-159. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.002. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32837738; PMCID: PMC7406419.
2. **5.1.2e** MJM. Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:C4670
3. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul 21:10.1002/jmv.26326. doi: 10.1002/jmv.26326. Epub ahead of print. PMID: 32691881; PMCID: PMC7404334.
4. Heneghan C, Brassey J, Jefferson T. COVID-19: What proportion are asymptomatic? The Centre for Evidence-Based Medicine. Evidence Service to support the COVID-19 response. April 6, 2020; <https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-what-proportion-are-asymptomatic/>
5. Stites EC, Wilen CB. The Interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests. *Med (N Y).* 2020 Aug 21. doi: 10.1016/j.medj.2020.08.001. Epub ahead of print. PMID: 32864639; PMCID: PMC7441939.
6. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep 29:S2213-2600(20)30453-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30453-7. Epub ahead of print. PMID: 33007240; PMCID: PMC7524437.
7. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020 May 12;369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808. PMID: 32398230.
8. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):e38. doi: 10.1056/NEJMp2015897. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32502334.

RIVM en LCI webpagina's

9. RIVM. Testen op COVID-19. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/testen>
10. RIVM. Toelichting PCR RIVM. https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Toelichting%20PCR_RIVM.pdf
11. RIVM. Toelichting Ct-waarde. https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Toelichting%20Ct-waarde_0.pdf
12. LCI-RIVM. COVID-19 richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>
13. LCI-RIVM. Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19 Bijlage bij de LCI-richtlijn COVID-19 | Versie 12 november 2020; <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>

Berekeningen

Diagnostic test evaluation calculator. MedCalc® easy-to-use statistical software.
https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php

Tenny S, Hoffman MR. Prevalence. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430867/>