

PELS RIJCKEN

Voorzieningenrechter Rechtbank Den Haag

Zitting van 23 november 2020, 11.00 uur

Zaaknummer/rolnummer C/09/602130 KG ZA 20-1060

Conclusie van antwoord

inzake

de Staat der Nederlanden (ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport),

waarvan de zetel is gevestigd te Den Haag,

gedaagde,

advocaten: mr. K. Teuben en M.R. Botman

tegen

1. de Stichting Viruswaarheid,

■■■■■ ■■■■■,

2. Willem Christiaan Engel,

■■■■■ ■■■■■,

3. Jeroen Pols,

■■■■■ ■■■■■,

eisers,

advocaat: mr. G.C.L. van de Corput

1 Inleiding

- 1.1 In december 2019 stak in de regio Wuhan in China een nieuw coronavirus de kop op, ook wel SARS-Cov-2 genoemd (hierna ook: "**het coronavirus**"). Dit virus, of beter gezegd het ziektebeeld dat het virus veroorzaakt, wordt ook **COVID-19** genoemd. In Nederland werd op 27 februari 2020 de eerste patiënt met het virus vastgesteld. In andere landen, binnen en buiten Europa, dook het virus al eerder op.¹ Op 30 januari 2020 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie ("**WHO**") de uitbraak tot Public Health Emergency of International Concern uitgeroepen. Op 11 maart 2020 verklaarde de WHO de uitbraak van het virus tot pandemie. De WHO heeft de lidstaten van de Europese regio opgeroepen alles te doen wat nodig is in hun nationale context om de verspreiding van het coronavirus tegen te gaan. Dat wil zeggen dat volgens de WHO ieder land goed moet kijken naar de eigen situatie en in overleg met experts bepaalt welke maatregelen moeten worden genomen.²
- 1.2 In de loop van de tijd heeft de Staat verschillende, elkaar aanvullende, maatregelen getroffen in het kader van de bestrijding van het coronavirus. De Staat baseert zich daarbij steeds op adviezen van deskundigen. De elkaar snel opvolgende ontwikkelingen en nieuw verworven inzichten over het virus worden onverwijld in de adviezen betrokken en daardoor tevens in het beleid en de maatregelen van de Staat. De genomen maatregelen worden op basis van de actuele ontwikkelingen voortdurend geëvalueerd.
- 1.3 Eisers menen dat het overheidsbeleid ter bestrijding van het coronavirus, meer in het bijzonder het testbeleid, onrechtmatig is, omdat volgens eisers de dagelijkse aantallen positieve testresultaten als graadmeter worden gebruikt voor de stand van de epidemie en de bevolking gebrekkig zou worden voorzien van informatie. De handelwijze van de Staat zou dus in twee opzichten onrechtmatig zijn (punt 4 dagvaarding). In de eerste plaats zouden aan de zogenoemde PCR-test eigenschappen worden toegedicht die deze niet heeft. Het beleid zou aldus zijn gebaseerd op een onbruikbare test waarvan de resultaten volkomen onbetrouwbaar zijn. In de tweede plaats zou de aan de bevolking gecommuniceerde informatie niet voldoen aan de minimale eisen die aan de uitgangspunten van overheidscommunicatie gesteld worden. Op basis van deze stellingen vorderen eisers in dit kort geding dat het de Staat wordt bevolen om het gebruik van de PCR-test te beëindigen, en/of te veroordelen om "alle vormen van overheidscommunicatie" (waaronder de overheids- en GGD-websites, persberichten en persconferenties) aan te passen zodat deze voldoen aan de "Uitgangspunten overheidscommunicatie".
- 1.4 De Staat stelt zich op het standpunt dat de vorderingen moeten worden afgewezen. In deze conclusie zet de Staat de feiten achtergronden uiteen ten aanzien het testbeleid

¹ Zie <https://www.rivm.nl/coronavirus/covid-19>.

² Kamerbrief van de Minister van VWS van 20 maart 2020 inzake COVID 19: Update stand van zaken, met kenmerk: 1665223 203449 PG.

en de communicatie. De Staat zal ter zitting nader verweer voeren en toelichten waarom de vorderingen van eisers moeten worden afgewezen.

2 Achtergronden testbeleid

- 2.1 De strategie van het kabinet in de bestrijding van het coronavirus is gericht op het maximaal controleren van het virus. Verspreiding van het virus moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Daarbij zijn drie ankerpunten leidend: 1) een acceptabele belastbaarheid van de zorg, 2) het beschermen van kwetsbare mensen in de samenleving en 3) het zicht houden op en het inzicht hebben in de ontwikkeling van de verspreiding van het virus.³
- 2.2 Het testbeleid vormt hierbij een belangrijke pijler. Dit beleid dient twee doelen: 1) het bestrijden van het coronavirus en 2) het continueren van het maatschappelijk en economisch verkeer. Vanaf 1 juni 2020 is het testbeleid dat iedereen met klachten die passen bij het coronavirus zich kan laten testen (bij een van de GGD-testlocaties). Het voornemen is dat per 1 december 2020 ook mensen zonder klachten die naar voren komen uit bron- en contactonderzoek en uit de app CoronaMelder zich kunnen laten testen.⁴
- 2.3 Testen is essentieel om het virus maximaal te kunnen controleren. Het testen en traceren (bron- en contactonderzoek) draagt bij aan inzicht over de vraag *waar* het virus zich verspreidt en in *welke mate* het virus zich verspreidt. Door te testen wordt voorkomen dat de verspreiding van het virus pas zichtbaar wordt op het moment dat mensen met klachten moeten worden opgenomen in de ziekenhuizen en op de IC's.

Zie ook Mededeling van de Europese Commissie 'Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties', van 15 april 2020, onder 1:⁵

"Testen op de aanwezigheid van of blootstelling in het verleden aan SARS-CoV-2 is een essentieel onderdeel van de strijd tegen de COVID-19-uitbraak en de daarmee gepaard gaande volksgezondheids crisis. Er moet dringend breder worden getest om de pandemie onder controle te krijgen."

- 2.4 Het aantal positieve testen is een belangrijke indicator voor het nemen van maatregelen waarmee de verspreiding van het virus zo vroeg mogelijk de kop in kan worden gedrukt. Bovendien kan de verdere verspreiding van het virus worden gestopt als de tijd tussen het ontstaan van de besmetting bij een patiënt en het opsporen van

³ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19), , p. 1.

⁴ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 november 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1778762-213908-PDC19), p. 12.

⁵ Mededeling van de Commissie Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties 2020/C 122 I/01 C/2020/2391

personen die mogelijk door hem/haar zijn besmet zo kort mogelijk is. Als deze tijd voldoende kort is, wordt het verspreidingsgetal (R) omlaag gebracht.⁶

- 2.5 Testen is dus een belangrijk instrument om te voorkomen dat de zorg overbelast raakt en om kwetsbare mensen in de samenleving te beschermen. Tegelijkertijd draagt het testen bij aan het zoveel mogelijk openhouden van de samenleving. Waar mogelijk tijdig ingrijpen voorkomt dat er op een later moment ingrijpendere maatregelen noodzakelijk zijn.

3 De PCR-test: feiten en achtergronden

3.1 Inleiding

- 3.1.1 De momenteel beschikbare COVID-19-tests kunnen in twee hoofdcategorieën worden ingedeeld: tests waarmee een acute SARS-Cov-2 infectie kan worden opgespoord en tests waarmee blootstelling aan het virus in het verleden kan worden vastgesteld. De eerste categorie tests (waarmee een SARS-Cov-2 infectie kan worden opgespoord) omvat verschillende subtypes. De meest gebruikte tests betreffen enerzijds tests waarmee het genetisch materiaal van het virus kan worden opgespoord, polymerasekettingreactietests ("**PCR-tests**") en anderzijds tests waarmee andere onderdelen van het virus, zoals eiwitten op het oppervlak van het virus, kunnen worden opgespoord. Dit laatste subtype is de **antigeentest**⁷ en wordt ook wel een 'sneltest' genoemd omdat de test na een kwartier een uitslag geeft. Op dit laatste type test, waarop de vorderingen van eisers geen betrekking hebben, zal hierna niet verder worden ingegaan.
- 3.1.2 Het overgrote deel van de testen in Nederland worden afgenomen via de testlocaties van de GGD ("**GGD-teststraten**"). De overheid vindt het belangrijk dat de gebruikte testen betrouwbaar zijn. Op monsters afgenomen in de GGD-teststraten wordt op dit moment de PCR-test als standaard gebruikt om vast te stellen of mensen met klachten die passen bij een acute luchtweginfectie besmet zijn met het SARS-CoV-2 virus (het coronavirus). Daarnaast wordt bij een aantal teststraten ook gebruik gemaakt van antigeentesten.
- 3.1.3 Er vinden ook testen plaats buiten de teststraten, bijvoorbeeld bij zorginstellingen en in zogeheten commerciële teststraten. Bij zorginstellingen gaat het dan ook vooral om PCR-testen, en ook in veel commerciële straten wordt de PCR-test aangeboden (al dan niet in combinatie met sneltesten).

⁶ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 november 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1778762-213908-PDC19), p. 11 en Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 28 augustus 2020 over testen en traceren (kenmerk: 1738555-209580-PG), p. 1, 3, 9.

⁷ Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties' van de Europese Commissie van 15 april 2020 (2020/C 122 I/01).

3.2 De betrouwbaarheid van de PCR-test: de 'gouden standaard'

3.2.1 De PCR-test wordt wereldwijd beschouwd als de 'gouden standaard' om besmettingen met SARS-CoV-2 virus aan te tonen.⁸ De PCR-test wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie ("WHO") en het Europees Centrum voor ziektepreventie- en bestrijding ("ECDC") aanbevolen voor de diagnose van COVID-19, vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit.⁹ Ook de Europese Commissie beschouwt de test op dit moment als meest betrouwbare test, onder verwijzing naar de WHO en de ECDC en moedigt de lidstaten aan de PCR-test te gebruiken.

Op 18 november 2020 heeft de Europese Commissie in haar Aanbeveling over gebruik van snelle antigeentests, nog aangegeven (punt 3):¹⁰

"[...] Currently, the 'gold standard' for COVID-19 diagnostics is the RT-PCR test, which is considered the most reliable methodology for testing of cases and contacts by both the World Health Organisation (WHO) and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)¹¹."

Zie ook (onder meer) de Richtsnoeren van de Europese Commissie van 15 april 2020 (punt 3), overgelegd als **productie 1**.

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

- De analytische/technische sensitiviteit en specificiteit van de PCR-test;
- De hoeveelheid SARS-CoV-2 aanwezig in de bovenste luchtweg van iemand die geïnfecteerd is; deze 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 en uit de neus. 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 het ontstaan van symptomen;
- 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

⁸ Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020, overgelegd als **productie 2**. Deze toelichting betreft een bijlage bij de Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19).

⁹ 'Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties' van de Europese Commissie van 15 april 2020 (2020/C 122 I/01). Zie ook: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> en <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.

¹⁰ COMMISSION RECOMMENDATION of 18.11.2020 on the use of rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, C(2020)8037 final.

¹¹ Te raadplegen via: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf.

- geweest heeft een veel hogere vooraf kans om PCR-test positief te worden getest dan iemand die willekeurig van de straat wordt 'geplukt';
- 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.

3.2.3 Bovenstaande factoren bepalen de kans of een positieve PCR-test correct aangeeft of een geteste persoon het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus bij zich heeft en of een negatieve PCR-test correct aangeeft of de geteste persoon het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus niet bij zich heeft. Om dit in kaart te brengen worden een aantal grootheden gebruikt: klinische sensitiviteit, klinische specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) van de PCR-test en de afhankelijkheid van die grootheden van prevalentie en vooraf-kans.

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%.¹² De range is vooral het gevolg van de variatie in de eerder genoemde factoren: virusuitscheiding, type en juistheid van afgenomen monster en tijdstip van bemonstering bij een COVID-19 patiënt. Een klinische sensitiviteit van 80% betekent dus dat rekening gehouden moet worden met de kans dat maar 8 van de 10 mensen die besmet zijn ook daadwerkelijk positief scoren op de test, rekening houdend met de specifieke groep en omstandigheden waaronder getest wordt.

De klinische specificiteit geeft de waarschijnlijkheid aan dat de PCR-test negatief uitslaat 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%.¹³ 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%. Een klinische specificiteit van 98% betekent dus dat van de 100 geteste personen die geen Sars-Cov-2 besmetting hebben er toch 2 positief kunnen uitslaan.

De prevalentie is, zoals hiervoor al werd opgemerkt, de mate waarin de te onderzoeken ziekte of het te onderzoeken virus binnen de onderzochte populatie voorkomt. Als de (geschatte) prevalentie relatief hoog is – zoals bij gebruik van de test bij mensen met een typisch ziektebeeld of bij mensen die uit bron- en contactonderzoek naar voren komen – zal de test een goede positief voorspellende waarde hebben. De positief voorspellende waarde geeft de waarschijnlijkheid aan dat de geteste persoon Sars-CoV-2 heeft als de PCR-test positief is. Bij gebruik van een test bij (groepen) mensen met een

¹² Zie: E.C. Stites & C.B. Wilen, 'The interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests', (Med) 2020; J. Watson, P.F. Whiting & J.E. Brush, 'Interpreting a covid-19 test result', *BMJ* 2020, 369; E. Surkova, V. Nikolayevskyy & F. Drobniowski, 'False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs', *Lancet Respir Med* 2020 (29-09-2020); S. Woloshin, N. Patel & A.S. Kesselheim, 'False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications', *The New England Journal of Medicine* (06-08-2020); M.J.M. Bonten, 'Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (26-09-2020), overgelegd als **productie 3a tot en met 3e**.

¹³ Zie de in voetnoot 12 genoemde bronnen.

(geschatte) lage prevalentie, bijvoorbeeld bevolkingsonderzoek, of mensen zonder (typische) klachten is de vooraf kans dat ze daadwerkelijk de ziekte hebben laag en is de negatief voorspellende waarde hoog (de kans dat de geteste persoon de ziekte inderdaad niet heeft als de uitslag negatief is), maar zal de positief voorspellende waarde relatief laag zijn.¹⁴

Enkele rekenvoorbeelden: bij een prevalentie in de te onderzoeken populatie van 1% met een test met een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 98,5% (lage prevalentie, goede test), is de positief voorspellende waarde 40% en de negatief voorspellende waarde 100%. 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) is de positief voorspellende waarde 94,1% en de negatief voorspellende waarde 99%.¹⁵

- 3.2.4 De PCR-test is op dit moment de meest gevoelige test die beschikbaar is om infecties met het SARS-CoV2 virus aan te tonen. De PCR-test heeft een hoge sensitiviteit, omdat kleine hoeveelheden genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus in een monster van iemand zichtbaar gemaakt kunnen worden. Vanwege de hoge sensitiviteit, kan de PCR-test worden ingezet bij mensen met en zonder klachten.
- 3.2.5 De PCR-test heeft ook een hoge specificiteit. Dit is van belang, omdat er ook andere virussen en bacteriën circuleren die klachten kunnen geven die lijken op die van COVID-19 of bij mensen zonder klachten in de luchtweg kunnen voorkomen, zoals het griepvirus, verkoudheidsvirus en *Chlamydia pneumoniae*. De PCR-test detecteert deze andere virussen en bacteriën niet en kan de aanwezigheid van SARS-CoV-2 genetisch materiaal in een monster van een patiënt daarom betrouwbaar detecteren.¹⁶

De PCR-test kan mogelijk wel andere sterk gelijkende SARS-virussen oppikken. In Nederland circuleren deze virussen op dit moment echter niet.

- 3.2.6 Zoals hierboven aangegeven is de klinische sensitiviteit en specificiteit mede afhankelijk van de vooraf kans dat een positieve PCR-test waar positief is en een negatieve PCR-test waar negatief. Op basis van analyse van veel publicaties wordt de specificiteit van de PCR-test geschat op 96 tot 99,5%.¹⁷ Dit correspondeert met een percentage fout-positieven van 0,5 tot 4%.
- 3.2.7 Binnen de groep die momenteel wordt getest in de GGD-teststraten (waarbij het in principe gaat om mensen met klachten, zodat er alleen al om die reden sprake is van een hogere vooraf kans, zie § 3.2.2) ligt het percentage positieve testen op dit

¹⁴ Bijlage bij de LCI-richtlijn COVID-19, versie 12 november 2020, te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>.

¹⁵ Bijlage bij de LCI-richtlijn COVID-19, versie 12 november 2020, te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>.

¹⁶ Dit is bekend omdat bij validatie van de PCR-test heel uitgebreid de kruisreactiviteit van de PCR-test met deze virussen en bacteriën wordt uitgetest. Zie ook: Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020.

¹⁷ Zie de in voetnoot 12 genoemde bronnen.

moment (al een tijd) rond of boven 15%. Mede gelet op de hoge sensitiviteit en specificiteit heeft een positieve uitslag momenteel dus een hoge positief voorspellende waarde.

3.3 *Eisen aan de PCR-test*

- 3.3.1 De PCR-tests die worden gebruikt om vast te stellen of iemand is besmet met het coronavirus, moeten (net als iedere andere medische test) aan verschillende eisen voldoen.

CE-markering

- 3.3.2 Om PCR-testen in de Europese Unie in de handel te mogen brengen moeten de testen zijn voorzien van een CE-markering op grond van Europese Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostiek.¹⁸ Fabrikanten moeten een technisch dossier opstellen waaruit expliciet blijkt dat de test veilig is en de beoogde prestaties¹⁹ levert, door aan te tonen dat is voldaan aan de eisen die zijn vastgesteld in bijlage I bij de richtlijn. Deze eisen zien op de veiligheid en gezondheid voor gebruikers van de test. In Nederland zijn deze eisen verwerkt in de Wet op de medische hulpmiddelen ("**Wmh**") en het Besluit in-vitro diagnostica ("**Bivd**").²⁰ Voor COVID-19-tests die voor gebruik door zorgverleners bestemd zijn, geldt dat een fabrikant een CE-markering mag aanbrengen op grond van een verklaring van de fabrikant dat aan de eisen van de richtlijn is voldaan (conformiteitsverklaring).
- 3.3.3 De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd ("**IGJ**") is op grond van de Wet medische hulpmiddelen belast met toezicht op de naleving van de CE-markering (artikel 11 Wmh). De IGJ is bovendien bevoegd om handhavend op te treden. Dit kan ertoe leiden dat het product (bijvoorbeeld de test) van de markt wordt gehaald.²¹
- 3.3.4 De Staat meent overigens dat de PCR-testen niet worden gebruikt op een manier die in strijd is met de gebruiksvoorschriften in het licht van de CE-markering (zie primaire vordering, eerste deel). Zoals hieronder zal worden uiteengezet (§ 3.4), houdt een positieve test in dat het SARS-Cov-2 virus is gedetecteerd en dat de geteste persoon op dat moment dus besmet is met het virus. Dit komt overeen met het doel en de gebruiksvoorschriften van de testen zoals die zijn beoogd door de fabrikant.

¹⁸ Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek PB L 331 van 7.12.1998,

¹⁹ met name wat betreft analytische sensitiviteit, diagnostische sensitiviteit, analytische specificiteit, diagnostische specificiteit, exactheid, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid, met inbegrip van beheersing van de bekende relevante interferenties, en detectiedrempels (Bijlage I, deel A, punt 3, bij Richtlijn 98/79/EG).

²⁰ Deze eisen zijn niet van toepassing op testen die niet op de markt worden gebracht.

²¹ Op de website van de IGJ staat de er sinds het uitbreken van de coronacrisis in maart tot november zo'n 200 meldingen ontvangen zijn die te maken hebben met testen op COVID-19, zowel de producten als de teststraten (niet zijnde GGD-teststraten). Als de inspectie contact opnam met de aanbieder en de regels uitlegde, leidde dat er in verreweg de meeste gevallen al toe dat een product van de markt werd gehaald of werden er werkprocessen aangepast om ze beter te laten voldoen aan geldende regels. (zie: <https://www.igj.nl/onderwerpen/testen-op-covid-19/niet-ggd-teststraten>)

- 3.3.5 In punt 22 van de dagvaarding (derde bullet) wordt aangegeven dat uit de gebruiksbependingen van de fabrikant volgt dat een positieve uitslag niet zonder meer betekent dat de persoon drager is van het virus. De Staat vindt dat niet terug in de gebruiksbependingen die door eisers zijn overgelegd in productie 3. Er is evenmin aangeduid waar deze tekst zou staan. Uit de gebruiksvorschriften die zijn opgenomen in productie 3 blijkt juist dat de PCR-testen bedoeld zijn om het virus te detecteren.
- 3.3.6 Een positieve uitslag van de PCR-test betekent echter niet dat de klachten die iemand heeft ook daadwerkelijk worden veroorzaakt door het virus. Iemand kan bijvoorbeeld besmet zijn, en tegelijkertijd de 'gewone' griep hebben. Om te kunnen beoordelen of eventuele klachten (mogelijk) ook daadwerkelijk worden veroorzaakt door het coronavirus, dient een arts te worden geraadpleegd. Hiertoe volstaat alleen een PCR-test niet. Een arts dient uiteraard ook te worden geraadpleegd om te bepalen of en zo ja, welke behandeling noodzakelijk is. Voor deze doeleinden wordt de PCR-test niet gebruikt. De PCR-test wordt (overeenkomstig het beoogde doel) enkel gebruikt om vast te stellen of iemand besmet is met het SARS-CoV-2 virus.

Validatie van de PCR-test

- 3.3.7 Naast het feit dat de PCR-testen moeten zijn voorzien van een CE-markering, wordt bovendien uitsluitend gebruik gemaakt van testen die zijn gevalideerd. De stelling in de dagvaarding dat validatie-onderzoeken zouden ontbreken (punt 69 van de dagvaarding), is onjuist. Anders dan eisers stellen (in punt 64 van de dagvaarding), heeft het RIVM in een gezamenlijke studie met andere nationaal en internationaal gerenommeerde instituten de initieel gebruikte PCR-test wel degelijk gevalideerd. Het validatierapport is gedeeld met de WHO en gepubliceerd.²² Ook de daarop volgende PCR-tests zijn gevalideerd.
- 3.3.8 Laboratoria die voor de GGD-teststraten testen uitvoeren dienen bovendien aan te tonen dat zij de PCR op correcte wijze uit kunnen voeren, alvorens zij in de diagnostiek-productielijnen opgenomen worden. Dit zogenoemde validatie (evaluatie) vereiste is conform de ISO-151189 norm die van toepassing is op de accreditatie van medisch-microbiologische laboratoria.
- 3.3.9 Hiertoe heeft het RIVM in samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum (beiden WHO SARS-CoV-2 referentielaboratorium) kort na het beschikbaar komen van de initiële PCR-test een kwaliteitsprogramma ontwikkeld om laboratoria te ondersteunen in die validatie, waarbij technieken bij introductie en bij aanpassing getest worden op analytische specificiteit en sensitiviteit. Daarbij wordt aan het RIVM in detail gerapporteerd welke testen in laboratoria worden gebruikt en als dat commerciële

²² Te raadplegen via: <https://www.rivm.nl/documenten/toelichting-ct-waarde-0>).

testen zijn wordt de 'Instruction for use' van de test geraadpleegd.²³ Daarin staan de door de fabrikant uitgevoerde validatiegegevens.²⁴ De laboratoria die de PCR-testen uitvoeren hebben laten zien via het testen van kwaliteitspanels van referentiemonsters (die door het RIVM geleverd worden) dat hun PCR-tests voldoen aan de vereiste standaard, en ontvangen als bewijs daarvan een certificaat.²⁵ Op dit moment wordt door het RIVM in samenwerking met Erasmus Medisch Centrum als vervolg-kwaliteitscheck een ringonderzoek uitgevoerd bij de Nederlandse en buitenlandse gecertificeerde labs die voor Nederland testen. In het kwaliteitsprogramma en in het ringonderzoek is een belangrijk onderdeel een check voor fout-positieven en kruisreactiviteit met verschillende andere virussen die COVID-19-achtige klachten veroorzaken.

3.3.10 Door al deze kwaliteitscontroles zijn de uitkomsten van de verschillende laboratoria vergelijkbaar.

3.3.11 Valideren is overigens ook het advies van de Europese Commissie in de Richtsnoeren van 15 april 2020, punt 5 (zie productie 1 bij deze conclusie):

"5. Validering van de prestaties van tests

[....]

Met name gezien de snelle ontwikkeling van de pandemie kunnen de prestaties van het hulpmiddel echter in de praktijk afwijken van de prestatiestudie die de fabrikant heeft verricht met het oog op de CE-markering. Daarom wordt sterk aanbevolen de klinische prestaties van de tests voor COVID-19 verder te valideren ten opzichte van een referentiemethode bij een voldoende aantal personen in de doelpopulatie voordat de hulpmiddelen in de klinische praktijk worden gebruikt. Wetenschappelijke collegiaal getoetste resultaten voor de klinische validering van commerciële COVID-19-tests worden sterk aanbevolen voordat zij veilig en betrouwbaar kunnen worden gebruikt voor besluitvorming op medisch gebied of op het gebied van de volksgezondheid. Validering is een bevestiging dat de test de door de fabrikant gespecificeerde prestatieniveaus bereikt."

3.4 Wat betekent een positieve uitslag?

3.4.1 Als uit een PCR-test blijkt dat genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus in het onderzochte monster te detecteren is, dan is de geteste persoon besmet. De PCR-test toont dus de aanwezigheid van het coronavirus aan.

3.4.2 De stelling in punt 28 van de dagvaarding dat de aanwezigheid van SARS-Cov-2-virusmateriaal niet automatisch een COVID-19-infectie aantoont en dat wie het materiaal bij zich draagt, niet automatisch besmet is, is in theorie (gedeeltelijk) juist, maar in de praktijk niet juist. Het erfelijk materiaal is (als gevolg van de hoge

²³ Zie voorbeelden in <https://www.rivm.nl/documenten/toelichting-ct-waarde-0>.

²⁴ De eisen en de lijst van laboratoria die daaraan voldoen staan gepubliceerd in: <https://ici.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>.

²⁵ Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020, p. 2.

specificiteit) alleen aantoonbaar als sprake is van een besmetting met SARS-CoV-2. De test toont immers geen andere (verkoudheids)virussen aan die luchtwegklachten bij mensen veroorzaken (zie eerder § 3.2.5). De persoon is dus wel degelijk besmet. Nu in de huidige Nederlandse situatie in principe alleen mensen met klachten getest worden wil dat tevens zeggen dat er sprake is van een actieve infectie.

In de dagvaarding (punt 9 e.v.) wordt betoogd dat de PCR-test niet geschikt zou zijn omdat in januari 2020 de test zou zijn gebaseerd op een aantal genen van "SARS-gerelateerde virussen". Hiertoe wordt verwezen naar het Corman-protocol van 17 januari 2020 (productie 1 bij de dagvaarding) en de kritiek daarop van dr. Peter Borger (productie 2 bij de dagvaarding).

Deze informatie is achterhaald. De initiële PCR-test is ontworpen toen het virus net beschreven was en het virus zelf nog niet beschikbaar was als controlemateriaal. Omdat de genetische code van het virus binnen dagen na de ontdekking van het virus door Chinese wetenschappers wereldwijd is gedeeld kon op basis daarvan met synthetisch controlemateriaal met de genetische code van het SARS-CoV-2 de specificiteit van de initiële PCR voor SARS-CoV-2 bevestigd worden. Door deze aanpak was Nederland ruim voordat het virus zich buiten China naar Europa en Nederland is gaan verspreiden al voorbereid met adequate moleculaire diagnostiek.

Inmiddels is het synthetisch controlemateriaal echter vervangen door het SARS-CoV-2 virus zelf. Dit is gebeurd snel na het beschikbaar komen van het SARS-CoV-2 virus in Nederland: eind februari was er SARS-CoV-2 uit het buitenland beschikbaar en snel daarna was SARS-CoV-2 uit eigen kweek beschikbaar in verband met een eerste geval in Nederland.

- 3.4.3 Een besmetting met het virus leidt niet altijd tot het ontstaan van klachten, met andere woorden tot het ziektebeeld van de ziekte COVID-19. Dat hangt af van de mate van de reactie van het menselijk lichaam, op de besmetting en de snelheid waarmee het menselijk lichaam de geïnfecteerde cellen kan opruimen.

3.5 *Besmettelijkheid versus besmetting*

- 3.5.1 De vraag of iemand *besmet* is met het coronavirus, moet worden onderscheiden van de vraag of iemand *besmettelijk* is. Anders gezegd: het feit dat iemand positief getest is, betekent niet automatisch dat de geteste persoon op het moment van detectie van het genetisch materiaal ook besmettelijk voor anderen is en het virus dus kan overdragen.

De term *besmetting* wordt in deze context gebruikt om een geïnfecteerd persoon aan te duiden, en (vanzelfsprekend) niet in de context van besmette gebouwen, goederen en vervoersmiddelen in de zin van de Wpg.

De term *besmetting* is overigens niet relevant voor de vraag of er algemene maatregelen kunnen worden genomen ter bestrijding van het coronavirus.

Aangezien het coronavirus is aangemerkt als een A-ziekte, heeft de minister van VWS de leiding over de bestrijding.

- 3.5.2 Het is bekend dat delen van het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus in lage hoeveelheden weken in de keel of neus kunnen achterblijven, nadat iemand de besmetting al heeft doorgemaakt. Daarnaast is bekend dat de besmettelijkheid in sterke mate samenhangt met de aanwezigheid van klachten als neusverkoudheid en hoesten, omdat hierbij druppeltjes en mogelijk aerosolen worden geproduceerd waarin zich besmettelijk virus bevindt. Momenteel wordt geadviseerd dat mensen zich alleen laten testen bij klachten. Gelet hierop wordt er bij de aanwezigheid van klachten in combinatie met een positieve PCR-test, voornamelijk vanuit gegaan dat iemand ook besmettelijk voor anderen is.²⁶
- 3.5.3 Daar komt bij dat ook een besmet persoon die (nog) geen klachten heeft, al besmettelijk kan zijn. Deze persoon kan door niezen of hoesten andere mensen besmetten, maar ook enkel door te schreeuwen.²⁷ Daarnaast kan iemand die contact heeft gehad met iemand die besmettelijk is maar (nog) geen klachten heeft, in de dagen daarop klachten ontwikkelen en bijdragen aan de verspreiding van het virus. Dit kan worden voorkomen door het virus tijdig op te sporen en door de besmette persoon of de persoon die contact heeft gehad met een besmette persoon niet in contact te laten komen met andere personen.

3.6 *Afnameprocedure bij de test*

- 3.6.1 De overheid roept de burgers op om zich zoveel mogelijk via de GGD te laten testen. Er zijn op dit moment 600 GGD-teststraten. Daarin worden, op zorgvuldige wijze, monsters afgenomen bij de mensen die zich daar laten testen.
- 3.6.2 Het afnemen van monsters gebeurt door getraind personeel met gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen en conform de geldende richtlijnen en adviezen van het RIVM en WHO.
- 3.6.3 De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd ("IGJ") ziet toe op de uitvoering van het testen van mensen op een besmetting met het coronavirus bij de GGD-locaties. Dit doet de IGJ onder meer op basis van de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg ("Wkkgz"), het Uitvoeringsbesluit Wkkgz en de Wet publieke gezondheid ("Wpg"). Daarnaast houdt de IGJ ook toezicht op de veiligheid van medische hulpmiddelen, inclusief de veilige toepassing daarvan door zorgverleners (Wet op de medische hulpmiddelen en Besluit in-vitro diagnostica). In het 'Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek'²⁸ (**productie 4**), heeft de IGJ in dit verband een aantal

²⁶ Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020.

²⁷ Zie: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/vragen-antwoorden>

²⁸ Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, *Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek. Bij het testen van mensen op een besmetting met het coronavirus (COVID-19) bij GGD-testlocaties en het bron- en onderzoek dat daar indien nodig op volgt*, Utrecht 16 juli 2020.

normen²⁹ en toetsingscriteria uiteen gezet aan de hand van een viertal thema's:

1. randvoorwaarden, 2. kwaliteit, 3. samenwerken en 4. Opschalen. Onder '1. Randvoorwaarden' is te zien aan welke eisen het personeel moet voldoen. Het handelen overeenkomstig de richtlijnen van het RIVM valt daaronder.

- 3.6.4 Er zijn ook private aanbieders van PCR-testen of sneltesten buiten de GGD-teststraten. Deze vormen echter de minderheid. Ook testen die buiten de testlocaties van de GGD worden afgenomen, moeten uiteraard veilig zijn. Om ervoor te zorgen dat duidelijk is aan welke eisen de testen moeten voldoen, hebben het ministerie van VWS, het RIVM, de GGD'en en de IGJ (vooruitlopend op een LCI-richtlijn van het RIVM)³⁰ uitgangspunten opgesteld voor testen op corona buiten de GGD-teststraten 'Uitgangspunten voor inzet testen op COVID-19 (waaronder antigeen(snel)testen) buiten de GGD-testlocaties'.³¹ Ten aanzien van kwaliteit en toezicht gaat het om de volgende criteria:

Kwaliteit & toezicht

- Het initiatief werkt met CE-gemarkeerde testen van fabrikanten die voldoen aan alle eisen die de Wet
- Medische hulpmiddelen (Wmh) en het Besluit in-vitro diagnostica (Bivd) aan medische hulpmiddelen en in vitro diagnostica stelt.
- Het initiatief werkt met testen die klinisch gevalideerd zijn in GGD-teststraten.
- Het initiatief zorgt voor veilige afname van monsters en uitvoering van testen door speciaal daarvoor getraind personeel, met adequate persoonlijke beschermingsmiddelen en onder medische verantwoordelijkheid van een (bedrijfs)arts met een BIG-registratie.
- De IGJ houdt adequaat toezicht op het testen en het testproces.

3.7 Diagnostiek door de laboratoria

- 3.7.1 Voor het uitvoeren van de PCR-test op de monsters die worden afgenomen op de testlocaties van de GGD, wordt gebruik gemaakt van medische en andere laboratoria die een goed kwaliteitssysteem hebben (een ISO15189-accreditatie of vergelijkbaar). Een ISO15189-accreditatie of vergelijkbaar wordt afgegeven door de Raad van Accreditatie ("RvA").

- 3.7.2 De RvA is sinds 2010 aangewezen als nationale accreditatieorganisatie op grond van Europese Verordening (EG) 765/2008.³² Het is een zelfstandig bestuursorgaan.

²⁹ Erkende afspraken, specificaties of criteria over een product, een dienst of een methode (bron: Thesaurus Zorg en Welzijn)

³⁰ LCI-richtlijnen geven per infectieziekte een systematisch overzicht van 1) de meest recente kennis over relevante aspecten; 2) landelijke afspraken over de aanpak van de bestrijding en 3) de rol van de GGD en andere professionals betrokken bij de bestrijding in de publieke gezondheid.

³¹ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Uitgangspunten voor inzet testen op COVID-19 (waaronder antigeen(snel)testen) buiten de GGD-testlocaties – versie 2.0 Zie: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2020/11/04/uitgangspunten-voor-inzet-testen-op-covid-19-waaronder-antigeensneltesten-buiten-de-ggd-testlocaties>.

³² Verordening (EG) nr. 765/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 9 juli 2008 tot vaststelling van de eisen inzake accreditatie en markttoezicht betreffende het verhandelen van producten en tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 339/93 (Voor de EER relevante tekst) PB L 218 van 13.8.2008, blz. 30–47.

Accreditatie door de RvA is een onafhankelijke bevestiging van de deskundigheid, onpartijdigheid en onafhankelijkheid van een laboratorium, op basis van Europees geharmoniseerd internationale normen. De RvA toetst of een laboratorium aan de gestelde normen voldoet, verleent de accreditatie voor een periode van vier jaar en voert periodiek controles uit. Daarmee spreekt zij vertrouwen uit in de kwaliteit van het laboratorium.

- 3.7.3 Naast eisen aan de laboratoria, gelden er in het kader van de accreditatie als gezegd ook eisen aan de methodiek waarop de specifieke PCR-test wordt uitgevoerd door de laboratoria. Zo moeten de testen zijn gevalideerd en dient te worden meegedaan aan ringonderzoeken, waarbij de testresultaten van verschillende laboratoria met elkaar worden vergeleken.

3.8 Ct-waarde

- 3.8.1 Bij een PCR-test wordt het genetisch materiaal in verschillende reactierondes vermenigvuldigd. Het aantal reactierondes dat nodig is om het genetisch materiaal zichtbaar te maken wordt voor de meeste PCR-testen uitgedrukt in een *cycle threshold* (Ct)-waarde. De Ct-waarde is 'de output' die een PCR-test levert. Hoe hoger de Ct-waarde die nodig is om genetisch materiaal aan te tonen, hoe minder genetisch materiaal er bij aanvang van de PCR-test in het monster van de patiënt aanwezig was. Dit is geen absolute waarde voor de hoeveelheid virus maar slechts een relatieve waarde voor de 'virale load'. De Ct-waarde kan bij een bepaalde hoeveelheid virus verschillen, dit is onder andere afhankelijk van welke PCR-test in een laboratorium gebruikt wordt, maar bijvoorbeeld ook van hoe goed de neuskeelwab is afgenomen.³³
- 3.8.2 De keuze voor de methode van beoordelen van een PCR-test wordt per laboratorium onderbouwd in de eigen validatie en gebruikte testalgoritmen. Voor "laag-positieve" resultaten, een positief signaal in de buurt van de detectiegrens van de PCR-test, geldt dat elk laboratorium een eigen algoritme heeft hoe hiermee om te gaan. Sommige laboratoria bepalen - op basis van eigen validatie en gebruikte testalgoritmen- een afkapwaarde, terwijl andere laboratoria geen afkapwaarde gebruiken, maar vermenigvuldigingscurves van genetisch materiaal van het virus beoordelen of een combinatie van beiden gebruiken. Een afkapwaarde is met name bedoeld om te kunnen besluiten of extra onderzoek nodig is voor een definitieve laboratorium diagnose. Dit kan inhouden dat er een bevestigingstest gedaan wordt op hetzelfde materiaal of dat nieuw materiaal gevraagd wordt van enkele dagen later.³⁴
- 3.8.3 De stelling in punt 30 van de dagvaarding dat Mark Bonten in het artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* beweert dat een positief testresultaat verkregen bij een Ct-waarde van boven de 35 onbetrouwbaar is, is niet juist. Dit staat niet in het artikel.

³³ Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020.

³⁴ Toelichting SARS-CoV-2 PCR van het RIVM van 12 oktober 2020.

3.8.4 Het is bovendien niet juist dat meer amplificatiestappen zouden resulteren in fout-positieve uitkomsten. Om één genetische code SARS-CoV-2 in een PCR-test zichtbaar te kunnen maken zijn in de regel 35-36 amplificatiestappen nodig. Om het signaal goed te kunnen beoordelen worden vaak 40 tot 50 amplificatiestappen uitgevoerd. Dat heeft ermee te maken dat bij lage hoeveelheid kopieën van het genetisch materiaal van het virus bij 30 tot 35 amplificatiestappen het signaal net zichtbaar wordt en er meer amplificatiestappen nodig zijn om de amplificatiecurve zichtbaar te maken. Het is wel zo dat meer dan 50 amplificatiestappen zinloos is en er dan inderdaad niet-specifieke signalen van artefacten kunnen gaan optreden. Er worden dus nooit meer dan 50 amplificatiestappen gebruikt.

- In de toelichting van 15 oktober 2020 in antwoord op vragen van het lid Haga (**productie 5**) wordt dit nader toegelicht. Zie onder meer:

pagina 1:

"Ct-waarden van COVID-19 patiënten kunnen typisch variëren van circa 15 tot 40, met de meerderheid tussen 20 en 35 (grenzen afhankelijk van gebruikte apparatuur en chemie voor de PCR-test). Tegen de limiet van detectie van de PCR-test die zich typisch tussen Ct 35 en 40 bevindt, moeten de amplificatiecurves extra goed bekeken worden of ze aan de S-curve eis voldoen."

pagina 2:

"Het optimum aantal cycli ligt voor het overgrote aantal testen tussen de 40 en 45 en is niet in de tijd verandert. De WHO COVID-19 referentielaboratoria ErasmusMC en RIVM gebruiken voor het originele protocol respectievelijk 45 en 50 cycli."

3.8.5 De Ct-waarde kan dus per laboratorium verschillen, maar dit neemt niet weg dat de uitkomst ongeacht de Ct-waarde betrouwbaar is. De methode waarop de test wordt afgenomen is gevalideerd en bij eventuele twijfelgevallen ("laag-positieve" resultaten) worden maatregelen genomen om de uitkomst al dan niet te kunnen bevestigen.³⁵

4 De relatie tussen het aantal positieve testen en de te nemen maatregelen

4.1 Zoals hiervoor al werd vermeld, is de strategie van het kabinet in de bestrijding van het coronavirus gericht op het maximaal controleren van het virus. Daarbij zijn als gezegd drie ankerpunten leidend: 1) een acceptabele belastbaarheid van de zorg, 2) het beschermen van kwetsbare mensen in de samenleving en 3) het zicht houden op en het inzicht hebben in de ontwikkeling van de verspreiding van het virus.³⁶

³⁵ Zie ook M.J.M. Bonten, 'Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag' in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, van 26 september 2020, overgelegd als productie 3e.

³⁶ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19), p. 1.

- 4.2 Het aantal positieve tests geeft, mede gelet op de betrouwbaarheid van de PCR-test (waarop hiervoor in § 3 al is ingegaan), een belangrijke indicatie van het aantal besmettingen in Nederland of een specifieke regio en dus ook van de ernst van de situatie. Daarbij moet bedacht worden dat er een belangrijke correlatie bestaat tussen oplopende positieve testuitslagen en oplopende ziekenhuis- en IC-opnames.
- 4.3 Op dit moment worden de veiligheidsregio's iedere week ingedeeld in een bepaald risiconiveau: waakzaam, zorgelijk, ernstig of zeer ernstig. Als leidraad wordt gehanteerd dat een regio in principe naar een hoger risiconiveau gaat als bepaalde signaalwaarden met betrekking tot het aantal positieve testuitslagen per 100.000 inwoners zijn overschreden, of als een bepaald percentage van de afgenomen testen positief is. Elke maandag wordt door het RIVM berekend welke regio's hieraan voldoen.
- 4.4 Het aantal positieve testuitslagen is daarbij echter niet het enige criterium dat wordt betrokken. Er wordt ook rekening gehouden met de context en de duiding van het aantal positieve testen. Afhankelijk hiervan kan de minister besluiten een regio op een hoger risiconiveau te zetten.³⁷ Het is dus niet zo dat het bereiken van bepaalde grenswaarden automatisch betekent dat een regio in het bijbehorende risiconiveau wordt ingeschaald. Steeds wordt gekeken naar de bredere context en duiding. Andersom betekent dit ook dat wanneer een regio nog niet de grenswaarden bereikt om op te schalen, op basis van de context en duiding alsnog besloten kan worden om een regio op te schalen.
- 4.5 De indeling geschiedt op basis van informatie van het coronadashboard, het weekrapport van het RIVM, de duiding van het RIVM en de duiding van de GGD'en en de veiligheidsregio's. Voor het risiconiveau van een regio wordt gelet op een aantal aspecten, bijvoorbeeld: hoe snel neemt het aantal besmettingen toe? Zijn er extra maatregelen nodig voor kwetsbare groepen? Hoe effectief is het bron- en contactonderzoek nog? Hoe goed worden de maatregelen nageleefd? Is er nog voldoende zorg beschikbaar?³⁸
- Zie ook de websitepagina met het coronadashboard, overgelegd als **productie 6**. Op het coronadashboard is te zien dat er sprake is van meer indicatoren dan enkel het aantal positieve testen.
- 4.6 De te treffen maatregelen worden vervolgens afgestemd op het ingeschaalde risiconiveau.
- 4.7 Om bestuurders een richtsnoer te geven voor de besluitvorming over het al dan niet nemen van (aanvullende) maatregelen en om de voorspelbaarheid van de maatregelen voor burgers te vergroten is een zogenoemde "routekaart" gepubliceerd (deze is

³⁷ Zie: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/over-risiconiveaus>.

³⁸ Zie: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/over-risiconiveaus>.

beschikbaar in een versie voor bestuurders en een publieksversie). Op deze routekaart zijn maatregelen opgenomen die kunnen worden genomen als er sprake is van een bepaald inschalingsniveau. Naarmate het risiconiveau hoger is en het inschalingsniveau ook, zijn de op de routekaart opgenomen maatregelen ingrijpender.³⁹

- 4.8 Het is echter niet zo dat als een regio in een bepaald risiconiveau is ingeschaald, automatisch de maatregelen gelden die zijn opgenomen op de routekaart.⁴⁰ Of er daadwerkelijk (aanvullende) maatregelen worden genomen, en zo ja, welke maatregelen, wordt steeds aan de hand van de actuele situatie beoordeeld, mede op basis van medisch-epidemiologisch advies van deskundigen in het Outbreak Management Team ("**OMT**") en advies over de politiek-bestuurlijke haalbaarheid door vertegenwoordigers van het lokaal, sectoraal en nationaal bestuur in het Bestuurlijk afstemmingsoverleg infectieziektebestrijding ("**BAO**").
- 4.9 De genomen maatregelen worden vanzelfsprekend voortdurend geëvalueerd en zo nodig aangescherpt en waar mogelijk versoepeld. Het kabinet blijft daarbij continu zoeken naar slimmere maatregelen met een groter effect op het terugdringen van de virusverspreiding, met minder maatschappelijke en economische nevenschade, of maatregelen die beter kunnen worden nageleefd of gehandhaafd.⁴¹

5 Informatieverstrekking

- 5.1 Op de website van de Rijksoverheid en op de website van het RIVM is een grote hoeveelheid feitelijke informatie te vinden over allerlei aspecten van het coronavirus. Op Rijksoverheid.nl wordt de basisinformatie gegeven. Voor meer gedetailleerde informatie wordt daarbij verwezen naar pagina's op de website van het RIVM.⁴² Op de website van het RIVM zijn specifieke pagina's te vinden met actuele informatie, adviezen voor werk en vrije tijd, vragen en achtergronden, COVID-19 in grafieken, informatie voor zorgprofessionals en informatie over onderzoeken.⁴³ De informatie wordt voortdurend geactualiseerd aan de hand van de laatste inzichten en de laatste stand van zaken en is voor iedereen toegankelijk.

Op de website van het RIVM is bijvoorbeeld ook gedetailleerde informatie te vinden over de PCR-test (en ook over andere testen), waaronder veel gestelde vragen over de PCR-test en stukken over de betrouwbaarheid van de PCR-test.⁴⁴

³⁹ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19), p. 9 en 12.

⁴⁰ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19), p. 14.

⁴¹ Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 13 oktober 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1762610-212716-PDC19), p. 9.

⁴² Zie ook Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 november 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1778762-213908-PDC19), p. 21.

⁴³ Zie: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19>.

⁴⁴ Zie: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/testen>. Zie ook Kamerbrief 17 november, p. 21.

Een aantal relevante websitepagina's wordt ter illustratie overgelegd als **productie 7**.

- 5.2 Naast de informatieverstrekking op de website van de Rijksoverheid en het RIVM, geeft de directeur van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM regelmatig technische briefings aan de Tweede kamer over de actuele ontwikkelingen van het coronavirus. Deze technische briefings zijn voor iedereen online te volgen en de sheets zijn openbaar toegankelijk.⁴⁵ Tijdens deze technische briefings worden de modellen, data en aannames van het RIVM toegelicht.

De websitepagina waarop deze briefings en sheets te vinden zijn, is overgelegd als **productie 8**.

- 5.3 Daarnaast wordt vanuit de overheid uitvoerig gecommuniceerd welke maatregelen er worden genomen en waarom deze maatregelen worden genomen.⁴⁶

Ook de advisering die ten grondslag ligt aan de maatregelen is voor iedereen toegankelijk. De adviezen van het OMT worden allemaal gepubliceerd en op de website van het RIVM is uitvoerig beschreven welke onderzoeken het RIVM uitvoert om de verspreiding van het coronavirus te volgen. Ook onderliggende data en rekenmodellen van onderzoeken van het RIVM zijn te vinden op zijn website en dus voor iedereen toegankelijk.

De relevante websitepagina's zijn overgelegd als **productie 9**.

- 5.4 Ook de actuele cijfers worden steeds openbaar gemaakt. Op de website van de Rijksoverheid is het zogenoemde coronadashboard te vinden, met informatie over de laatste ontwikkelingen en de actuele cijfers van verschillende relevante indicatoren (zoals het aantal positieve testen, het aantal besmettelijke mensen, het reproductiegetal, het aantal ziekenhuisopnames, het aantal IC-opnames, het percentage van het aantal IC-bedden dat is bezet door patiënten met COVID-19, de situatie in de verpleeghuizen en vroege signalen, zoals de rioolwatermeting). Het coronadashboard is permanent in ontwikkeling. Er wordt niet alleen nieuwe informatie toegevoegd, ook wordt eraan gewerkt om het dashboard en de informatie steeds relevanter en begrijpelijker te maken.⁴⁷

Op de websitepagina "Cijferverantwoording" is toegelicht op welke wijze de cijfers op het coronadashboard zijn samengesteld.⁴⁸ Een van de indicatoren op het coronadashboard is het aantal ziekenhuisopnames. Nieuwe ziekenhuisopnames, exclusief intensive care opnames, worden beschikbaar gesteld als open data door Stichting NICE. Voorheen gebruikte het

⁴⁵ Zie: <https://www.tweedekamer.nl/kamerleden-en-commissies/commissies/volksgesondheid-welzijn-en-sport/thema-coronavirus>.

⁴⁶ Bijvoorbeeld tijdens persconferenties. De documenten van de Rijksoverheid over het coronavirus (inclusief de tekst van de persconferenties en de kamerstukken), zijn te raadplegen via: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-covid-19/documenten>.

⁴⁷ Zie ook Kamerbrief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 november 2020 over de situatie rondom COVID-19 (kenmerk 1778762-213908-PDC19), p. 10.

⁴⁸ <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/verantwoording>.

coronadashboard open data van het RIVM voor nieuwe ziekenhuisopnames op landelijk niveau. Deze dataset is gebaseerd op de Osiris database van bij de GGD gemelde positieve gevallen. Daarbij is echter sprake van aanzienlijke onderrapportage van ziekenhuisopnamen. Het bestand van NICE is completer, maar hanteert een iets ruimere definitie van ziekenhuisopname, omdat NICE ook ziekenhuisopnames van patiënten met COVID-19 die om een andere reden in het ziekenhuis zijn opgenomen, meeneemt.⁴⁹

De websitepagina met het coronadashboard is overgelegd als productie 6 en de websitepagina met de cijferverantwoording is overgelegd als **productie 10.**

- 5.5 Op het coronadashboard wordt doorgelinkt naar aanverwante informatie op de website van de Rijksoverheid en naar gedetailleerde informatie op de website van het RIVM.⁵⁰ Op de pagina getiteld "Actuele informatie over het nieuwe coronavirus (COVID-19)" is een wekelijkse update te vinden met de actuele cijfers, waaronder het aantal meldingen van personen met COVID-19, het aantal meldingen van overledenen COVID-19 patiënten en de oversterftcijfers. Ook wordt doorgelinkt naar een toelichting bij de actuele cijfers.⁵¹

Het aantal overleden COVID-19 patiënten betreft het aantal aan de GGD gemelde van overleden COVID-19 patiënten. Dit wordt gemeld door huisartsen en artsen in het ziekenhuis. Deze cijfers betreffen een onderrapportage, omdat er geen meldingsplicht geldt voor overlijden aan COVID-19.

De oversterftcijfers zijn gebaseerd op gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (hierna: "**CBS**"). Het RIVM houdt sinds de griep epidemie van 2009 wekelijks het aantal overleden mensen in de gaten met gegevens van het CBS. Op de websitepagina "Tweede golf COVID-19 neemt veel langzamer af dan de eerste" is vermeld dat het CBS in de week van 2 tot en met 8 november meldt dat de sterfte 700 overlijdens hoger is dan verwacht. Een aanzienlijk deel van de oversterfte is naar verwachting gerelateerd aan COVID-19. Welk deel dat is wordt later duidelijk in de doodsoorzakenregistratie.⁵² De doodsoorzakenregistratie wordt door het CBS in kaart gebracht op basis van het doodsoorzakenformulier dat door de schouwend arts wordt ingevuld na overlijden.⁵³

Momenteel wordt eraan gewerkt om de sterftcijfers te tonen op het coronadashboard. Op dit moment is de verwachting dat deze cijfers in de loop van december op het coronadashboard te vinden zijn.

⁴⁹ Zie: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/verantwoording>.

⁵⁰ Zie: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/>.

⁵¹ Zie bijvoorbeeld: <https://www.rivm.nl/nieuws/tweede-golf-covid-19-neemt-veel-langzamer-af>.

⁵² Zie: <https://www.rivm.nl/nieuws/tweede-golf-covid-19-neemt-veel-langzamer-af>.

⁵³ Zie hierover: <https://www.cbs.nl/nl-nl/corporate/2020/31/hoe-het-cbs-de-doodsoorzakenstatistiek-samenstelt-in-coronatijd>.

Anders dan eisers stellen,⁵⁴ blijkt uit de wekelijkse epidemiologische overzicht van het RIVM overigens niet dat slechts bij 9% van de sterfgevallen onder de 60 jaar geen andere onderliggende doodsoorzaak is vastgesteld. In het wekelijkse epidemiologische overzicht wordt rapportage gemaakt van *onderliggende aandoeningen*, wat (vanzelfsprekend) moet worden onderscheiden van onderliggende doodsoorzaken.⁵⁵

De relevante websitepagina's zijn overgelegd als **productie 11**.

6 Verweer

- 6.1 De Staat zal ter zitting nader verweer voeren en toelichten waarom de vorderingen van eiseres moeten worden afgewezen.

7 Conclusie

De Staat concludeert:

- (i) tot afwijzing van het gevorderde;
- (ii) met veroordeling van eisers in de kosten van het geding, zulks met bepaling dat over die proceskostenveroordeling de wettelijke rente verschuldigd zal zijn met ingang van de vijftiende dag na de datum van het te dezen te wijzen vonnis;
- (iii) met verklaring dat deze proceskostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad zijn.



Advocaat

⁵⁴ Dagvaarding, nr. 112.

⁵⁵ Zie: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/actueel/wekelijkse-update-epidemiologische-situatie-covid-19-in-nederland>.



behandeld door	K. Teuben en M. Botman
correspondentie	Postbus 11756, 2502 AT Den Haag
telefoon	+31 70 515 3416
fax	+31 70 515 3097
e-mail	karlijn.teuben@pelsrijcken.nl
zaaknr	11014891

Inventaris producties

1. Mededeling van de Commissie van 15 april 2020, 'Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties' (2020/C 122 I/01)
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Toelichting SARS-CoV-2 PCR, 12 oktober 2020
3. Publicaties bij voetnoot 15
 - a) E.C. Stites & C.B. Wilen, 'The interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests', (Med) 2020
 - b) J. Watson, P.F. Whiting & J.E. Brush, 'Interpreting a covid-19 test result', *BMJ* 2020, 369
 - c) E. Surkova, V. Nikolayevskyy & F. Drobniewski, 'False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs', *Lancet Respir Med* 2020 (29-09-2020)
 - d) S. Woloshin, N. Patel & A.S. Kesselheim, 'False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications', *The New England Journal of Medicine* (06-08-2020)
 - e) M.J.M Bonten, 'Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (26-09-2020)
4. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek, 16 juli 2020
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Toelichting op vraag Van Haga aan Jaap van Dissel, 15 oktober 2020 (exclusief bijlagen)
6. Websitepagina coronadashboard
7. Websitepagina's RIVM over het coronavirus en de PCR-test
8. Websitepagina technische briefings en sheets
9. Websitepagina's adviezen OMT en rekenmodellen RIVM
10. Websitepagina cijferverantwoording
11. Websitepagina's RIVM over sterftcijfers en pagina 65 van het epidemiologisch overzicht van 17 november 2020 over onderliggende aandoeningen

II

(Mededelingen)

MEDEDELINGEN VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN INSTANTIES VAN
DE EUROPESE UNIE

EUROPESE COMMISSIE

MEDEDELING VAN DE COMMISSIE

Richtsnoeren betreffende diagnostische in-vitrotests voor COVID-19 en hun prestaties

(2020/C 122 I/01)

1. Doelstelling en toepassingsgebied

Testen op de aanwezigheid van of blootstelling in het verleden aan SARS-CoV-2 is een essentieel onderdeel van de strijd tegen de COVID-19-uitbraak en de daarmee gepaard gaande volksgezondheids crisis. Er moet dringend breder worden getest om de pandemie onder controle te krijgen. Om de verschillende fasen van de pandemie doeltreffend te kunnen beheren, is het van cruciaal belang om ten eerste te begrijpen welke informatie kan worden afgeleid uit een test (d.w.z. wat het beoogde doel van de test is) en ten tweede te weten wat het prestatieniveau van die test is (d.w.z. hoe goed de test het beoogde doel kan bereiken).

Dit document bevat richtsnoeren betreffende deze aspecten. Het schetst het in de EU geldende regelgevend kader voor hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek die worden gebruikt om op COVID-19 te testen en geeft een overzicht van verschillende soorten tests en hun doeleinden. Het bevat overwegingen met betrekking tot de prestaties van hulpmiddelen en de validering van die prestaties. In dit document wordt op elementen gewezen waarmee de lidstaten rekening moeten houden bij het vaststellen van nationale strategieën en die marktdeelnemers in acht moeten nemen wanneer zij hulpmiddelen in de handel brengen, teneinde ervoor te zorgen dat in de EU veilige en doeltreffende hulpmiddelen voor het testen op COVID-19 beschikbaar zijn. Dit is met name belangrijk voor de beoordeling van het effect van volksgezondheidsmaatregelen en de ontwikkeling van veilige strategieën voor de afbouw van die maatregelen.

2. Het regelgevend kader van de EU voor hulpmiddelen voor het testen op COVID-19

Momenteel is Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek ⁽¹⁾ van toepassing op COVID-19-tests. Om deze tests in de EU in de handel te mogen brengen, moeten fabrikanten de desbetreffende bepalingen van die richtlijn naleven. Fabrikanten moeten meer bepaald een technisch dossier opstellen waaruit expliciet blijkt dat de test veilig is en de beoogde prestaties levert, door aan te tonen dat is voldaan aan de eisen die zijn vastgesteld in bijlage I bij de richtlijn. Zoals in punt 3 van deze richtsnoeren wordt uitgelegd, kunnen fabrikanten tests maken die voor gebruik door zorgverleners of voor gebruik door leken (zelftests) zijn bestemd. Voor COVID-19-tests die voor gebruik door zorgverleners bestemd zijn, mag de CE-markering worden aangebracht op grond van een verklaring van de fabrikant dat aan de eisen van de richtlijn is voldaan (conformiteitsverklaring). Voor hulpmiddelen voor zelftests moet een aangemelde instantie een bijkomende controle van de technische documentatie verrichten.

In de richtlijn is bepaald dat een lidstaat, in uitzonderlijke gevallen en met het oog op de bescherming van de gezondheid, op naar behoren gemotiveerd verzoek mag toestaan dat op zijn grondgebied individuele hulpmiddelen in de handel worden gebracht waarvoor de toepasselijke conformiteitsbeoordelingsprocedures nog niet zijn verricht (bv. in afwachting van de voltooiing van de evaluatie van het hulpmiddel). Wanneer de bevoegde autoriteit van een lidstaat dergelijke afwijkingen goedkeurt, moet zij een zorgvuldige afweging maken van de risico's en de baten als het hulpmiddel voor onmiddellijk gebruik beschikbaar wordt gesteld. De nationale procedures om die afwijkingen goed te keuren, verschillen van lidstaat tot lidstaat.

(1) PB L 331 van 7.12.1998, blz. 1.

De richtlijn voorziet in een vrijstelling van de bovengenoemde eisen voor hulpmiddelen die binnen dezelfde zorginstelling worden vervaardigd en gebruikt (zogenaamde intern vervaardigde hulpmiddelen). Dergelijke praktijken vallen doorgaans onder het nationale recht van de lidstaten, dat erg uiteenlopend kan zijn.

De richtlijn wordt met ingang van 26 mei 2022 vervangen door Verordening (EU) 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek⁽²⁾. De verordening voorziet echter al in een overgangperiode die begint op de datum van inwerkingtreding van de verordening (in mei 2017) en tijdens welke de conformiteit van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek zowel op grond van de verordening als op grond van de richtlijn mag worden beoordeeld.

3. Overzicht van tests en hun doeleinden

Tests kunnen worden gegroepeerd volgens de wetenschappelijke onderbouwing, het type technologie, de beoogde gebruiker en de testlocatie. Een goed begrip van de wisselwerking tussen de desbetreffende definities is van cruciaal belang voor een gepast gebruik van de hulpmiddelen.

Wat de wetenschappelijke onderbouwing betreft, kunnen de momenteel beschikbare COVID-19-tests in twee grote categorieën worden ingedeeld: tests waarmee SARS-CoV-2 kan worden opgespoord en tests waarmee blootstelling aan het virus in het verleden kan worden vastgesteld (meer bepaald de immuunreactie van het menselijk lichaam op de besmetting).

De eerste categorie omvat twee subtypes: enerzijds tests waarmee het genetisch materiaal van het virus kan worden opgespoord (reverse-transcriptasepolymerasekettingreactietests of RT-PCR-tests) en anderzijds tests waarmee onderdelen van het virus, zoals eiwitten op het oppervlak van het virus, kunnen worden opgespoord (antigeentests). Deze tests worden doorgaans op secreties van de neus of keel (uitstrijkjes of spoelingen) verricht. Voor de diagnose van COVID-19 bevelen de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)⁽³⁾ en het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC)⁽⁴⁾ momenteel RT-PCR-tests aan. In principe kunnen ook antigeentests voor de diagnose worden gebruikt, maar tot dusver zijn nog niet veel van die tests ontwikkeld.

Tests waarmee blootstelling wordt gedetecteerd, werken doorgaans op basis van de opsporing van antilichamen in het bloed die door het lichaam van de patiënt worden aangemaakt als reactie op besmetting met het virus. Zij worden ook serologische tests genoemd omdat zij in de regel op bloedserum worden verricht. Er worden veel antilichaamtests voor SARS-CoV-2 op de markt aangeboden. Antilichaamtests zijn niet erg doeltreffend voor de vroege diagnose van COVID-19, omdat antilichamen pas verscheidene dagen na de besmetting detecteerbaar worden in het bloed van de patiënt. Dit is enerzijds afhankelijk van het immuunsysteem van het individu en anderzijds van de sensitiviteit van de toegepaste techniek⁽⁵⁾. Bovendien blijven antilichamen nog enige tijd na de infectie aanwezig in het bloed. Antilichaamtests geven geen uitsluitsel over de aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2 en kunnen dus niet worden gebruikt om te beoordelen of het geteste individu besmettelijk is voor anderen. Niettemin kunnen antilichaamtests van groot belang blijken voor grootschalige sero-epidemiologische bevolkingsonderzoeken om bijvoorbeeld de immuunstatus van werkkrachten te beoordelen en als één van de elementen om strategieën voor de afbouw van de maatregelen op te baseren wanneer de pandemie onder controle is.⁽⁶⁾

Wat het type technologie betreft, zijn er twee categorieën commerciële tests met CE-markering: geautomatiseerde tests voor gebruik met analyseapparatuur en sneltests, die worden omschreven als kwalitatieve of semikwantitatieve hulpmiddelen die voor een enkel specimen afzonderlijk of in een kleine reeks worden gebruikt, niet-geautomatiseerde procedures omvatten en ontworpen zijn om een snel resultaat te verschaffen⁽⁷⁾. Geautomatiseerde tests kunnen ook snel zijn en in de vorm van draagbare apparatuur worden aangeboden, maar zij vallen niet onder de hierboven aangehaalde definitie van sneltests. Commerciële RT-PCR-tests zijn doorgaans niet-snelle geautomatiseerde tests, maar zij worden nu ook soms in draagbare vorm gemaakt. Antigeentests zijn beschikbaar als sneltest (sommige daarvan omvatten een lezer om de resultaten te helpen interpreteren). Antilichaamtests zijn als geautomatiseerde test en als sneltest beschikbaar.

Begin april 2020 hadden de volgende aantallen (bij benadering) COVID-19-hulpmiddelen een CE-markering gekregen op grond van Richtlijn 98/79/EG⁽⁸⁾: 78 RT-PCR-tests, 13 snelle antigeentests, 101 antilichaamtests, waarvan de meeste sneltests zijn. De beschikbaarheid verschilt sterk van lidstaat tot lidstaat. Dit kan zijn omdat de tests voor markten buiten de EU bestemd zijn of omdat er niet in elke lidstaat een distributeur is die deze hulpmiddelen verkoopt. De beschikbaarheid fluctueert ook in de tijd, bijvoorbeeld wegens de logistieke aspecten van de vervaardiging en distributie.

⁽²⁾ PB L 117 van 5.5.2017, blz. 176.

⁽³⁾ <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>

⁽⁴⁾ Snelle risicobeoordeling: coronavirusziekte 2019 (COVID-19)-pandemie: toegenomen overdracht in de EU/EER en het VK — achtste update (in het Engels) (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-eighth-update>).

⁽⁵⁾ Bijvoorbeeld kleurdetectie versus fluorescentiedetectie (de laatstgenoemde techniek is gevoeliger).

⁽⁶⁾ Beschikking 2002/364/EG van de Commissie van 7 mei 2002 betreffende gemeenschappelijke technische specificaties voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (PB L 131 van 16.5.2002, blz. 17).

⁽⁷⁾ Zoals vermeld in een werkdokument van de diensten van de Commissie dat is opgesteld in het kader van een projectgroep waarvan de Commissie, het ECDC en vertegenwoordigers van deskundigen van bevoegde autoriteiten voor in-vitrodiagnostiek en beoordelingsinstanties voor gezondheidstechnologie deel uitmaken. De informatie is beperkt tot de op 6 april 2020 openbaar beschikbare informatie en is niet verder geverifieerd. Het document wordt op de website van de Commissie gepubliceerd.

Wat de beoogde gebruiker betreft, kunnen fabrikanten tests ontwerpen voor gebruik door zorgverleners of voor gebruik door leken (zelftests).

Wat ten slotte de testlocatie betreft, kunnen hulpmiddelen bestemd zijn voor tests in een laboratorium of voor patiënt nabije tests (near-patient testing), ook decentrale tests genoemd, d.w.z. tests die in de nabijheid van de patiënt en buiten de testfaciliteiten van een laboratorium worden gebruikt ⁽⁹⁾. In de EU zijn patiënt nabije tests uitsluitend bestemd voor gebruik door zorgverleners. De term "patiënt nabije test" wordt niet gebruikt voor hulpmiddelen die bestemd zijn voor leken, die als zelftests moeten worden geclassificeerd.

Met het oog op de ontwikkeling van nationale strategieën is het zeer belangrijk om het beoogde doel van elk type test in acht te nemen, bijvoorbeeld een diagnose stellen of een bevolkingsonderzoek verrichten. Daarbij moet ook rekening worden gehouden met de specifieke doelpopulatie (bv. zorgverleners, het algemene publiek), het ziektestadium waarvoor een test bestemd is (bv. asymptomatische/gezonde personen, bevestigde gevallen, ontslag uit het ziekenhuis enz.) en de klinische beslissing die op basis van de testresultaten wordt genomen.

4. Overwegingen met betrekking tot de prestaties van tests

Bij Richtlijn 98/79/EG is bepaald dat de hulpmiddelen zodanig moeten zijn ontworpen en vervaardigd dat zij in het licht van de algemeen erkende stand van de techniek geschikt zijn voor het door de fabrikant gespecificeerde beoogde doel. Zij moeten de relevante door de fabrikant aangegeven prestaties leveren, met name wat betreft analytische sensitiviteit, diagnostische sensitiviteit, analytische specificiteit, diagnostische specificiteit, exactheid, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid, met inbegrip van beheersing van de bekende relevante interferenties, en detectiedrempels ⁽⁹⁾.

Tenzij het beoogde doel zonder meer duidelijk is voor de gebruiker, moet het in de gebruiksaanwijzing en/of op het etiket worden vermeld ⁽¹⁰⁾. Deze vermelding moet volledig en nauwkeurig zijn en de beoogde gebruiker en klinische aspecten zoals de doelpopulatie omvatten. In de gebruiksaanwijzing moeten ook de prestatieniveaus voor de bovengenoemde parameters worden vermeld ⁽¹¹⁾. De technische documentatie van het hulpmiddel moet deugdelijke beoordelingsgegevens bevatten inzake de prestaties, die de door de fabrikant opgegeven prestaties bevestigen en die zijn gestaafd met een referentiemeetsysteem (voor zover beschikbaar), met informatie over de referentiemethoden, de referentiematerialen, de bekende referentie-waarden, de toegepaste nauwkeurigheidsgrenzen en de gebruikte meeteenheden. Die gegevens moeten afkomstig zijn uit studies die in een klinische of andere passende omgeving zijn verricht, of blijken uit relevante verwijzingen ⁽¹²⁾. De informatie over de vaststelling van de prestaties moet volledig zijn, zodat de kwaliteit ervan kan worden beoordeeld. Fabrikanten moeten bijvoorbeeld duidelijk aangeven welke vergelijkingsmethoden zijn gebruikt, hoeveel proefpersonen aan het prestatie-onderzoek hebben deelgenomen, en hoe die proefpersonen als positief of negatief zijn gekwalificeerd.

De fabrikant moet bevestigen dat het hulpmiddel is vervaardigd overeenkomstig de huidige stand van de techniek ("state of the art") wat de in de eerste alinea van dit deel bedoelde prestatieparameters betreft. Dit betekent niet dat het hulpmiddel het beste in zijn klasse moet zijn. Het hulpmiddel mag echter niet slechter presteren dan wat redelijkerwijs kan worden bereikt en wat door de meerderheid van de hulpmiddelen wordt bereikt ⁽¹³⁾. In het geval van COVID-19 evolueert de stand van de techniek snel. Niettemin moeten fabrikanten deze aanpak toepassen voor zover dat redelijkerwijs mogelijk is.

Een afruil tussen parameters is mogelijk, bijvoorbeeld tussen de sensitiviteit van een test (het maximale aantal positieve individuen opsporen) en de specificiteit ervan (het vermogen om een onderscheid te maken tussen terecht-positieve en fout-positieve resultaten). Een test die erg gevoelig is wat betreft de detectie van de desbetreffende targetmarker, zal ook sneller andere, gelijkaardige targetmarkers detecteren die niet relevant zijn; de test kan dus minder specifiek zijn. Een lage detectielimiet kan dan weer leiden tot een verminderde reproduceerbaarheid van het testresultaat. Verschillende combinaties van parameters kunnen worden gerechtvaardigd, afhankelijk van het doel van het hulpmiddel: snelle screening, diagnose, bevestiging enz. Wanneer een persoon bijvoorbeeld voor het eerst wordt onderzocht, moet dit gebeuren met een test die zeer precies is en weinig fout-positieve resultaten geeft en in elk geval zeer weinig fout-negatieve resultaten. Als de persoon positief test en enkele dagen later opnieuw wordt onderzocht, mag de test een zekere tolerantie voor fout-positieve resultaten hebben (aangezien de persoon hoogstwaarschijnlijk nog steeds positief is) maar niet voor fout-negatieve resultaten (omdat dat tot verkeerde conclusies zou leiden). Als een test gebruiksvriendelijk en goedkoop is, maar een relatief lage specificiteit heeft, kan dit worden verholpen door de test een of zelfs twee keer te herhalen.

⁽⁹⁾ <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181031-grpp-essential-principles-n47.pdf>

⁽⁹⁾ Bijlage I, deel A, punt 3, bij Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹⁰⁾ Bijlage I, deel B, punt 8.5, bij Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹¹⁾ Bijlage I, deel B, punt 8.7, onder d), bij Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹²⁾ Bijlage III, punt 3, bij Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹³⁾ Zie Beschikking 2008/932/EG van de Commissie van 2 december 2008 (kennisgeving geschied onder nummer C(2008) 7378) (PB L 333 van 11.12.2008, blz. 5.) betreffende een hiv-test van de fabrikant MBS. Uit de gecombineerde gegevens van verschillende nationale instanties dat hiv-tests konden worden ingedeeld in drie groepen die in grote lijnen overeenstemden met drie generaties tests. In dat geval werd de betrokken hiv-test niet als "state of the art" beschouwd, omdat hij bij de slechtst presterende groep hoorde.

De fabrikanten zijn verplicht de keuze van de prestatieniveaus toe te lichten in de gebruiksaanwijzing en het specifieke doel overeenkomstig de gemaakte keuzes te bepalen. Zij zijn ook verplicht de doelpopulatie te vermelden.

Wat de prestatie van tests in het kader van het testen van de populatie betreft, zijn er zowel nadelen van onvoldoende diagnostische sensitiviteit (wat er bijvoorbeeld toe leidt dat besmette personen niet worden onderkend) als van onvoldoende diagnostische specificiteit (wat bijvoorbeeld leidt tot vrijheidsbeperkende maatregelen voor personen die onterecht positief zijn getest). Hierbij moet rekening worden gehouden met het stadium van de pandemie in een bepaalde populatie. In het controlestadium kan het bijvoorbeeld bijzonder belangrijk zijn om positieve gevallen te identificeren met een hoog specificiteitsniveau (d.w.z. er wordt een onderscheid gemaakt tussen COVID-19 en andere soortgelijke, maar minder gevaarlijke ziekten) om onnodige belasting van het gezondheidszorgstelsel te vermijden. Daarentegen kan in het stadium van de afbouw van de maatregelen de sensitiviteit (het opsporen van alle resterende besmette personen) belangrijker zijn dan de specificiteit, om er zeker van te zijn dat de ziekte daadwerkelijk onder controle is. Ook is het van belang rekening te houden met de kenmerken van de populatie waarvoor de test moet worden gebruikt, bijvoorbeeld of de prevalentie van besmetting naar verwachting laag of hoog zal zijn en of er plaatselijke virusvarianten bestaan.

De Commissie, de lidstaten en de belanghebbenden moeten zich afvragen wat de kritieke aspecten van de prestaties van hulpmiddelen zijn die specifiek zijn voor COVID-19, waarop een gemeenschappelijke aanpak moet worden gebaseerd.

Voor RT-PCR-tests kan dit bijvoorbeeld de identificatie van stabiele doelsequenties zijn (d.w.z. genetische fragmenten die kenmerkend zijn voor het te detecteren SARS-CoV-2-virus). Bij elke nieuwe besmette patiënt kan het virus veranderen (muteren), en door deze mutaties kan een bepaalde test minder doeltreffend of zelfs ondoeltreffend worden. Daarom is het belangrijk dat het mutatieprofiel van het virus wordt bewaakt en dat op basis daarvan een bepaalde RT-PCR-aanpak wordt toegepast. Voor snelle antigeentests is het belangrijk dat RT-PCR als vergelijkingsmethode wordt gekozen; een vergelijking met bijvoorbeeld een andere snelle antigeentest is niet passend, aangezien deze aanpak tot een geleidelijke degradatie van de referenties zou leiden. Wat antilichaamtests betreft: indien van een test wordt vermeld dat deze op bloed-, serum- en plasmamonsters kan worden toegepast, moet worden aangetoond dat de test naar behoren presteert op al deze typen monsters.

Toch is het van belang voor ogen te houden dat het veld zich snel ontwikkelt en dat er steeds meer literatuur beschikbaar komt. Alleen de werkwijzen waarvoor een voldoende wetenschappelijke basis is vastgesteld, moeten als beste praktijk worden aangemerkt.

Tot slot is het bijzonder belangrijk dat zelftests goed presteren, aangezien deze bestemd zijn voor leken. Een aangemelde instantie beoordeelt de technische documentatie van deze tests, met inbegrip van het ontwerp en de bruikbaarheid, en geeft een certificaat af ⁽¹⁴⁾. In het huidige stadium van de pandemie zijn de bevoegde autoriteiten van de lidstaten in het algemeen geen voorstander van het gebruik van COVID-19-zelftests, en sommige autoriteiten hebben het gebruik van bepaalde soorten zelftest zelfs verboden ⁽¹⁵⁾. Een reden hiervoor is de moeilijkheid die de niet-opgeleide gebruiker kan hebben om het resultaat en de implicaties ervan correct uit te leggen (de uitslag kan bijvoorbeeld een fout-positieve of een fout-negatieve uitslag zijn, die door een gezondheidswerker kan worden onderkend door de klinische context van de patiënt in aanmerking te nemen). Er zij op gewezen dat het wettelijk niet is toegestaan hulpmiddelen voor professioneel gebruik beschikbaar te stellen aan leken, bijvoorbeeld via apotheken of via internet.

5. Validering van de prestaties van tests

Zoals hierboven uiteengezet, evalueert de fabrikant de prestaties van het hulpmiddel overeenkomstig het beoogde doel voordat hij het in de handel brengt.

Met name gezien de snelle ontwikkeling van de pandemie kunnen de prestaties van het hulpmiddel echter in de praktijk afwijken van de prestatiestudie die de fabrikant heeft verricht met het oog op de CE-markering. Daarom wordt sterk aanbevolen de klinische prestaties van de tests voor COVID-19 verder te valideren ten opzichte van een referentiemethode bij een voldoende aantal personen in de doelpopulatie voordat de hulpmiddelen in de klinische praktijk worden gebruikt. Wetenschappelijke collegiaal getoetste resultaten voor de klinische validering van commerciële COVID-19-tests worden sterk aanbevolen voordat zij veilig en betrouwbaar kunnen worden gebruikt voor besluitvorming op medisch gebied of op het gebied van de volksgezondheid. Validering is een bevestiging dat de test de door de fabrikant gespecificeerde prestatieniveaus bereikt.

⁽¹⁴⁾ Bijlage III, punt 6, bij Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹⁵⁾ België heeft het op de markt aanbieden, de ingebruikneming en het gebruik van snelle antilichaamtests voor zelfgebruik met ingang van 19 maart 2020 verboden voor de duur van 6 maanden: <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/bsluit/2020/03/17/2020040686/staatsblad> Finland, Zweden, Ierland en Duitsland hebben publieke verklaringen afgelegd waarin zij waarschuwen voor zelftests. Nederland heeft een waarschuwing bekendgemaakt dat snelle tests niet beschikbaar mogen gesteld als zelftest. Estland heeft een openbare waarschuwing afgegeven om tests voor professioneel gebruik niet als zelftest te gebruiken. Deze lijst is niet limitatief.

Dergelijke studies worden verricht door bevoegde autoriteiten en referentielaboratoria in de lidstaten. Er zijn duidelijke voordelen verbonden aan het delen van de resultaten van deze valideringen en het organiseren van gecentraliseerde valideringsstudies om de middelen zo efficiënt mogelijk te gebruiken. In verschillende EU-lidstaten worden snelle klinische valideringsstudies van snelle diagnostische COVID-19-tests verricht door ziekenhuislaboratoria. Samenwerking zou ook nuttig zijn op internationaal niveau, wanneer dezelfde tests in verschillende rechtsgebieden worden gebruikt. Zowel de WHO als FIND werken momenteel aan valideringsstudies van verschillende hulpmiddelen ⁽¹⁶⁾.

De schaarste aan referentiemethoden en -materialen levert problemen op voor deze valideringsstudies en voor de evaluatie van de prestaties van de hulpmiddelen door de fabrikanten. Het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Commissie heeft onlangs een positief controlemateriaal voor RT-PCR-tests ontwikkeld, dat beschikbaar is voor laboratoria in Europa. Seroconversiepanels en positieve steekproefpanels zijn voorbeelden van bijkomende materialen die noodzakelijk zijn. Een ander probleem is momenteel het gebrek aan openbaar beschikbare vergelijkingsgegevens, waardoor het moeilijk is de prestaties van hulpmiddelen te vergelijken. Een regeling voor externe kwaliteitsbeoordeling kan een van de manieren zijn om dergelijke gegevens te genereren. Het ECDC⁽¹⁷⁾ en de WHO ⁽¹⁷⁾ werken reeds aan een regeling voor externe kwaliteitsbeoordeling voor RT-PCR-tests.

6. Maatregelen van de Commissie tot dusver

De Commissie heeft reeds de volgende stappen ondernomen met betrekking tot de toegang tot de markt en de prestaties van hulpmiddelen:

- Vergemakkelijken van de permanente uitwisseling van informatie tussen de bevoegde autoriteiten voor in-vitrodiagnostiek in het kader van de speciale subgroep van de coördinatiegroep voor medische hulpmiddelen ⁽¹⁸⁾. Dit omvat de uitwisseling van regelgevende informatie over conformiteit, beschikbaarheid en betrouwbaarheid van hulpmiddelen, het bijhouden van een lijst van hulpmiddelen en het delen van informatie over nationale maatregelen, waaronder ook nationale afwijkingen vallen die door de lidstaten zijn verleend en de motivering ervan.
- Het onderhouden van een dialoog met de bedrijfstak, met inbegrip van kwesties als de beschikbaarheid en de prestaties van de hulpmiddelen.
- Regelmatige uitwisselingen met de WHO over COVID-19-gerelateerde maatregelen.
- Het opzetten van samenwerkingskanalen met andere rechtsgebieden over namaakartikelen.
- Bekendmaking van richtsnoeren over de conformiteitsbeoordeling van medische hulpmiddelen ⁽¹⁹⁾ en een overzicht van de internationale erkenning van normen ⁽²⁰⁾, die ook normen voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek omvatten.
- Het opstellen van een werkdocument met een literatuuronderzoek van de prestaties van hulpmiddelen en eerste richtsnoeren inzake de prestatiecriteria voor COVID-19-hulpmiddelen, met inbegrip van RT-PCR-tests, antilichaamen antigeentests, in het kader van een projectgroep die bestaat uit de Commissie, het ECDC en vertegenwoordigers van deskundigen van bevoegde autoriteiten voor in-vitrodiagnostiek en beoordelingsinstanties voor gezondheids-technologie.
- Ontwikkeling van een positief controlemateriaal dat kan worden gebruikt voor de kwaliteitsbeoordeling van RT-PCR-tests ⁽²¹⁾ en de distributie daarvan aan laboratoria in de hele EU.
- Ondersteuning van onderzoek en innovatie en het coördineren van Europese en mondiale onderzoeksinspanningen. In 2020 zijn verschillende speciale onderzoeks- en innovatieacties opgezet, die onder meer betrekking hebben op de ontwikkeling van COVID-19-diagnostiek, -behandelingen en -vaccins, alsook op de infrastructuur en de middelen die dit onderzoek mogelijk maken. Er zijn drie nieuwe projecten om deze kwesties aan te pakken ⁽²²⁾, en er wordt een aantal andere projecten verwacht.

⁽¹⁶⁾ Opmerking: Voor het WHO-programma voor de beoordeling van gebruik in een noodsituatie en het opstellen van een lijst (zie https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/) zijn 30 aanvragen ontvangen en er zijn momenteel volttooide lijsten bekendgemaakt voor drie RT-PCR-hulpmiddelen. Voor COVID-19 omvat dit programma geen validering op basis van laboratorium-onderzoek.

⁽¹⁷⁾ https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf

⁽¹⁸⁾ Opgericht overeenkomstig artikel 103 van Verordening (EU) 2017/745 en artikel 98 van Verordening (EU) 2017/746. Deze groep is ook verantwoordelijk voor het toezicht op de tenuitvoerlegging van Richtlijn 98/79/EG.

⁽¹⁹⁾ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40607>

⁽²⁰⁾ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40606>

⁽²¹⁾ <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/new-control-material-developed-jrc-scientists-help-prevent-coronavirus-test-failures>

⁽²²⁾ Projecten CoNVat, CoronaDX en HG nCoV19 test https://ec.europa.eu/info/files/new-research-actions-coronavirus_nl

7. Verdere maatregelen die nodig zijn

Om ervoor te zorgen dat de tests op passende wijze worden gebruikt en dat de prestaties van de hulpmiddelen op een zo hoog als redelijkerwijs mogelijk niveau liggen, en dat de benaderingen voor de evaluatie en validering van de prestaties van de hulpmiddelen in de hele Unie verder op elkaar worden afgestemd, moeten de volgende maatregelen worden genomen:

- De Commissie zal de bespreking van de nationale teststrategieën in de komende weken vergemakkelijken om een gemeenschappelijke EU-aanpak te bevorderen, voor zover dit passend is. Bij de nationale strategieën moet rekening worden gehouden met het beoogde doel van elk type test en met het belang van het gebruik van het hulpmiddel in een specifieke context, met name de specifieke bevolkingsgroepen en de fase van de ziekte waarvoor de test bedoeld is. Kritische prestatieparameters zoals de diagnostische sensitiviteit, de diagnostische specificiteit en de detectielimiet van het hulpmiddel voor de gegeven context en het gegeven doel moeten in aanmerking worden genomen.
- De Commissie, ondersteund door het ECDC, deskundigen op het gebied van de beoordeling van gezondheids-technologie en bevoegde autoriteiten voor in-vitrodiagnostiek, zal de lidstaten een centraal overzicht geven van de beschikbare informatie over de prestaties van de tests, en zal fungeren als enig contactpunt voor het beheren van deze informatie. Het inventariseren van de stand van de techniek op gezette tijden zal bijdragen aan de geïnformeerde beslissingen van de lidstaten over de nationale teststrategieën en zal de voortdurende ontwikkeling van de hulpmiddelen door de fabrikanten ondersteunen. Er zal verder worden gewerkt aan het verzamelen en analyseren van gegevens over de context(en) waarin deze tests worden gebruikt om waardevolle informatie te verschaffen waarop de lidstaten hun beslissingen over de teststrategie kunnen baseren.
- De Commissie, de lidstaten, het ECDC en de belanghebbenden zullen de komende maand de beste praktijken voor de evaluatie van de prestaties van de verschillende soorten COVID-19-tests bespreken in de context van de conformiteitsbeoordeling, en dit onderwerp regelmatig evalueren. Indien nodig zal de Coördinatiegroep voor medische hulpmiddelen overeenkomstige richtsnoeren opstellen.
- De Commissie zal in samenwerking met de lidstaten het in de handel brengen van veilige en betrouwbare hulpmiddelen voor het testen vergemakkelijken. De Commissie zal met de bedrijfstak en de bevoegde autoriteiten bespreken welke verdere richtsnoeren voor de conformiteitsbeoordeling nodig zijn. De Commissie zal de lidstaten bij hun markttoezichtactiviteiten ondersteunen door regelingen te treffen om informatie efficiënt te delen en toegankelijk te maken.
- Nationale bevoegde autoriteiten hebben een aantal nagemaakte hulpmiddelen opgespoord, die illegaal in de handel zijn gebracht, bijvoorbeeld met een vervalst bewijs van nationale registratie, een vervalst certificaat van de aangemelde instantie, of zonder de vereiste documentatie. De lidstaten hebben maatregelen genomen om deze hulpmiddelen uit de handel te nemen. De Commissie blijft maximale samenwerking tussen regelgevende instanties – ook op internationaal niveau – bevorderen teneinde dergelijke hulpmiddelen op te sporen en uit de handel te nemen. Aanbevolen wordt dat de bevoegde autoriteiten ook samenwerken met de importeurs en vooral met de distributeurs, die beide kunnen bijdragen aan de identificatie van de handel in namaakproducten.
- De Commissie zal – in volledige samenwerking met de lidstaten en in overleg met het ECDC – een netwerk opzetten van COVID-19-referentielaboratoria in de hele Unie, samen met een platform om hen te ondersteunen. De activiteiten omvatten het faciliteren van de uitwisseling van informatie, de identificatie van de behoeften van de laboratoria, beheer en distributie van controlemonsters, externe kwaliteitsbeoordeling, ontwikkeling van methoden, organisatie en follow-up van vergelijkende tests, en uitwisseling van kennis en vaardigheden. De Commissie zal de werkzaamheden van het netwerk coördineren en zal de lidstaten de nodige analytische ondersteuning bieden bij het beheer en de inperking van de crisis.
- De Commissie zal samen met de lidstaten inspanningen leveren om instrumenten te ontwikkelen teneinde de prestaties van de hulpmiddelen te kunnen evalueren en de werkwijzen in de Unie op elkaar af te stemmen, zoals referentiematerialen en methoden voor een gestandaardiseerde vergelijking. Dit vereist een nauwe samenwerking tussen regelgevende instanties, instanties voor de beoordeling van gezondheidstechnologie ⁽²³⁾, het ECDC, het netwerk van COVID-19-referentielaboratoria, onderzoeksorganisaties en de bedrijfstak om het meest optimale resultaat te bereiken. De Commissie zal overwegen welke financieringsmogelijkheden deze activiteiten zullen ondersteunen.

⁽²³⁾ <https://eunetha.eu/>

- Om ervoor te zorgen dat er voldoende goed presterende tests en verwante reagentia beschikbaar zijn waar zij nodig zijn, moeten de bedrijfstak en de lidstaten gebruikmaken van instrumenten op Unieniveau om vraag en aanbod te coördineren, zoals het clearinghouse ⁽²⁴⁾, rescEU en de gezamenlijke aanbesteding. Voor de productie van voldoende testvolumes is een versterkte samenwerking tussen ondernemingen nodig, die moet gebeuren in overeenstemming met de tijdelijke kaderregeling voor de beoordeling van mededingingskwesties in verband met de samenwerking tussen ondernemingen ⁽²⁵⁾.
 - De lidstaten moeten solidariteit tonen bij het streven naar een eerlijke verdeling van de beschikbare voorraden en laboratoriumuitrusting waar deze het hardst nodig zijn. De coördinatie van de nationale strategieën zal hiervoor onontbeerlijk zijn en er moeten verdere richtsnoeren worden verschaft in het kader van de exitstrategie die momenteel door de Commissie en de lidstaten wordt ontwikkeld.
-

⁽²⁴⁾ De Commissie heeft een "clearinghouse voor medische uitrusting" opgezet, dat de identificatie van de beschikbare voorraden, met inbegrip van testkits, en de afstemming daarvan op de vraag van de lidstaten vergemakkelijkt. Dit brengt ook samenwerking met de bedrijfstak bij het opvoeren van de productie door de bestaande fabrikanten met zich mee, alsmede het vergemakkelijken van de invoer en het activeren van alternatieve methoden voor de productie van uitrusting.

⁽²⁵⁾ Mededeling van de Commissie: Tijdelijk raamwerk voor de beoordeling van mededingingskwesties met betrekking tot samenwerking tussen bedrijven in respons op noodsituaties voortvloeiend uit de huidige COVID-19-uitbraak (C(2020) 3200 PB C 116 I van 8.4.2020, blz. 7).



Toelichting SARS-CoV-2 PCR

RIVM 12 oktober 2020

Verloop van een SARS-CoV-2 besmetting

Met SARS-CoV-2 besmetting bedoelen we hier een productieve infectie met het SARS-CoV-2 virus. Zodra SARS-CoV-2 virus een luchtwegcel heeft geïnfecteerd begint de productie van nieuwe SARS-CoV-2 virussen en worden nieuwe cellen geïnfecteerd die ook weer virus gaan produceren. De piek in virusproductie wordt bereikt rond het moment dat klachten van besmetting zich openbaren. Klachten ontstaan door de reactie van het menselijk lichaam op de besmetting. Door de afweerreactie van het menselijk lichaam neemt bij een normaal verloopende infectie de hoeveelheid geproduceerd virus vervolgens af. In dit proces worden geïnfecteerde cellen opgeruimd. Restanten van genetisch materiaal van het virus kunnen langere tijd in niet opgeruimde cellen aanwezig blijven terwijl er geen virus meer wordt geproduceerd. Een besmetting met SARS-CoV-2 virus leidt niet altijd tot het ontstaan van klachten. Dat hangt af van de mate van de reactie van het menselijk lichaam op de besmetting en de snelheid waarmee het menselijk lichaam geïnfecteerde cellen en virussen kan opruimen.

De PCR-test

De PCR-test is wereldwijd de gouden standaard om besmettingen met SARS-CoV-2 virus aan te tonen. De PCR-test wordt op dit moment ook op monsters afgenomen in de GGD-teststraten als standaard gebruikt om vast te stellen of mensen met klachten die passen bij een acute luchtweginfectie besmet zijn met het SARS-CoV-2 virus.

De PCR-test is erg gevoelig, omdat hele kleine hoeveelheden genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus in een monster van een patiënt zichtbaar gemaakt kunnen worden. Gedurende de test wordt het genetisch materiaal in verschillende reactierondes vermenigvuldigd. Afhankelijk van de hoeveelheid geïsoleerd genetisch materiaal kan het virus na een aantal reactierondes aangetoond worden. Het aantal reactierondes dat nodig is om het genetisch materiaal zichtbaar te maken wordt uitgedrukt in een cycle threshold (Ct)-waarde voor de meeste PCR-testen. Hoe hoger de Ct-waarde, hoe minder genetisch materiaal er bij aanvang van de PCR-test in het monster van de patiënt aanwezig was. Dit is geen absolute waarde voor de hoeveelheid virus maar slechts een indicatie. De Ct-waarde bij een bepaalde hoeveelheid virus kan verschillen, onder andere afhankelijk van welke PCR-test in een laboratorium gebruikt wordt, maar bijvoorbeeld ook hoe goed de neuskeelwat is afgenomen. Naast de PCR-test zijn er testen (onder andere de TMA en LAMP testen) in gebruik die op een andere manier het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus vermenigvuldigen maar geen Ct-waarde genereren. Uitgezonderd de beschouwing over Ct waarden geldt de beschouwing over de PCR-test in dit document ook voor deze technieken.

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Voor het uitvoeren van de PCR-test wordt gebruik gemaakt van medische en andere laboratoria die een goed kwaliteitssysteem hebben (een ISO15189-accreditatie of vergelijkbaar). Een norm die niet alleen in Nederland, maar ook in andere landen worden toegepast. Daarnaast hebben deze laboratoria laten zien met testen van kwaliteitspanels van referentiemonsters, die door het RIVM geleverd worden, dat hun PCR-test workflows voldoen aan de hoogste standaard.

Om te bepalen of de PCR-test positief of negatief is hanteren sommige laboratoria een bepaalde Ct of andere afkapwaarde terwijl andere laboratoria geen afkapwaarde gebruiken, maar vermenigvuldigingscurves van genetisch materiaal van het virus beoordelen of een combinatie van beiden gebruiken. De keuze voor methode van beoordelen van een PCR-test wordt per laboratorium onderbouwd in de eigen validatie en gebruikte testalgoritmen en kan dus verschillen tussen laboratoria en gebruikte testen. Voor "laag-positieve" resultaten, een positieve signaal in de buurt van de detectiegrens van de PCR-test, geldt dat elk laboratorium een eigen algoritme heeft hoe hiermee om te gaan. Dit kan inhouden dat er een bevestigingstest gedaan wordt op hetzelfde materiaal of dat nieuw materiaal gevraagd wordt van enkele dagen later.

De PCR-test heeft een hoge gevoeligheid; het detecteert tussen de 1 tot 10 kopieën SARS-CoV-2 virus genetisch materiaal (RNA) per PCR-test. De PCR-test heeft ook een hoge specificiteit. Dit is van belang, omdat er ook andere virussen circuleren die luchtweginfecties veroorzaken met klachten die op die van COVID-19 lijken, zoals het rhinovirus en het influenzavirus. De SARS-CoV-2 PCR-test detecteert deze andere virussen niet. De SARS-CoV-2 PCR-test kan daarom de aanwezigheid van SARS-CoV-2 genetisch materiaal in een monster van een patiënt betrouwbaar detecteren.

Hoe betrouwbaar is de SARS-CoV-2 PCR-test om een besmetting vast te stellen?

De SARS-CoV-2 PCR-test is het meest betrouwbaar als mensen de meeste virusdeeltjes produceren. Dat is dus op de dag dat de klachten beginnen en een aantal dagen daarna. Mensen kunnen al positief zijn vlak voor de klachten beginnen. De klinische sensitiviteit, het percentage personen positief met de PCR-test van de werkelijk met SARS-CoV-2 virus besmette personen, wordt mede bepaald door tijdstip van afname van een monster ten opzichte van tijdstip dat mensen het virus hebben opgelopen, het type monster en door de kwaliteit van afname van een monster. Het meeste virus bij een acute infectie wordt gevonden in een gecombineerd neusmonster met keelmonster. Uitgaande van correct afgenomen monsters stijgt de sensitiviteit van 0% op moment van overdracht van het virus tot circa 30% 4 dagen later en 60% op moment van ontstaan klachten op dag 5 na besmetting. Daarna stijgt de sensitiviteit door tot circa 80% op dag 8 na besmetting waarna de sensitiviteit langzaam afneemt tot circa 30% 21 dagen na infectie. De afname van percentage PCR-test positief vanaf 8 dagen na besmetting hangt samen met genezing, klaring van de infectie. De percentages zijn mediane gegevens en kunnen tussen individuen verschillen. De klinische specificiteit, percentage negatief met de PCR-test als iemand niet besmet, wordt hoog

ingeschat. Dat betekent dat het percentage positief met de PCR-test als iemand niet besmet is, zogenaamde foutief positieve uitslag, laag is.

Foutief positieve uitslagen

Het vaststellen van het aantal foutief positieve uitslagen kan alleen gebeuren als personen met een positieve PCR-test vervolgd worden en er geen enkele andere aanwijzing gevonden wordt die een besmetting met SARS-CoV-2 bewijst. Dat kan met een tweede PCR-test op een ander monstertype, een aantal dagen later. Omdat dit niet systematisch gebeurt kan niet gezegd worden hoe het aandeel foutief positieven zich ontwikkelt. Wel is bekend dat het aandeel foutief positieven bij deze PCR-test erg laag ligt vanwege drie redenen: 1) de SARS-CoV-2 PCR-test kent een hoge technische specificiteit, 2) het SARS-CoV-2 virus komt momenteel frequent voor in de samenleving en 3) het beleid is dat je alleen bij corona-gerelateerde klachten laat testen. De schattingen van experts verschillen, maar veelal wordt aangenomen dat het percentage foutief positieven nu maximaal 1% bedraagt. Dit lage percentage is belangrijk, omdat we betrouwbare cijfers nodig hebben om de aanwezigheid van het SARS-CoV-2 virus te monitoren. En omdat we willen voorkomen dat mensen onnodig in thuisquarantaine moeten. Thuisquarantaine is nodig om het virus niet verder te laten verspreiden door personen waarbij een besmetting met de PCR-test is vastgesteld.

Besmet versus besmettelijk

Het feit dat uit een PCR-test blijkt dat genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus in de luchtwegen te vinden is, en je dus besmet bent, betekent niet automatisch dat je op het moment van detectie van het genetisch materiaal ook besmettelijk voor anderen bent, het SARS-CoV-2 virus kunt overdragen aan een ander personen die daardoor ook besmet raakt. Het is bekend dat delen van het genetisch materiaal van het SARS-CoV-2 virus weken in de keel of neus kan achterblijven, nadat iemand de besmetting al heeft doorgemaakt. We weten ook dat de besmettelijkheid in sterke mate samenhangt met de aanwezigheid van klachten als neusverkoudheid en hoesten, omdat hierbij druppeltjes en aerosolen worden geproduceerd waarin zich besmettelijk virus bevindt. Die kunnen bij inademen door een ander persoon tot besmetting leiden. Daarom wordt momenteel geadviseerd dat mensen zich alleen laten testen als er dergelijke klachten zijn. Echter, iemand die contact heeft gehad met een Covid-19 patiënt maar geen klachten heeft, kan in de dagen daarop wel klachten ontwikkelen en alsnog bijdragen aan verspreiding van het virus. Ook daarom is quarantaine belangrijk. Of iemand besmettelijk is, en dus het SARS-CoV-2 virus kan overdragen, zou in het laboratorium bepaald kunnen worden door een PCR positief monster te kweken op levende cellen. Echter, dat duurt 1 tot 2 weken en moet in een laboratorium met hoog veiligheidsniveau (BSL-3) gebeuren, waardoor dit niet in grote aantallen getest kan worden. Er zijn maar weinig laboratoria die deze capaciteit routinematig beschikbaar hebben. Daarom geldt als vuistregel dat zolang de PCR-test aangeeft dat er virus genetisch materiaal detecteerbaar aanwezig is, iemand zeer waarschijnlijk ook besmettelijk is. Elke persoon die een besmetting met SARS-CoV-2 doormaakt en geneest passeert het stadium dat er nog weinig rest virus genetisch materiaal detecteerbaar is en dan niet meer besmettelijk is. Luchtwegklachten zijn

dan vaak ook al verdwenen. In de teststraten worden in de regel personen in dat stadium van COVID-19 niet bemonsterd. Voor de diagnostiek in de teststraten is dat dus geen probleem.

Op dit moment is nog niet bekend bij hoeveel infectieuze virusdeeltjes in een monster van een patiënt iemand besmettelijk is, wat de precieze correlatie is tussen hoeveelheid virus genetisch materiaal in een monster en hoeveelheid infectieus virus en daarmee dus ook niet in hoeverre de hoogte van een Ct-waarde correleert met de mate van besmettelijkheid van een persoon. Ook zijn de Ct-waarden tussen verschillende testsystemen van verschillende fabrikanten en verschillende laboratoria niet volledig vergelijkbaar. We weten uit onderzoek dat er een relatie is tussen de hoogte van een Ct-waarde en de kans dat het lukt om het virus uit een besmet persoon te kweken, maar we kennen niet de precieze relatie tussen kweekbaarheid en mate van besmettelijkheid.

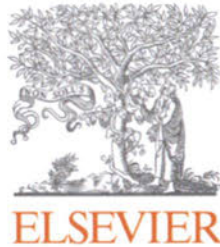
Kortom, bij klachten in combinatie met een positieve PCR-test gaan we er vooralsnog vanuit dat iemand ook besmettelijk voor anderen is.

Referenties

Aanvullende informatie diagnostiek Covid-19 <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>

Bonten, NTVG <https://www.ntvg.nl/artikelen/covid-19-een-fout-positieve-pcr-testuitslag/voledig>

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-267. doi:10.7326/M20-1495



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Review

The Interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests

Edward C. Stites^{1,*} and Craig B. Wilen²

SUMMARY

Testing for SARS-CoV-2 has attracted a tremendous amount of attention as a tool to manage the ongoing COVID-19 pandemic. Although diagnostic laboratory testing is used ubiquitously by physicians and encountered regularly by individuals receiving medical care, several aspects of test interpretation are incompletely understood by medical communities and the general population, creating a significant challenge in minimizing the damage caused by disease spread through informed decision making and proper testing utilization. Here, general principles of test interpretation are reviewed and applied to specific examples, such as whether asymptomatic individuals should be tested, what it means to test positive (or negative), and how to interpret tests for “immunity passports.” Unexpectedly, the answers seem to run contrary to many of the popular narratives about testing as a tool for managing COVID-19. Although testing is an important and essential part of managing diseases such as COVID-19, improper utilization can have unintended negative consequences.

INTRODUCTION

The ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic that is caused by the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has presented a massive public health crisis.¹ Issues such as quarantines and stay-at-home orders, critical equipment shortages, healthcare provider shortages, vaccines, experimental therapeutics, and the community use of masks are but some of the issues that have become major topics of discussion. In addition, laboratory diagnostic testing has received a tremendous amount of attention. This article focuses on the statistical interpretation of laboratory diagnostic tests for COVID-19, but these concepts are broadly applicable to other diagnostics for other diseases.

There are 2 major classes of laboratory diagnostic tests used for SARS-CoV-2.^{2–6} The first major class detects fragments of the virus—either the viral RNA genome or viral proteins. These tests are more useful for diagnosing a current (or very recent) infection, although they appear less useful in the first days of infection.⁷ Viral RNA is most commonly detected with a quantitative real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR), or more commonly, a qRT-PCR, qPCR, or RT-PCR test. Although these tests are technically “quantitative” in that they provide a measure for the abundance of viral genetic material detected, they are more commonly used to report a “qualitative” assessment of whether the virus is present (at an abundance above a threshold chosen to minimize false positives). Nucleic acid amplification tests (NAAT), which measure viral RNA but do not use conventional PCR, are also in service.⁸ In contrast, viral antigen tests rely on immunoassays to measure specific viral proteins.^{5,6} Viral antigen tests are less analytically sensitive than NAATs (which can detect as few as 10 viral RNA fragments in a sample), but may be faster to perform and more economical.

¹Integrative Biology Laboratory, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, 92037 USA

²Departments of Laboratory Medicine and Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520 USA

*Correspondence: estites@salk.edu
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.08.001>

The second major class of tests measure proteins associated with the immune response to the virus. Serological tests detect the presence of antibodies against SARS-CoV-2 within an individual who has been exposed to the virus. There are multiple isotopes of antibodies, and the developed tests most commonly measure immunoglobulin M (IgM) and/or IgG.⁶ As the antibody response requires time to develop, these tests are less useful for the diagnosis of an acute, active infection. However, serological tests may be advantageous for documenting a previous infection, such as would be useful in epidemiological studies or for monitoring the proportion of healthcare workers in an organization who may have been infected with SARS-CoV-2.

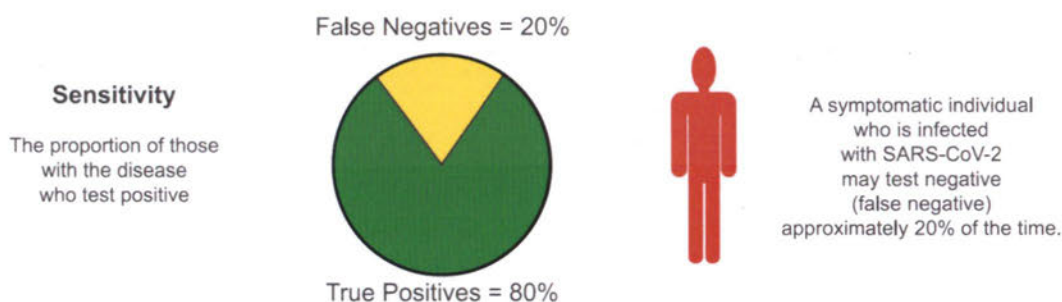
That testing can be valuable, of course, is not a contentious claim. Testing is routinely discussed and communicated to the public by government leaders, business leaders, medical experts, and members of the media. Laboratory diagnostic testing is a ubiquitous part of medicine, and almost everyone has experience with diagnostic testing as a patient. This sense of familiarity with testing and a recognition of the need for information that can be provided by testing, however, does not equate to a finer understanding of how testing is used. There are several nuances to laboratory testing that are not well appreciated by the general healthcare provider; for example, multiple studies have found that physicians struggle with the ability to properly interpret test results.^{8–10}

A major source of the confusion is how to interpret and apply results from imperfect tests. A perfect test for a disease is easy to understand and interpret; the test would only be positive if the disease were present, and it would only be negative if it were absent. However, diagnostic tests are not perfect, as all tests have false positives and false negatives. As a consequence, test results cannot state definitively whether a disease (or virus) is or is not present. That does not mean that the test is not useful—it simply means that test results must be evaluated probabilistically on the basis of test performance characteristics, patient data, and disease prevalence. Based on these types of information, the “positive predictive value” of a test can be estimated. The positive predictive value is a probability that the person who tested positive actually has the disease. Similarly, “negative predictive values” can be calculated based on similar information to qualify the chance that someone who tested negative truly does not have the disease.

Two key metrics that characterize the test are needed to interpret the results of imperfect tests: the diagnostic sensitivity and diagnostic specificity (or commonly, “sensitivity” and “specificity”).¹¹ At present, there is limited information about these values for widely used SARS-CoV-2 tests.^{5,12,13} To properly interpret an imperfect test, it is also necessary to consider the estimated likelihood that the individual being tested has the condition. This prior probability is a fairly subjective estimate that a healthcare provider would make on the basis of medical history, presentation, and factors such as known prevalence of the disease in the community. This value is never exact, but consideration of specific values helps provide estimates for how much the test results should influence decision making.

To facilitate the understanding of diagnostic laboratory testing with an emphasis on the COVID-19 pandemic, each of these three aspects is discussed here in more detail. Illustrative examples that highlight specific and salient aspects are presented. Examples are ordered based upon the statistical concepts being discussed, and the examples alternate between RT-PCR and serological tests, as appropriate, for the clinical situation. We both highlight and stress that information for many of the

In clinical practice, rt-PCR has been reported to have a sensitivity that approaches 80%



In clinical practice, serology tests have been reported to have a sensitivity near 95%

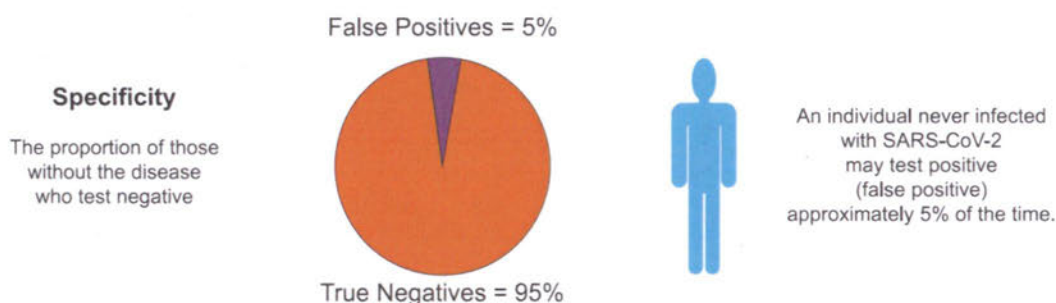


Figure 1. Current Sensitivity and Specificity of SARS-CoV-2 Tests Allow for Problems If Overinterpreted

The sensitivity of RT-PCR is reported to be only ~80% in practice. Thus, someone infected with SARS-CoV-2 may test negative. Thus, negative tests should not be overinterpreted for individuals who are likely to be positive by other indications. The specificity of serology tests may be 95%, which still suggests a 5% false positive rate. Thus, the testing of a population such as a workplace may falsely suggest 5% of the non-infected population has been infected.

values used in test interpretation is limited.^{5,12,13} Thus, the challenge of interpreting imperfect tests is further compounded by increased uncertainty in the critical information needed to interpret tests. In addition, there has been rapid development of new tests, and many have made their way into the clinical arena without the standard preclinical validation processes required by the US Food and Drug Administration (FDA).^{4,5,14} Thus, clinicians will likely be faced with interpreting imperfect tests that have received suboptimal validation through the near future. This perspective was therefore written to both highlight uncertainties and communicate the process of using information so that practitioners can responsibly adapt their practices as tests continue to evolve.

TEST SENSITIVITY

The first major property needed to properly interpret a test result is sensitivity, which refers to the proportion of patients with the disease that the test correctly classifies as positive (Figure 1). Although the analytical sensitivity¹¹ of RT-PCR can be quite good (i.e., it is capable of detecting very low quantities of viral RNA), the diagnostic sensitivity for a single test in clinical practice is believed to be much less good. This is an important point

that is surprising to those who are familiar with RT-PCR as a highly analytically sensitive test in both research and clinical settings. There have been many reports of frequent false negatives for RT-PCR testing of SARS-CoV-2,^{15–17} and reports suggest the sensitivity of RT-PCR in clinical practice could be in the range of 50%–70%.^{16,18} This is a rapidly changing area in which there is more uncertainty than would be encountered in more established areas of medicine. In one recent commentary, a laboratory director confided that he does not know what the clinical sensitivity of his tests is as a consequence of the rapid pace of COVID-19 diagnostics.¹⁹ Many reviews estimate a value of 70% for RT-PCR diagnostic sensitivity,^{6,14,20} which is approximately the same as previous RT-PCR tests for the original SARS-CoV.²¹ For our examples, we estimate sensitivity at 80% to account for the widespread perception that tests are performing better than described in the literature. The use of this value does not change conclusions largely from an estimate of 70%, whereas use of a lower estimate could cause the reader to wrongly discount the examples as worst-case scenarios.

There are many reasons why an infection may not be detected by RT-PCR, ranging from whether the nasopharyngeal swab was performed properly, to the abundance of SARS-CoV-2 in the tested anatomical location, to when in the course of an infection the sample is obtained.^{3,7,22–24} False negatives can also occur due to clinical laboratory errors involving steps such as sample preparation, machine and/or operator error, and reporting errors.^{24,25} For example, during the early days of COVID-19 in the United States, a labeling error resulted in a patient receiving a false-negative test result, which in turn led to the patient being discharged from a hospital.²⁶ Viral evolution could also result in reduced sensitivity.²⁷ In addition, the timing of the test relative to the course of the infection is an important variable, as the tests have their lowest sensitivity both early and late in the infection.⁷

This relatively high rate of false negatives is problematic for several reasons. RT-PCR is less effective early in the course of a SARS-CoV-2 infection,⁷ which limits the potential value of RT-PCR for screening asymptomatic individuals before they exhibit robust viral replication. For individuals with symptoms and/or known exposures, false negatives may cause the individual to believe that they are not infected and that they can return to work and other activities.¹³ It is therefore important for there to be a clear understanding that a negative result needs to be interpreted as “no virus detected” rather than “not infected with the virus.”

The reported sensitivities for serological tests are typically higher (85%–99%).²⁸ However, timing is also a very important variable due to the timing of the immune response to infection that produces IgM and then IgG antibodies.³ For this reason, serology is not as useful in the early stages of an infection in which the virus is present but a significant antibody response has not yet been mounted.³ Multiple studies that compare serological assays have reported poor diagnostic sensitivity if they are used early in infection.^{28,29}

It is important to note that reported sensitivities for serological tests may not apply to all of the clinical scenarios encountered. For example, individuals with mild SARS-CoV2 infection have lower antibody titers.⁴ If the sensitivity reported for a serological assay was obtained by studying samples from hospitalized individuals with advanced COVID-19, the value reported may not reflect the sensitivity for detecting mild cases.

Example Demonstrating How Sensitivity Affects Clinical Test Interpretation

Consider an individual who was exposed to multiple coworkers who developed COVID-19. Several days later, the individual develops symptoms that are consistent

with a mild case of COVID-19. Let us assume that the individual works in an essential industry, and that working through a “common cold” would be routine in most years. Due to the number of infected employees and the resulting shortage of workers in this essential industry, there is pressure on the employee to return to work if the illness is not due to SARS-CoV-2.

The employee is referred for RT-PCR for SARS-CoV-2 testing by a healthcare provider to determine whether the employee is currently infected. The test result is negative. Should the employee be classified as SARS-CoV-2-free and be cleared to return to work? As mentioned above, the sensitivity of RT-PCR is ~70%.^{16,18,21} That is, if this patient is truly positive and infectious, the test may still come back as negative 30% of the time (Figure 1). A negative test does not mean the patient does not have the disease.³⁰ The decision about the individual and whether he or she should return to work needs to involve this likely possibility. A better estimate of the likelihood that the patient has SARS-CoV-2 is possible with additional considerations, and this example is revisited after those topics are discussed.

Example Demonstrating Relevance of Sensitivity to the Concerns of Re-infection with SARS-CoV-2

There have been reports that appear to describe individuals who cleared their SARS-CoV-2 infection and then became infected again.^{31–33} The evidence is typically one or more negative tests after the patient’s illness has improved, followed by one or more negative tests. With false negatives common by RT-PCR, the possibility that there was one or more false-negative tests should be considered. With a 70% sensitivity, the chance of 2 false-negative tests in a row is ~10%, the chance of 3 in a row is ~3%, and for 4, 1%. With hundreds of thousands of patients with confirmed SARS-CoV-2 infections, it should be anticipated that there will be many patients who have a series of false-negative tests followed by a true-positive test. For example, one study considered 70 COVID-19 patients and found that just over 20% had a positive RT-PCR test after 2 consecutive negative tests.³⁴

TEST SPECIFICITY

Test specificity is the second major property that needs to be considered to evaluate a test. Specificity is the proportion of patients who do not have the disease who test negative (Figure 1B). Like sensitivity, this is measured under clinical conditions and reflects the full spectrum of challenges that may complicate measurement. RT-PCR tests for SARS-CoV-2 are expected to be very specific (~99%),^{35,36} while serology tests for SARS-CoV-2 generally have reported specificities in the range of 85%–100%.^{28,37} Although these assays can be very specific, false positives are possible. For example, contamination of a sample with SARS-CoV-2 nucleic acids could cause a false-positive RT-PCR test, and false positives in serological testing may come from cross-reactivity to other coronaviruses.⁴ One recent FDA Alert communicated a 3% false-positive rate for a commercial RT-PCR system designed to detect SARS-CoV-2. False-positive results can also have negative consequences. For example, a false-positive test could result in a patient who has been admitted to the hospital with non-COVID-19 being placed in a room or unit containing other individuals who tested positive for the disease, rendering that individual with a false-positive result at high risk of a nosocomial COVID-19 infection.

Example Demonstrating the Limitation of Test Specificity in Screening

For this hypothetical example, we consider an essential industry workplace with hundreds of employees. To date, there has been little to no SARS-CoV-2 in the community surrounding the workplace. The workplace engages a local clinical laboratory to

implement periodic, large-scale SARS-CoV-2 serological testing to monitor the possible spread of SARS-CoV-2. The company performs serology testing on its 500 employees with a very good test that is 95% specific (Figure 1). If nobody was previously exposed to SARS-CoV-2, the test should still report ~5% of the employees, or 25 people, are “positive,” with all being false positives.

Example Demonstrating the Importance of Specificity in Prevalence Studies

Seroprevalence studies in communities can provide important information, such as how far the disease has spread. A better understanding of how many total people have been infected can allow better estimates for the lethality of the virus. Data that appear to address these issues can have a profound impact on rapidly evolving public health policies. In addition, public perception of the risks of the disease are likely to contribute to compliance with both suggested and mandated measures to limit the spread of the virus. For all of these reasons, it is important that reported data concerning the spread and lethality of the disease be accurate.

Concerns have been raised about the limited specificity of many commercially available serology tests and the possible consequences of their use in seroprevalence studies.³⁸ Seroprevalence studies with low-specificity tests could lead to an overestimate of the number of people who have previously been infected, which would in turn wrongly suggest that the disease is less lethal and that we are closer to herd immunity. It is therefore important that the studies use properly validated serological reagents and statistically account for the estimated false-positive rate. One recent study reported an ~3% seroprevalence for SARS-CoV-2. The study used a serology test with a very high specificity reported by the manufacturer (99.8%); thus, the number of expected false positives would be much less than that detected by the study.³⁹ The authors performed additional statistical analyses to account for possible likely ranges of test sensitivity and specificity. The authors of this seroprevalence study also performed an additional, small, in-house validation test with samples from patients with known SARS-CoV-2 and from pre-COVID-19 samples. It is illustrative to note that although the manufacturers reported a sensitivity of 91.8% and a specificity of 99.5%, the authors' validation found a sensitivity of 82.8% and a specificity of 99.5%; the difference in sensitivity highlights that manufacturer-reported values may not always be indicative of test performance within end-user laboratories.³⁹

PRE-TEST PROBABILITY THAT THE DISEASE IS PRESENT

Diagnostic tests provide important and actionable information, even though a test result should not be treated as absolutely certain. This is because test results can be interpreted probabilistically to provide a likelihood that the person tested does or does not have a disease. The sensitivity and specificity of the test are not enough to calculate the likelihood. An estimated probability that the individual being tested has the condition, or the pre-test probability, is also required.

One way that the pretest probability can be estimated is based upon the overall prevalence rates in the relevant population. For example, if a patient arrives from New York City, where antibodies to SARS-CoV-2 have recently been reported to be present in 15%–20% of the population,⁴⁰ a reasonable estimate for prevalence would be 15%–20% if that individual receives serological testing. If an emergency department finds that ~5% of individuals currently presenting with influenza symptoms are found to have a SARS-CoV-2 infection,⁴¹ this may also be a good estimate for the pre-test probability.

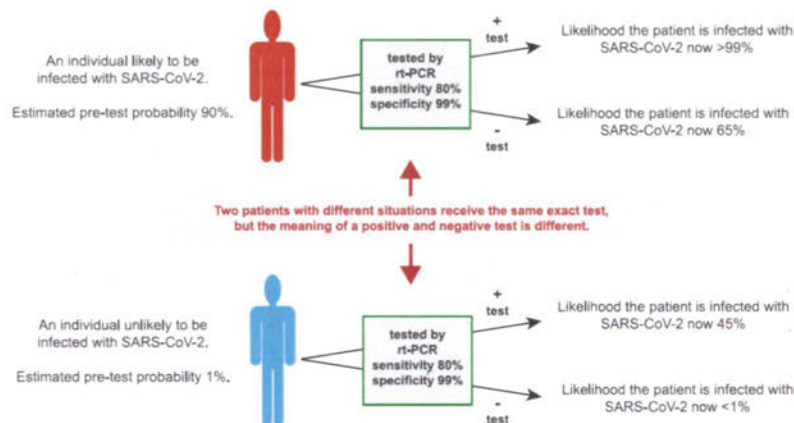


Figure 2. Test Result Interpretation Is Largely Affected by Whether Other Factors Suggest the Tested Individual Is Infected with SARS-CoV-2

If the same exact RT-PCR test is given to 2 different individuals—one whose presentation is consistent with SARS-CoV-2 infection and one whose presentation is not—then the probability that a positive test indicates an infection with SARS-CoV-2 can vary greatly. For example, the individual whose presentation suggests a 90% chance of infection is >99% likely to have an infection if he or she tests positive and 65% likely to have an infection if he or she tests negative. The individual at low risk remains more likely not to have an infection if he or she tests positive, and the absolute reduction in the chance that he or she has a SARS-CoV-2 infection has reduced by <1%.

The estimated pre-test probability can also be improved by including additional information about the individual being tested. The quantity and quality of symptoms; the patient history, including travel and close contacts; and results from imaging studies and/or other laboratory tests could lead a physician to adjust the pre-test probability. If the physician has been treating and diagnosing many patients with COVID-19, the estimate may be very good. If the physician has never before treated a patient with COVID-19, the estimate may be less good.

Example Comparing High and Low Pre-test Probability of Patients Receiving the Same Test

Here, we consider two different members of the community (Figure 2). The first person presents to the emergency department with high fever, hypoxia, and a lower respiratory cough, and whose spouse recently had a severe case of SARS-CoV-2 that was first managed at home but then progressed to require hospitalization. A chest X-ray finds ground-glass opacities.⁴² RT-PCR testing is ordered in an attempt to detect a current infection. This person has a high pre-test probability for having SARS-CoV-2. We would estimate the likelihood that he or she has SARS-CoV-2 at 90%.

The second individual presents to a drive-through RT-PCR testing site on referral from his concierge physician. This individual has heard that it is possible to be infected with SARS-CoV-2, yet be asymptomatic. This individual has also heard that anyone who wants a test can receive a test, and this person wants a test. When the individual's physician took the patient's history, it is found that this individual lives alone, does not have any infected contacts, and has been strictly sheltering in place. In addition, the individual lives in an area that has been minimally affected by COVID-19, with a recent study measuring a seroprevalence of <2%, with most of those individuals being essential workers or nursing home residents. We would

estimate the likelihood that this individual has SARS-CoV-2 as 1%, which is more likely an overestimate, considering the history and presentation. The concierge physician provides a prescription for this individual to receive SARS-CoV-2 testing nevertheless.

A nasopharyngeal swab is obtained from both patients for RT-PCR testing that has a sensitivity of 80% and a specificity of 99%. The test is negative for the first person but positive for the second. For the first individual, we estimated the pretest probability at 90%. If the test result is positive, the probability that the patient has SARS-CoV-2 increases to >99%. (This is the positive predictive value of the test for that patient.) If the test comes back negative, the probability that the patient has SARS-CoV-2 decreases, but the patient still has a nearly 65% chance of having SARS-CoV-2; i.e., it is still more likely that the patient is infected and received a negative test than the patient is truly negative and received a negative test.

In contrast, we consider the patient who simply wants a test. If the patient receives a positive test, then the chance that the patient actually has SARS-CoV-2 increases to only 45% i.e., it is still more likely that the individual is negative for the disease despite the positive test. If the test comes back negative, then there is now a <0.3% chance that the individual has SARS-CoV-2. Although the individual may feel comforted to see a negative test, going from 1% to 0.3% is a very small change, and it should be difficult for any physician to justify recommending these patients for testing when testing is limited.

It is important to note that the interpretation of a positive test was different for the two individuals. In other words, the positive predictive value depends both upon the characteristics of the test and the characteristics of the patient that suggest the presence or absence of infection. An online interactive calculator that provides rounded estimates is included with a recent article on COVID-19 testing, and this calculator can be useful for those who want to explore how alternative values of the pre-test probability, sensitivity, and specificity would change the likelihood of a positive (and negative) diagnosis.²⁰

Example Applying All of These Concepts to the Concept of “Immunity Passports”

The issue of whether those who have had COVID-19 can later be re-infected is an important issue. There have been discussions about various forms of immunity passports that document those who have had previous infections and may no longer be at risk from this illness, such that these individuals could return to more normal interpersonal interactions, such as those before the COVID-19 pandemic, without fear of disease.^{43,44} However, this concept depends on those who have cleared an infection to have immunity and to be non-infectious. Although some immunity seems likely, the quality and duration of immunity remains uncertain at the present time. In addition, the concept of immunity passports raises many important ethical issues that practicing bioethicists have investigated.^{43–45}

We consider a workplace that wants to implement immunity passports on the basis of serological tests that may identify a previous infection with SARS-CoV-2 (Figure 3). One employee is 25 years old and the other is 65 years old. Neither had previous known exposure to an individual ill with COVID-19, and both are assumed to have a pre-test probability of 5% on the basis of serology rates within their community. The commercial serology test offered to the workplace has 95% sensitivity and 95% specificity, which is quite good for many applications. The 25-year-old tests

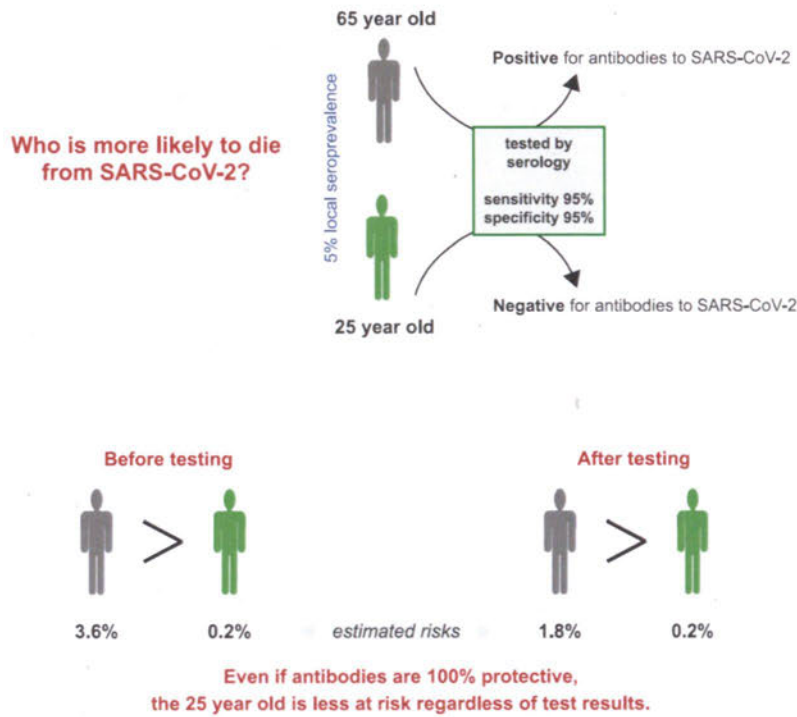


Figure 3. Immunity Passport Decisions Need to Consider More Factors Than the Presence of Antibodies

In a hypothetical example, a 65-year-old and a 25-year-old are tested for antibodies to SARS-CoV-2. They have no known exposure, the local seroprevalence is 5%, and they receive a serology test with sensitivity and specificity of 95%. The 65-year-old tests positive, which has a 50% probability of being a true positive. The 25-year-old tests negative, which has a >99% chance of being a true negative. Even if we assume the 65-year-old has immunity to SARS-CoV-2 when antibodies are present (an overly aggressive assumption), the 25-year-old is still at less risk of death for a SARS-CoV-2 infection. The estimated risk of death for individuals 60–70 years old is 3.6% and 0.2% for individuals 20–30 years old. Thus, if we assume that the risk of the 65-year-old is zero when antibodies are present and 3.6% when they are not, then the overall risk, considering test results, is a 1.8% risk of death, which is nearly 10× the risk faced by the 25-year-old. Therefore, although test results are valuable sources of information, other factors need to be considered.

negative and the 65-year-old tests positive. The 65-year-old individual is given the immunity passport, and the 25-year-old is not. Does this make sense?

A probabilistic assessment of the test results for the above conditions gives the 65-year-old employee a 50% chance of truly having antibodies to SARS-CoV-2, and the 25-year-old is almost certain not to have any such antibodies. The 65-year-old is thus more likely to have some immunity to SARS-CoV-2. However, it is also imperative to consider that age is a major risk factor for death in those who are infected with SARS-CoV-2. The estimated case fatality rate for the 65-year-old employee is ~10 times higher than it is for the 25-year-old, with reports of a 3.6% case fatality rate for those aged 60–70 years and a 0.2% rate for those aged 20–25 years.⁴⁶ Even if we could optimistically assume that there would be absolutely no chance that the 65-year-old could die from SARS-CoV-2 when the positive test result is true (an overly optimistic assumption), we must assume that the risk of death remains ~3.6% for the times that the test was a false positive (50% of the time for the current example, even though the test was 95% specific). Thus, we should estimate a case fatality

rate of ~1.8% for the 65-year-old, with a 50% chance of immunity. The 25-year-old with no exposure to SARS-CoV-2 would still be at less risk for death, despite not having any antibodies to the virus. This example highlights that after a test is properly interpreted from a probabilistic perspective, the clinician must also consider other factors when managing a patient.

DISCUSSION

Dialogues about testing have focused more upon the importance of testing and the ongoing testing shortages than upon test interpretation and how test performance impacts utility. These issues have been mentioned in passing within the academic medical literature as issues to be aware of, but detailed discussions have been relatively limited.^{14,20} This is problematic, as there is abundant evidence that physicians struggle with proper probabilistic test interpretation.^{8–10} As government, business, and institutional leaders turn to physicians and healthcare providers for advice, it seems likely that a reasonable fraction may be giving incorrect advice based on these systemic weaknesses. The consequences of policies and practices that are based upon the improper use of laboratory testing are potentially fatal during a pandemic.

Many communities are limiting tests to those who are most in need. This is often presented as a problem. It is not necessarily a problem; it is actually consistent with best practices in laboratory medicine. One of the examples above highlighted the limited value of testing for those without a good indication for testing. Positive results are likely to be false positives; negative results do not provide much additional information, and the patient is not at less risk from a future infection. The idea that anyone who wants a test can undergo a test is complicated because the results of a test are not absolute and what they actually mean depends upon the history of exposures and symptoms of the person being tested and the community within which he or she lives. This issue does not appear to have been as prominently discussed in ongoing COVID-19 public dialogs.

Not only are government and organizational leaders faced with an urgent need to consider aspects of medicine that they have rarely considered in such detail but also many scientists and engineers have been mobilized to lend their expertise to the ongoing crisis. The limitations of testing are often surprising to them. Although there are many differences between best practices in a clinical laboratory and in a research laboratory, the lack of absolute certainty with any one test should not be a surprise. Scientists do not publish the results from a single iteration of a single experiment. Rather, they expect tests to be reproducible and therefore perform experiments multiple times to demonstrate that the results were not a single outlier. In addition, they support their conclusion with multiple lines of new experimental evidence and historical evidence from the literature that, taken together, support their finding. This is akin to a physician considering laboratory results on the basis of the patient history, physical examination, and any other imaging or laboratory test results.

With the reported suboptimal sensitivities of RT-PCR tests in practice and the reported poor performance of some serology tests that are flooding the market after emergency use authorizations reduced many of the regulatory burdens in an effort to expedite the development and delivery of tests,^{5,47,48} probabilistic test interpretation is going to play an important role in test interpretation. In addition, as disease burdens shift through communities and the list of symptoms and syndromes

associated with COVID-19 grow,^{49,50} assessments of pre-test probability will need to continually be adapted to current information. This is in contrast to traditional medical conditions, in which physicians may have familiarity with test results developed over years and in which the concepts of probabilistic test interpretation have been replaced by years of experience that influence judgment and interpretation.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by NIH K22CA216318 (E.C.S.), NIH K08AI128043 (C.B.W.), and NIH R01AI148467 (C.B.W.).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.C.S. and C.B.W. wrote the manuscript.

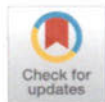
DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare no competing interests.

REFERENCES

- Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J., and Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Cheng, M.P., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., Dittich, S., and Yansouni, C.P. (2020). Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 172, 726–734.
- Sethuraman, N., Jeremiah, S.S., and Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
- Torres, R., and Rinder, H.M. (2020). Double-Edged Spike-Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now? *Lab. Med.* 51, 236–238.
- Tang, Y.W., Schmitz, J.E., Persing, D.H., and Stratton, C.W. (2020). Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J. Clin. Microbiol.* 58, e00512–20.
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., and Pittet, M.J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Sci. Transl. Med.* 12, eabc1931.
- Kucirka, L.M., Lauer, S.A., Laeyendecker, O., Boon, D., and Lessler, J. (2020). Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann. Intern. Med.* 173, 262–267.
- Bramwell, R., West, H., and Salmon, P. (2006). Health professionals' and service users' interpretation of screening test results: experimental study. *BMJ* 333, 284.
- Steurer, J., Fischer, J.E., Bachmann, L.M., Koller, M., and ter Riet, G. (2002). Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. *BMJ* 324, 824–826.
- Hoffrage, U., and Gigerenzer, G. (1998). Using natural frequencies to improve diagnostic inferences. *Acad. Med.* 73, 538–540.
- Saah, A.J., and Hoover, D.R. (1997). "Sensitivity" and "specificity" reconsidered: the meaning of these terms in analytical and diagnostic settings. *Ann. Intern. Med.* 126, 91–94.
- Mallapaty, S. (2020). Will antibody tests for the coronavirus really change everything? *Nature* 580, 571–572.
- West, C.P., Montori, V.M., and Sampathkumar, P. (2020). COVID-19 Testing: The Threat of False-Negative Results. *Mayo Clin. Proc.* 95, 1127–1129.
- Woloshin, S., Patel, N., and Kesselheim, A.S. (2020). False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N. Engl. J. Med.* 383, e38.
- Xu, H., Yan, L., Qiu, C., Jiao, B., Chen, Y., Tan, X., Chen, Z., Ai, L., Xiao, Y., Luo, A., and Li, S. (2020). Analysis and Prediction of False Negative Results for SARS-CoV-2 Detection with Pharyngeal Swab Specimen in COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20043042>.
- Li, Y., Yao, L., Li, J., Chen, L., Song, Y., Cai, Z., and Yang, C. (2020). Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J. Med. Virol.* 92, 903–908.
- Kelly, J.C., Dombrowski, M., O'neil-Callahan, M., Kernberg, A.S., Frolova, A.I., and Stout, M.J. (2020). False-Negative COVID-19 Testing: Considerations in Obstetrical Care. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 100130.
- Wang, Y., Kang, H., Liu, X., and Tong, Z. (2020). Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J. Med. Virol.* 92, 538–539.
- Titus, K. (2020). The laboratory tests of pandemic summer. *CAP Today*. <https://www.captodayonline.com/the-laboratory-tests-of-pandemic-summer/>.
- Watson, J., Whiting, P.F., and Brush, J.E. (2020). Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 369, m1808.
- Drosten, C., Chiu, L.L., Panning, M., Leong, H.N., Preiser, W., Tam, J.S., Günther, S., Kramme, S., Emmerich, P., Ng, W.L., et al. (2004). Evaluation of advanced reverse transcription-PCR assays and an alternative PCR target region for detection of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Clin. Microbiol.* 42, 2043–2047.
- Wyllie, A.L., Fournier, J., Casanovas-Massana, A., Campbell, M., Tokuyama, M., Vijaykumar, P., Geng, B., Muenker, M.C., Moore, A.J., Vogels, C.B.F., et al. (2020). Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>.
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., and Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 323, 1843–1844.
- Parikh, B.A., Bailey, T.C., Lyons, P.G., and Anderson, N.W. (2020). The Brief Case: "Not Positive" or "Not Sure"-COVID-19-Negative Results in a Symptomatic Patient. *J. Clin. Microbiol.* <https://doi.org/10.1128/JCM.01195-20>.
- Plebani, M. (2009). Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin. Chim. Acta* 404, 16–23.
- Bogel-Burroughs, N. (2020). Labeling Error to Blame for Hospital's Release of Coronavirus Patient. *The New York Times*, February 11, 2020. <https://www.nytimes.com/2020/02/11/us/san-diego-coronavirus-patient.html>.
- Osório, N.S., and Correia-Neves, M. (2020). Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. *Lancet Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30435-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30435-7).
- Tang, M.S., Hock, K.G., Logsdon, N.M., Hayes, J.E., Gronowski, A.M., Anderson, N.W., and Farnsworth, C.W. (2020). Clinical Performance of Two SARS-CoV-2 Serologic Assays. *Clin. Chem.* 66, 1055–1062.

29. Whitman, J.D., Hiatt, J., Mowery, C.T., Shy, B.R., Yu, R., Yamamoto, T.N., Rathore, U., Goldgof, G.M., Whitty, C., Woo, J.M., et al. (2020). Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>.
30. Bullis, S.S.M., Crothers, J.W., Wayne, S., and Hale, A.J. (2020). A Cautionary Tale of False-Negative Nasopharyngeal COVID-19 Testing. *IDCases* 20, e00791.
31. Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., and Xu, H. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 323, 1502–1503.
32. Chen, D., Xu, W., Lei, Z., Huang, Z., Liu, J., Gao, Z., and Peng, L. (2020). Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: a case report. *Int. J. Infect. Dis.* 93, 297–299.
33. Peng, J., Wang, M., Zhang, G., and Lu, E. (2020). Seven discharged patients turning positive again for SARS-CoV-2 on quantitative RT-PCR. *Am. J. Infect. Control* 48, 725–726.
34. Xiao, A.T., Tong, Y.X., and Zhang, S. (2020). False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>.
35. Nalla, A.K., Casto, A.M., Huang, M.W., Perchetti, G.A., Sampoleo, R., Shrestha, L., Wei, Y., Zhu, H., Jerome, K.R., and Greninger, A.L. (2020). Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J. Clin. Microbiol.* 58, e00557-20.
36. Lu, X., Wang, L., Sakthivel, S.K., Whitaker, B., Murray, J., Kamili, S., Lynch, B., Malapati, L., Burke, S.A., Harcourt, J., et al. (2020). US CDC Real-Time Reverse Transcription PCR Panel for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 1654–1665.
37. Lassaunière, R., Frische, A., Harboe, Z.B., Nielsen, A.C.Y., Fomsgaard, A., Krogfelt, K.A., and Jørgensen, C.S. (2020). Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>.
38. Oxford, C. (2020). How (Not) to Do an Antibody Survey for SARS-CoV-2. *The Scientist*, April 28, 2020. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/how-not-to-do-an-antibody-survey-for-sars-cov-2-67488>.
39. Bendavid, E., Mulaney, B., Sood, N., Shah, S., Ling, E., Bromley-Dulano, R., Lai, C., Weissberg, Z., Saavedra-Walker, R., Tedrow, J., et al. (2020). COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>.
40. Goodman, J.D., and Rothfeld, M. (2020). 1 in 5 New Yorkers May Have Had Covid-19, Antibody Tests Suggest. *The New York Times*, April 23, 2020. <https://www.nytimes.com/2020/04/23/nyregion/coronavirus-antibodies-test-ny.html>.
41. Spellberg, B., Haddix, M., Lee, R., Butler-Wu, S., Holtom, P., Yee, H., and Gounder, P. (2020). Community Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients With Influenza-like Illnesses Presenting to a Los Angeles Medical Center in March 2020. *JAMA* 323, 1966–1967.
42. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., Fan, Y., and Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 425–434.
43. Persad, G., and Emanuel, E.J. (2020). The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses. ("Immunity Passports"). *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8102>.
44. Hall, M.A., and Studdert, D.M. (2020). Privileges and Immunity Certification During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* 323, 2243–2244.
45. Kofler, N., and Baylis, F. (2020). Ten reasons why immunity passports are a bad idea. *Nature* 581, 379–381.
46. Onder, G., Rezza, G., and Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
47. Petherick, A. (2020). Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 395, 1101–1102.
48. Kwon, D. (2020). Why the Accuracy of SARS-CoV-2 Antibody Tests Varies So Much. *The Scientist*, May 5, 2020. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/why-the-accuracy-of-sars-cov-2-antibody-tests-varies-so-much-67513>.
49. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., and D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395, 1771–1778.
50. Xydakis, M.S., Dehgani-Mobaraki, P., Holbrook, E.H., Geisthoff, U.W., Bauer, C., Hautefort, C., Herman, P., Manley, G.T., Lyon, D.M., and Hopkins, C. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect. Dis.*, S1473-3099(20)30293-0.



PRACTICE

PRACTICE POINTER

Interpreting a covid-19 test result

Jessica Watson *GP and National Institute for Health Research doctoral research fellow*¹, Penny F Whiting *associate professor in clinical epidemiology*¹, John E Brush *professor of internal medicine*²

¹Centre for Academic Primary Care, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK; ²Sentara Healthcare and Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA

What you need to know

- Interpreting the result of a test for covid-19 depends on two things: the accuracy of the test, and the pre-test probability or estimated risk of disease before testing
- A positive RT-PCR test for covid-19 test has more weight than a negative test because of the test's high specificity but moderate sensitivity
- A single negative covid-19 test should not be used as a rule-out in patients with strongly suggestive symptoms
- Clinicians should share information with patients about the accuracy of covid-19 tests

Across the world there is a clamour for covid-19 testing, with Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general of the World Health Organization, encouraging countries to "test, test, test."¹ The availability of the complete genome of covid-19 early in the epidemic facilitated development of tests to detect viral RNA.² Multiple assays with different gene targets have been developed using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).³ These viral RNA tests use samples usually obtained from the respiratory tract by nasopharyngeal swab, to detect current infections. Serology blood tests to detect antibodies indicating past infection are being developed; these will not be considered in depth in this article.

Testing for covid-19 enables infected individuals to be identified and isolated to reduce spread,⁴ allows contact tracing for exposed individuals,⁵ and provides knowledge of regional and national rates of infection to inform public health interventions. However, questions remain on how to apply test results to make optimal decisions about individual patients.

Search strategy

This article was produced at speed to address an urgent need to address uncertainties in testing for covid-19. We searched PubMed using the terms "covid", "SARS-CoV-2", "sensitivity", "specificity", "diagnosis", "test", and "PCR", and KSR evidence using terms for covid and test. This was supplemented by discussion with colleagues undertaking formal systematic reviews into covid-19 diagnosis.

How accurate are test results?

No test gives a 100% accurate result; tests need to be evaluated to determine their sensitivity and specificity, ideally by comparison with a "gold standard." The lack of such a clear-cut "gold-standard" for covid-19 testing makes evaluation of test accuracy challenging.

A systematic review of the accuracy of covid-19 tests reported false negative rates of between 2% and 29% (equating to sensitivity of 71-98%), based on negative RT-PCR tests which were positive on repeat testing.⁶ The use of repeat RT-PCR testing as gold standard is likely to underestimate the true rate of false negatives, as not all patients in the included studies received repeat testing and those with clinically diagnosed covid-19 were not considered as actually having covid-19.⁶

Accuracy of viral RNA swabs in clinical practice varies depending on the site and quality of sampling. In one study, sensitivity of RT-PCR in 205 patients varied, at 93% for broncho-alveolar lavage, 72% for sputum, 63% for nasal swabs, and only 32% for throat swabs.⁷ Accuracy is also likely to vary depending on stage of disease⁸ and degree of viral multiplication or clearance.⁹ Higher sensitivities are reported depending on which gene targets are used, and whether multiple gene tests are used in combination.^{3,10} Reported accuracies are much higher for in vitro studies, which measure performance of primers using coronavirus cell culture in carefully controlled conditions.²

The lack of a clear-cut "gold-standard" is a challenge for evaluating covid-19 tests; pragmatically, clinical adjudication may be the best available "gold standard," based on repeat swabs, history, and contact with patients known to have covid-19, chest radiographs, and computed tomography scans. Inevitably this introduces some incorporation bias, where the test being evaluated forms part of the reference standard, and this would tend to inflate the measured sensitivity of these tests.¹¹ Disease prevalence can also affect estimates of accuracy: tests developed and evaluated in populations with high prevalence (eg, secondary care) may have lower sensitivity when applied in a lower prevalence setting (eg, primary care).¹¹

One community based study of 4653 close contacts of patients with covid-19 tested RT-PCR throat swabs every 48 hours during a 14 day quarantine period. Of 129 eventually diagnosed with covid-19 by RT-PCR, 92 (71.3%) had a positive test on the first throat swab, equating to a sensitivity of 71% in this lower prevalence, community setting.¹²

Further evidence and independent validation of covid-19 tests are needed.¹³ As current studies show marked variation and are likely to overestimate sensitivity, we will use the lower end of current estimates from systematic reviews,⁶ with the approximate numbers of 70% for sensitivity and 95% for specificity for illustrative purposes.

What do clinicians need to know to understand a test result?

Sensitivity and specificity can be confusing terms that may be misunderstood¹⁴ (see supplementary file 'Definitions and formulae for calculating measures of test accuracy'). Sensitivity is the proportion of patients with disease who have a positive test, or the true positive rate. Specificity is the proportion of patients without disease who have a negative test, or true negative rate. These terms describe the operating characteristics of a test and can be used to gauge the credibility of a test result. They can be combined to calculate likelihood ratios, which are dimensionless numbers that indicate the strength of a positive or negative test result.¹⁵ For calculating probabilities, a likelihood ratio can be used as a multiplier to convert pre-test odds to post-test odds. Positive likelihood ratios greater than 1 are progressively stronger, with 10 representing a very strong positive test result. Negative likelihood ratios less than 1 are also progressively stronger, with 0.1 representing a very strong negative test result. In the case of the nasopharyngeal swab RNA test for covid-19, the positive likelihood ratio is about 14, which is excellent.⁶ A positive covid-19 test result should be very compelling. The negative likelihood ratio is 0.3, which is a moderate result, but not nearly as compelling as a positive result because of the moderate sensitivity (about 70%) of the covid-19 test.

Interpretation of a test result depends not only on the characteristics of the test itself but also on the pre-test probability of disease. Clinicians use a heuristic (a learned mental short cut) called anchoring and adjusting to settle on a pre-test probability (called the anchor). They then adjust this probability based on additional information. This heuristic is a useful short cut but comes with the potential for bias. When people fail to estimate the pre-test probability and only respond to a piece of new information, they commit a fallacy called base-rate neglect. Another fallacy called anchoring is failing adequately to adjust one's probability estimate, given the strength of new information. Likelihood ratios can give a clinician an idea of how much to adjust their probability estimates. Clinicians intuitively use anchoring and adjusting thoughtfully to estimate pre- and post-test probabilities unconsciously in everyday clinical practice. However, faced with a new and unfamiliar disease such as covid-19, mental short cuts can be uncertain and unreliable and public narrative about the definitive nature of testing can skew perceptions.

Figure 1 shows how a clinician's thinking about a patient's probability should shift, based on either a positive or negative test result for covid-19. First, the clinician should estimate a pre-test probability, using knowledge of local rates of covid-19 infection from national¹⁶ and regional¹⁷ data and patients' symptoms and signs,¹⁸ likelihood of alternative diagnoses, and history of exposure to covid-19. After choosing a pre-test

probability on the x axis, one should then trace up to either the upper curve for a positive test result or the lower curve for a negative test result, then trace over to the y axis to read the estimate for post-test probability. The figure shows that the shift in the probability is asymmetric, with a positive test result having a greater impact than a negative test result, owing to the modest sensitivity and negative likelihood ratio of the RNA test.

The infographic (fig 2) shows the outcomes when 100 people with a pre-test probability of 80% are tested for covid-19 using natural frequencies, which are generally easier to understand. Online calculators are available which allow clinicians to adjust pre-test probability, sensitivity, and specificity to estimate post-test probability.¹⁹

What else should clinicians consider when interpreting test results?

A single negative test result may not be informative if the pre-test probability is high

A 52 year old general practitioner in London develops a cough, intermittent fever, and malaise. On day 2 of his illness he receives a nasopharyngeal swab test for covid-19, which is reported as negative. His cough and low-grade fever persist but he feels systemically well enough to return to work. What should he do?

Pre-test probability is high in someone with typical symptoms of covid-19, an occupational risk of exposure, and working in a high prevalence region, and negative test results can therefore be misleading. Table 1 shows that for a pre-test probability of 90%, someone with a negative test has a 74% chance of having covid-19; with two negative tests this risk is still around 47%. If this doctor were to return to work and subsequently the test was confirmed as a false negative, then the decision to work would potentially have significant consequences for his patients, colleagues, and everyone with whom he came into contact. It is therefore safest for this GP with strongly suggestive symptoms to self-isolate in line with guidelines for covid-19, even though his test results are negative. This case illustrates the fallacy of base-rate neglect; it can be tempting to trust the results of an "objective" test more than one's own "subjective" clinical judgement. In general, during this pandemic, pre-test probabilities of covid-19 will be high, particularly in high prevalence secondary care settings.

A possible alternative diagnosis will reduce the pre-test probability

A 73 year old woman with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and a chronic cough develops acute shortness of breath and slight worsening of her non-productive cough. She reports no fever, has no known exposure to covid-19, and no recent travel. She presents to an emergency department where she is acutely short of breath. A chest radiograph shows possible infiltrates in the right upper and middle lung fields. She is admitted and placed in isolation on droplet precautions. She requires intubation for worsening respiratory distress. Initial nasopharyngeal covid-19 testing is negative. Should she remain in isolation on droplet precautions?

This patient has an alternative possible diagnosis: community-acquired pneumonia. Given her lack of other risk factors or clinical symptoms, and chest radiography findings we therefore estimate her pre-test probability at about 50%. One negative test reduces this risk to 24%, the patient therefore has an additional independently sampled nasopharyngeal swab RNA

test which was negative, giving a post-test probability after two negative tests of less than 10%. She is treated with antibiotics and continues to recover.

What are the implications for practice and policy?

While positive tests for covid-19 are clinically useful, negative tests need to be interpreted with caution, taking into account the pre-test probability of disease. This has important implications for clinicians interpreting tests and policymakers designing diagnostic algorithms for covid-19. The Chinese handbook of covid-19 prevention and treatment states “if the nucleic acid test is negative at the beginning, samples should continue to be collected and tested on subsequent days.”²⁰ False negatives carry substantial risks; patients may be moved into non-covid-19 wards leading to spread of hospital acquired covid-19 infection,²¹ carers could spread infection to vulnerable dependents, and healthcare workers risk spreading covid-19 to multiple vulnerable individuals. Clear evidence-based guidelines on repeat testing are needed, to reduce the risk of false negatives.

Clinicians should ensure that patients are counselled about the limitations of tests (box 1). Patients with a single negative test but strongly suggestive symptoms of covid-19 should be advised to self-isolate in keeping with guidelines for suspected covid-19.

Box 1: Possible phrases for explaining covid-19 testing to patients

- No test is 100% accurate
- If your swab test comes back positive for covid-19 then we can be very confident that you do have covid-19
- However, people with covid-19 can be missed by these swab tests. If you have strong symptoms of covid-19, it is safest to self-isolate, even if the swab test does not show covid-19

What is the role of serology tests?

Serology tests, which detect immunoglobulins including IgG and IgM, are under development,²²⁻²⁴ with the aim of detecting individuals who have had previous infection and therefore theoretically developed immunity. The time course and accuracy of serology tests are still under investigation, but the same principles of incorporating the test result with the clinical impression applies. False positive serology tests could cause false reassurance, behaviour change, and disease spread. If suitable accuracy can be established, the benefits of these antibody tests include establishing when healthcare workers are immune, helping to inform decisions about the lifting of lockdowns, and allowing the population to return to work.²⁵

The WHO message “test, test, test”¹ is important from a population perspective; low sensitivity can be accounted for when assessing burden of disease. However RT-PCR tests have limitations when used to guide decision making for individual patients. Positive tests can be useful to “rule-in” covid-19, a negative swab test cannot be considered definitive for “ruling out.”

How patients were involved in the creation of this article

Patients with covid-19 or possible covid-19 were not involved in the writing of this paper for practical reasons

Education into practice

What is the protocol for covid-19 testing in your organisation?

How do you explain covid-19 test results to patients?

Reflect on a recent clinical case of suspected covid-19—what was your estimated pre-test probability? How did this alter with the results of tests?

Author contributorship: JW JB and PW contributed to the conception of the work, JW ran the searches and wrote the first draft of the paper with assistance from JB. PW developed the tools for fig 2. JB, JW, and PW all contributed to the revised drafts of the paper and approved the final version for submission.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge Jon Deeks for helpful discussions at an early point in writing this article and Richard Lehman for suggestions and comments on a draft of this article.

Competing interests The BMJ has judged that there are no disqualifying financial ties to commercial companies. The authors declare the following other interests: JB has given Grand Rounds talks on medical reasoning and has published a book *The Science of the Art of Medicine: A Guide to Medical Reasoning* for which he receives royalties. JW has no competing interests to declare.

Further details of The BMJ policy on financial interests are here: <https://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/forms-policies-and-checklists/declaration-competing-interests>

Funding: JW is funded by a doctoral research fellowship from the National Institute for Health Research. The views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the National Institute for Health Research, Health Education England, or the Department of Health.

Patient consent: The cases in this article are fictitious and therefore no consent was needed.

Provenance and peer review: Commissioned, based on an idea from the author; externally peer reviewed.

- 1 BBC News. WHO head: 'Our key message is: test, test, test'. 2020. <https://www.bbc.com/uk/news/av/world-51916707/who-head-our-key-message-is-test-test-test>
- 2 Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eur Surveill* 2020;25:2000045.
- 3 Vogels CBF, Brito AF, Wylie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 qRT-PCR assays. *medRxiv* 20048108. 2020. 10.1101/2020.03.30.20048108
- 4 Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ* 2020;368:m1165. 10.1136/bmj.m1165.32205334
- 5 Pollock AM, Roderick P, Cheng KK, Pankhania B. Covid-19: why is the UK government ignoring WHO's advice? *BMJ* 2020;368:m1284. 10.1136/bmj.m1284.32229543
- 6 Arevalo-Rodriguez I, Buñaga-García D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for covid-19: a systematic review. *medRxiv* 20066787. 2020. 10.1101/2020.04.16.20066787
- 7 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [JAMA]. *JAMA* 2020. 10.1001/jama.2020.3786. 32159775
- 8 Sethuraman N, Sundararaj Stanleyraj J, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;1001/jama.2020.8259.
- 9 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020. 10.1038/s41586-020-2196-x. 32235945
- 10 Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hei real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020. 10.1128/JCM.00310-20. 32132196
- 11 Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. *BMJ* 2016;353:j3139. 10.1136/bmj.j3139.27334281
- 12 Luo L, Liu D, Liao X-L, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts. *medRxiv* 20042606. 2020. 10.1101/2020.03.24.20042606
- 13 FIND. SARS-CoV-2 diagnostics: performance data 2020. 2020. <https://www.finddx.org/covid-19/dx-data/>
- 14 Casscells W, Schoenberger A, Graboyes TB. Interpretation by physicians of clinical laboratory results. *N Engl J Med* 1978;299:999-1001. 10.1056/NEJM197811022991808.692627
- 15 Brush J. *The Science of the Art of Medicine: A Guide to Medical Reasoning* Manakin-Sabot. Dementi Milestone Publishing, Inc. 2015.
- 16 Worldometer. Covid-19 Coronavirus pandemic data. 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- 17 Public Health England. COVID-19: track coronavirus cases. 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-track-coronavirus-cases>
- 18 Centre for Evidence-Based Medicine. COVID-19 signs and symptoms tracker. 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-signs-and-symptoms-tracker/>
- 19 Calculator MT. 2020. <https://calculator.testingwisely.com/playground>
- 20 First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020. <https://gmcc.alibabadoctor.com/prevention-manual>
- 21 Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, et al. At the epicenter of the covid-19 pandemic and humanitarian crises in Italy: changing perspectives on preparation and mitigation. 2020; 10.1056/CAT.20.0080

- 22 Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;ciaa310. 10.1093/cid/ciaa310. 32198501
- 23 Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa344. 10.1093/cid/ciaa344. 32221519
- 24 Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020. 10.1002/jmv.25727. 32104917

- 25 Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020;395:1101-2. 10.1016/S0140-6736(20)30788-1 32247384

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

Table

Table 1 | Pre- and post- test probabilities for covid-19 RT-PCR tests, calculations based on a sensitivity of 70% and specificity of 95%

Pre-test probability	Post-test probability, negative test	Post-test probability, two independently negative tests	Post-test probability positive test
5	1.6	0.5	42
15	5	2	71
25	10	3	82
50	24	9	93
75	49	23	98
90	74	47	99

Figures

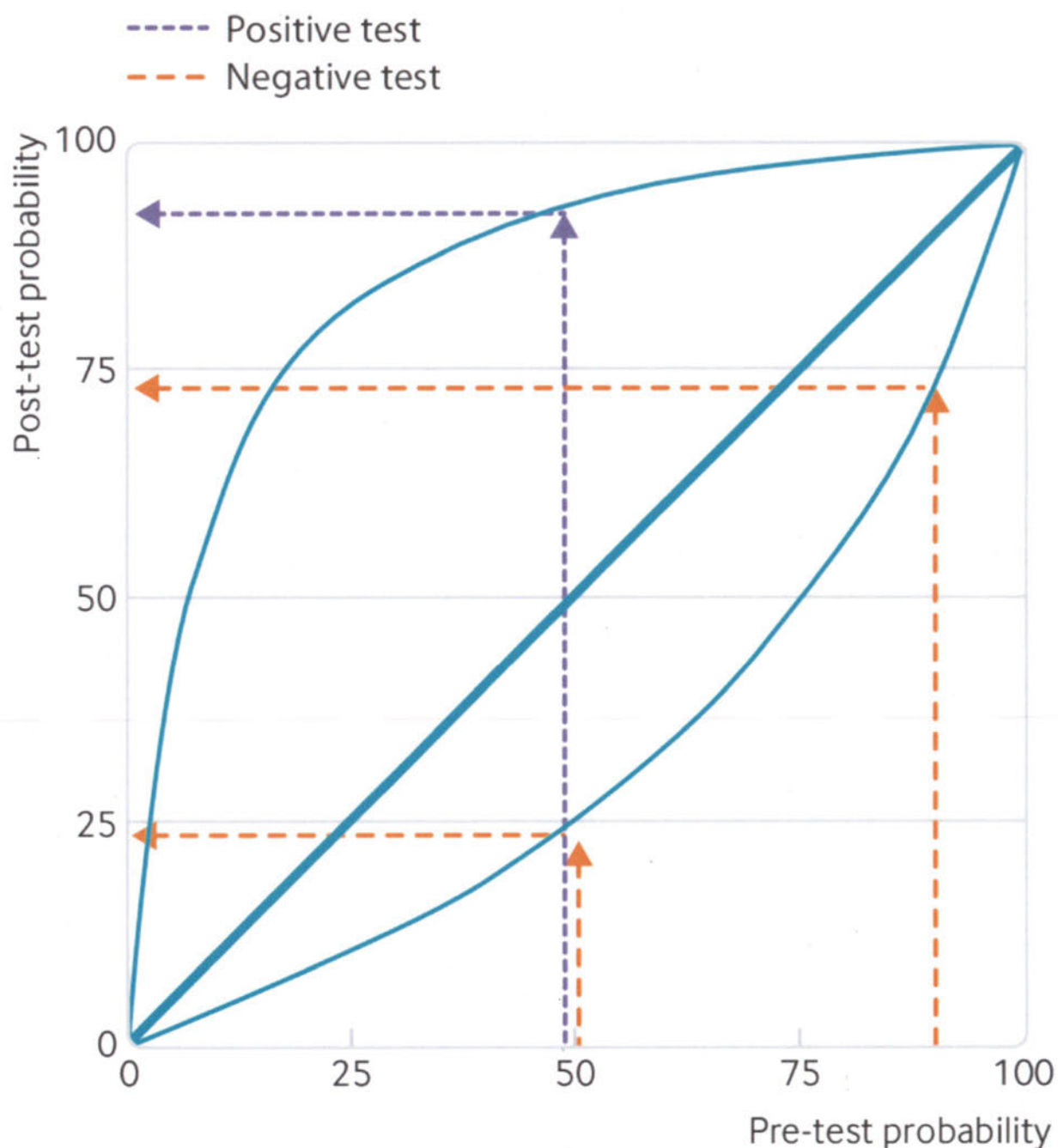


Fig 1 Leaf plot for covid-19 RT-PCR tests based on a sensitivity of 70% and specificity of 95%. The x axis gives the estimated pre-test probability of covid-19 based on the clinical details. The post-test probability is obtained by tracing up and across to the y axis from the lower curve for a negative test, or to the upper curve for a positive test result. The dashed lines illustrate pre-test probability of 90% (clinical case 1) and 50% (clinical case 2)

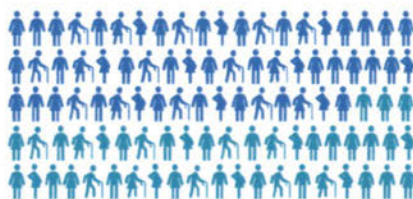
100 people at risk of covid-19
Pre-test probability 80%



80 people have covid-19

20 people do not have covid-19

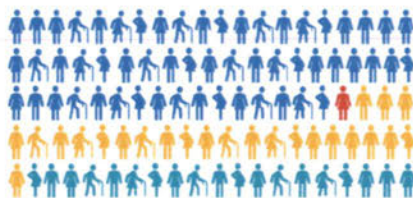
They are tested for covid-19
using the RT-PCR test:



57 people have a test result suggesting that
they have covid-19 (test positive)

43 people have a test result suggesting that
they do not have covid-19 (test negative)

But who actually has covid-19?



Diagnosis

56 people who test
positive have covid-19
("true positive")

1 person who tests positive
does not have covid-19
("false positive")

24 people who test
negative have covid-19
("false negative")

19 people who test negative
do not have covid-19
("true negative")

Consequences

Appropriately told to
self-isolate

Told they need to self-isolate
when they would be safe to
go out

Told they do not need to
self-isolate and so go out and
infect more people

Told they do not need to
self-isolate and are safe to go
out without infecting more
people

Fig 2 Infographic showing outcomes of 100 people who are tested for covid-19



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs



RT-PCR tests to detect severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA are the operational gold standard for detecting COVID-19 disease in clinical practice. RT-PCR assays in the UK have analytical sensitivity and specificity of greater than 95%, but no single gold standard assay exists.^{1,2} New assays are verified across panels of material, confirmed as COVID-19 by multiple testing with other assays, together with a consistent clinical and radiological picture. These new assays are often tested under idealised conditions with hospital samples containing higher viral loads than those from asymptomatic individuals living in the community. As such, diagnostic or operational performance of swab tests in the real world might differ substantially from the analytical sensitivity and specificity.²

Although testing capacity and therefore the rate of testing in the UK and worldwide has continued to increase, more and more asymptomatic individuals have undergone testing. This growing inclusion of asymptomatic people affects the other key parameter of testing, the pretest probability, which underpins the veracity of the testing strategy. In March and early April, 2020, most people tested in the UK were severely ill patients admitted to hospitals with a high probability of infection. Since then, the number of COVID-19-related hospital admissions has decreased markedly from more than 3000 per day at the peak of the first wave, to just more than 100 in August, while the number of daily tests jumped from 11896 on April 1, 2020, to 190220 on Aug 1, 2020. In other words, the pretest probability will have steadily decreased as the proportion of asymptomatic cases screened increased against a background of physical distancing, lockdown, cleaning, and masks, which have reduced viral transmission to the general population. At present, only about a third of swab tests are done in those with clinical needs or in health-care workers (defined as the pillar 1 community in the UK), while the majority are done in wider community settings (pillar 2). At the end of July, 2020, the positivity rate of swab tests within both pillar 1 (1.7%) and pillar 2 (0.5%) remained significantly lower than those in early April, when positivity rates reached 50%.³

Globally, most effort so far has been invested in turnaround times and low test sensitivity (ie, false

negatives); one systematic review reported false-negative rates of between 2% and 33% in repeat sample testing.⁴ Although false-negative tests have until now had priority due to the devastating consequences of undetected cases in health-care and social care settings, and the propagation of the epidemic especially by asymptomatic or mildly symptomatic patients,¹ the consequences of a false-positive result are not benign from various perspectives (panel), in particular among health-care workers.

Technical problems including contamination during sampling (eg, a swab accidentally touches a contaminated glove or surface), contamination by PCR amplicons, contamination of reagents, sample cross-contamination, and cross-reactions with other viruses or genetic material could also be responsible for false-positive results.² These problems are not only theoretical; the US Center for Disease Control and Prevention had to withdraw testing kits in March, 2020, when they were shown to have a high rate of false-positives due to reagent contamination.⁵

The current rate of operational false-positive swab tests in the UK is unknown; preliminary estimates show it could be somewhere between 0.8% and 4.0%.^{2,6} This rate could translate into a significant proportion of false-positive results daily due to the current low prevalence of the virus in the UK population, adversely affecting the positive predictive value of the test.² Considering that the UK National Health Service employs 1.1 million health-care workers, many of whom have been exposed to COVID-19 at the peak of the first wave, the potential disruption to health and social services due to false positives could be considerable.

Any diagnostic test result should be interpreted in the context of the pretest probability of disease. For COVID-19, the pretest probability assessment includes symptoms, previous medical history of COVID-19 or presence of antibodies, any potential exposure to COVID-19, and likelihood of an alternative diagnosis.¹ When low pretest probability exists, positive results should be interpreted with caution and a second specimen tested for confirmation. Notably, current policies in the UK and globally do not include special provisions for those who test positive despite being asymptomatic and having laboratory confirmed COVID-19 in the past (by RT-PCR swab test or



Spitalni/Science Photo Library

Lancet Respir Med 2020

Published Online
September 29, 2020
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30453-7)

For the UK Government
summary of COVID-19 data see
<https://coronavirus.data.gov.uk>

Panel: Potential consequences of false-positive COVID-19 swab test results

Individual perspective

Health-related

- For swab tests taken for screening purposes before elective procedures or surgeries: unnecessary treatment cancellation or postponement
- For swab tests taken for screening purposes during urgent hospital admissions: potential exposure to infection following a wrong pathway in hospital settings as an in-patient

Financial

- Financial losses related to self-isolation, income losses, and cancelled travel, among other factors

Psychological

- Psychological damage due to misdiagnosis or fear of infecting others, isolation, or stigmatisation

Global perspective

Financial

- Misspent funding (often originating from taxpayers) and human resources for test and trace
- Unnecessary testing
- Funding replacements in the workplace
- Various business losses

Epidemiological and diagnostic performance

- Overestimating COVID-19 incidence and the extent of asymptomatic infection
- Misleading diagnostic performance, potentially leading to mistaken purchasing or investment decisions if a new test shows high performance by identification of negative reference samples as positive (ie, is it a false positive or does the test show higher sensitivity than the other comparator tests used to establish the negativity of the test sample?)

Societal

- Misdirection of policies regarding lockdowns and school closures
- Increased depression and domestic violence (eg, due to lockdown, isolation, and loss of earnings after a positive test).

antibodies). Prolonged viral RNA shedding, which is known to last for weeks after recovery, can be a potential reason for positive swab tests in those previously exposed to SARS-CoV-2. However, importantly, no data suggests that detection of low levels of viral RNA by RT-PCR equates with infectivity unless infectious virus particles have been confirmed with laboratory culture-based methods.⁷ If viral load is low, it might need to be taken into account when assessing the validity of the result.⁸

To summarise, false-positive COVID-19 swab test results might be increasingly likely in the current epidemiological climate in the UK, with substantial consequences at the personal, health system, and societal levels (panel). Several measures might help to

minimise false-positive results and mitigate possible consequences. Firstly, stricter standards should be imposed in laboratory testing. This includes the development and implementation of external quality assessment schemes and internal quality systems, such as automatic blinded replication of a small number of tests for performance monitoring to ensure false-positive and false-negative rates remain low, and to permit withdrawal of a malfunctioning test at the earliest possibility. Secondly, pretest probability assessments should be considered, and clear evidence-based guidelines on interpretation of test results developed. Thirdly, policies regarding the testing and prevention of virus transmission in health-care workers might need adjustments, with an immediate second test implemented for any health-care worker testing positive. Finally, research is urgently required into the clinical and epidemiological significance of prolonged virus shedding and the role of people recovering from COVID-19 in disease transmission.

We declare no competing interests.

*Elena Surkova, Vladyslav Nikolayevskyy,
Francis Drobniowski
e.surkova@rbht.nhs.uk

Royal Brompton Hospital, Royal Brompton and Harefield National Health Service Foundation Trust, London SW3 6NP, UK (ES); and Imperial College London, London, UK (VN, FD)

- 1 Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 2020; **369**: m1808.
- 2 Mayers C, Baker K. Impact of false-positives and false-negatives in the UK's COVID-19 RT-PCR testing programme. June 3, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895843/S0519_Impact_of_false_positives_and_negatives.pdf (accessed Aug 8, 2020).
- 3 Public Health England. Weekly coronavirus disease 2019 (COVID-19) surveillance report. Summary of COVID-19 surveillance systems. August, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/907954/Weekly_COVID19_Surveillance_Report_week_32_2.pdf (accessed Aug 16, 2020).
- 4 Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *medRxiv* 2020; published online Aug 13, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787> (preprint).
- 5 Willman D. Contamination at CDC lab delayed rollout of coronavirus tests. April 18, 2020. https://www.washingtonpost.com/investigations/contamination-at-cdc-lab-delayed-rollout-of-coronavirus-tests/2020/04/18/fd7d3824-7139-11ea-aa80-c2470c6b2034_story.html (accessed Aug 16, 2020).
- 6 Cohen AN, Kessel B. False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2. May 1, 2020 (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20080911v1.full.pdf> (accessed Sept 24, 2020).
- 7 European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission of COVID-19. June 30, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission> (accessed Aug 8, 2020).
- 8 La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**: 1059–61.



False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications

Steven Woloshin, M.D., Neeraj Patel, B.A., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

There is broad consensus that widespread SARS-CoV-2 testing is essential to safely reopening the United States. A big concern has been test availability, but test accuracy may prove a larger long-term problem.

While debate has focused on the accuracy of antibody tests, which identify prior infection, diagnostic testing, which identifies current infection, has received less attention. But inaccurate diagnostic tests undermine efforts at containment of the pandemic.

Diagnostic tests (typically involving a nasopharyngeal swab) can be inaccurate in two ways. A false positive result erroneously labels a person infected, with consequences including unnecessary quarantine and contact tracing. False negative results are more consequential, because infected persons — who might be asymptomatic — may not be isolated and can infect others.

Given the need to know how

well diagnostic tests rule out infection, it's important to review assessment of test accuracy by the Food and Drug Administration (FDA) and clinical researchers, as well as interpretation of test results in a pandemic.

The FDA has granted Emergency Use Authorizations (EUA) to commercial test manufacturers and issued guidance on test validation.¹ The agency requires measurement of analytic and clinical test performance. Analytic sensitivity indicates the likelihood that the test will be positive for material containing any virus strains and the minimum concentration the test can detect. Analytic specificity indicates the likelihood that the test will be

negative for material containing pathogens other than the target virus.

Clinical evaluations, assessing performance of a test on patient specimens, vary among manufacturers. The FDA prefers the use of “natural clinical specimens” but has permitted the use of “contrived specimens” produced by adding viral RNA or inactivated virus to leftover clinical material. Ordinarily, test-performance studies entail having patients undergo an index test and a “reference standard” test determining their true state. Clinical sensitivity is the proportion of positive index tests in patients who in fact have the disease in question. Sensitivity, and its measurement, may vary with the clinical setting. For a sick person, the reference-standard test is likely to be a clinical diagnosis, ideally established by an independent adjudication panel whose members are unaware of the index-test re-

sults. For SARS-CoV-2, it is unclear whether the sensitivity of any FDA-authorized commercial test has been assessed in this way. Under the EUAs, the FDA does allow companies to demonstrate clinical test performance by establishing the new test's agreement with an authorized reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) test in known positive material from symptomatic people or contrived specimens. Use of either known positive or contrived samples may lead to overestimates of test sensitivity, since swabs may miss infected material in practice.¹

Designing a reference standard for measuring the sensitivity of SARS-CoV-2 tests in asymptomatic people is an unsolved problem that needs urgent attention to increase confidence in test results for contact-tracing or screening purposes. Simply following people for the subsequent development of symptoms may be inadequate, since they may remain asymptomatic yet be infectious. Assessment of clinical sensitivity in asymptomatic people had not been reported for any commercial test as of June 1, 2020.

Two studies from Wuhan, China, arouse concern about false negative RT-PCR tests in patients with apparent Covid-19 illness. In a preprint, Yang et al. described 213 patients hospitalized with Covid-19, of whom 37 were critically ill.² They collected 205 throat swabs, 490 nasal swabs, and 142 sputum samples (median, 3 per patient) and used an RT-PCR test approved by the Chinese regulator. In days 1 through 7 after onset of illness, 11% of sputum, 27% of nasal, and 40% of throat samples were deemed falsely negative. Zhao et al. studied 173 hospitalized patients with acute re-

spiratory symptoms and a chest CT “typical” of Covid-19, or SARS-CoV-2 detected in at least one respiratory specimen. Antibody seroconversion was observed in 93%.³ RT-PCR testing of respiratory samples taken on days 1 through 7 of hospitalization were SARS-CoV-2–positive in at least one sample from 67% of patients. Neither study reported using an independent panel, unaware of index-test results, to establish a final diagnosis of Covid-19 illness, which may have biased the researchers toward overestimating sensitivity.

In a preprint systematic review of five studies (not including the Yang and Zhao studies), involving 957 patients (“under suspicion of Covid-19” or with “confirmed cases”), false negatives ranged from 2 to 29%.⁴ However, the certainty of the evidence was considered very low because of the heterogeneity of sensitivity estimates among the studies, lack of blinding to index-test results in establishing diagnoses, and failure to report key RT-PCR characteristics.⁴ Taken as a whole, the evidence, while limited, raises concern about frequent false negative RT-PCR results.

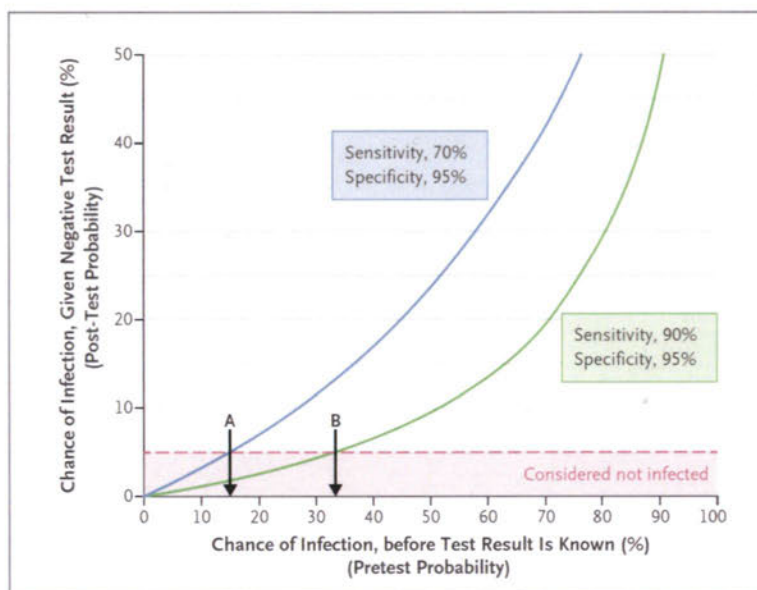
If SARS-CoV-2 diagnostic tests were perfect, a positive test would mean that someone carries the virus and a negative test that they do not. With imperfect tests, a negative result means only that a person is less likely to be infected. To calculate how likely, one can use Bayes’ theorem, which incorporates information about both the person and the accuracy of the test (recently reviewed⁵). For a negative test, there are two key inputs: pretest probability — an estimate, before testing, of the person’s chance of being infected — and test sensitivity. Pretest probability might depend on

local Covid-19 prevalence, SARS-CoV-2 exposure history, and symptoms. Ideally, clinical sensitivity and specificity of each test would be measured in various clinically relevant real-life situations (e.g., varied specimen sources, timing, and illness severity).

Assume that an RT-PCR test was perfectly specific (always negative in people not infected with SARS-CoV-2) and that the pretest probability for someone who, say, was feeling sick after close contact with someone with Covid-19 was 20%. If the test sensitivity were 95% (95% of infected people test positive), the post-test probability of infection with a negative test would be 1%, which might be low enough to consider someone uninfected and may provide them assurance in visiting high-risk relatives. The post-test probability would remain below 5% even if the pretest probability were as high as 50%, a more reasonable estimate for someone with recent exposure and early symptoms in a “hot spot” area.

But sensitivity for many available tests appears to be substantially lower: the studies cited above suggest that 70% is probably a reasonable estimate. At this sensitivity level, with a pretest probability of 50%, the post-test probability with a negative test would be 23% — far too high to safely assume someone is uninfected.

The graph shows how the post-test probability of infection varies with the pretest probability for tests with low (70%) and high (95%) sensitivity. The horizontal line indicates a probability threshold below which it would be reasonable to act as if the person were uninfected (e.g., allowing the person to visit an elderly grandmother). Where this threshold should be set — here, 5% —



Chance of SARS-CoV-2 Infection, Given a Negative Test Result, According to Pretest Probability.

The blue line represents a test with sensitivity of 70% and specificity of 95%. The green line represents a test with sensitivity of 90% and specificity of 95%. The shading is the threshold for considering a person not to be infected (asserted to be 5%). Arrow A indicates that with the lower-sensitivity test, this threshold cannot be reached if the pretest probability exceeds about 15%. Arrow B indicates that for the higher-sensitivity test, the threshold can be reached up to a pretest probability of about 33%. An interactive version of this graph is available at NEJM.org.

is a value judgment and will vary with context (e.g., lower for people visiting a high-risk relative). The threshold highlights why very sensitive diagnostic tests are needed. With a negative result on the low-sensitivity test, the threshold is exceeded when the pretest probability exceeds 15%, but with a high-sensitivity test, one can have a pretest probability of up to 33% and still, assuming the 5% threshold, be considered safe to be in contact with others.

The graph also highlights why efforts to reduce pretest probability (e.g., by social distancing, possibly wearing masks) matter. If the pretest probability gets too high (above 50%, for example), testing loses its value because negative results cannot lower the probability of infection enough to reach the threshold.

We draw several conclusions. First, diagnostic testing will help in safely opening the country, but only if the tests are highly sensitive and validated under realistic conditions against a clinically meaningful reference standard. Second, the FDA should ensure that manufacturers provide details of tests' clinical sensitivity and specificity at the time of market authorization; tests without such information will have less relevance to patient care.

Third, measuring test sensitivity in asymptomatic people is an urgent priority. It will also be important to develop methods (e.g., prediction rules) for estimating the pretest probability of infection (for asymptomatic and symptomatic people) to allow calculation of post-test probabilities after positive or negative results. Fourth, negative results even on a highly

sensitive test cannot rule out infection if the pretest probability is high, so clinicians should not trust unexpected negative results (i.e., assume a negative result is a "false negative" in a person with typical symptoms and known exposure). It's possible that performing several simultaneous or repeated tests could overcome an individual test's limited sensitivity; however, such strategies need validation.

Finally, thresholds for ruling out infection need to be developed for a variety of clinical situations. Since defining these thresholds is a value judgement, public input will be crucial.

Disclosure forms provided by the authors are available at NEJM.org.

From the Center for Medicine in the Media, Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, Lebanon, NH (S.W.); the Lisa Schwartz Program for Truth in Medicine, Norwich, VT (S.W.); the Program on Regulation, Therapeutics, and Law (PORTAL), Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (S.W., A.K.); and Yale University, New Haven, CT (N.P.).

This article was published on June 5, 2020, at NEJM.org.

1. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) information, and list of all current EUAs (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>).
2. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. February 17, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2>). preprint.
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020 March 28 (Epub ahead of print).
4. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. April 21, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20066787v1>). preprint.
5. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. BMJ 2020;369:m1808. DOI: 10.1056/NEJMp2015897

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

An interactive graphic is available at NEJM.org

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonneementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag

Marc J.M. Bonten

'Niet besmet, toch positief getest' kopte *NRC Handelsblad* op 11 september. Sindsdien is er discussie over de specificiteit van de PCR-test voor SARS-CoV-2. Voor elke diagnostische test geldt dat een suboptimale specificiteit problematisch is wanneer de prevalentie van de ziekte daalt: op een gegeven moment zijn er meer fout-positieven dan zieken. Maar geldt dat ook voor de PCR-test voor SARS-CoV-2? Hoe werkt die test en wanneer spreken we van een positieve uitslag? En hoe problematisch is dat? Een bericht uit het lab waar ik bijles kreeg van mijn collega arts-microbioloog Marije Hofstra.

De test

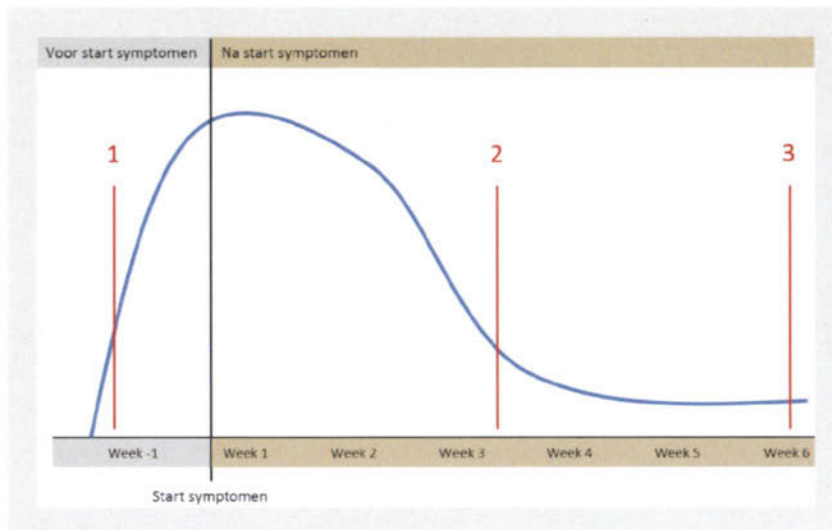
Veel laboratoria hebben – op hun eigen manier – in februari en maart van dit jaar een infrastructuur opgetuigd in het kader van de PCR-test voor SARS-CoV-2, met als primaire doel om het virus zo snel mogelijk aan te tonen. Daarvoor wil je vooral een hoge sensitiviteit. Bij de PCR-test voor SARS-CoV-2 gebruiken we in het UMC Utrecht 3 stukjes van het RNA-genoom (het E-, N- en RdRP-gen). De wattenstaaf gaat in keel en neus, dan in een vloeistof en vervolgens naar het lab. Aldaar wordt het RNA geëxtraheerd, waarna het amplificeren van de targets kan beginnen. De 'cycle threshold' (Ct)-waarde is het aantal amplificatiecycli dat nodig is voor een positief signaal, gemeten als een curve die boven een drempel uitkomt. Analisten zijn getraind in het beoordelen van deze curves om de beoordeling zo uniform mogelijk te maken. Als er na 45 cycli nog steeds niks geamplificeerd is, is de testuitslag negatief.

Een positieve uitslag

Wanneer vinden wij in het UMC Utrecht de testuitslag positief? Hebben alle targets een Ct-waarde < 35 en worden er goede curves gezien, dan is er geen discussie: de testuitslag is positief. Bij Ct-waarden ≥ 35 wordt het lastig en regelmatig hebben 1-2 targets een dergelijke Ct-waarde regelmatig. Curves die in de laatste amplificatiecycli opkomen zijn soms moeilijk te interpreteren, en bij twijfel wordt de test herhaald. Vaak is de uitslag dan opnieuw zwak positief, wat dan toch echt op aanwezigheid van viraal RNA duidt. Wij noemen de testuitslag dan 'voorlopig positief'. De interpretatie van de curves blijft mensenwerk, en er is dus een kans op een fout-positieve uitslag. Hoe groot die kans precies is, is moeilijk vast te stellen. Daarvoor zou je de test moeten uitvoeren bij duizenden mensen van wie je zeker weet dat ze niet besmet zijn. Onze voorlopig positieve uitslagen verschijnen in de landelijke database – die geraadpleegd wordt door de GGD'en – als 'positief', met de opmerking dat er slechts kleine hoeveelheden viraal RNA zijn aangetoond.

De Ct-waarde

De Ct-waarde zegt dus iets over de hoeveelheid RNA in het onderzochte materiaal: een lage Ct-waarde betekent veel viraal RNA, een hoge waarde duidt op weinig viraal RNA. Om die reden hangt de Ct-waarde af van hoeveel virus er in de keel zit en hoeveel daarvan op de wattenstaaf terechtkomt. Dat laatste wordt bepaald door de manier waarop het materiaal wordt afgenomen en vervolgens verwerkt wordt. Hoeveel virus er in de keel zit is afhankelijk van het ziektestadium: na transmissie gaat het virus zich repliceren en neemt de virusconcentratie ('viral load') toe, en zodra het afweersysteem de infectie onder controle krijgt neemt de virusconcentratie weer af (figuur). Het rest-RNA van het virus kan nog lang detecteerbaar blijven.



Figuur

De blauwe curve is – sterk versimpeld – de hoeveelheid virus in de keel vanaf het moment van besmetting (gebaseerd op: Sethuraman, et al. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249-51). Zwak positieve testuitslagen kunnen optreden ten tijde van de rode lijnen en kunnen passen bij: (1) een heel vroege infectie waarbij de virusconcentratie ('viral load') nog toe zal nemen; (2) een net doorgemaakte infectie waarbij de virusconcentratie weer afneemt; of (3) een eerder doorgemaakte infectie waarbij rest-RNA wordt aangetoond.

Wanneer is iemand besmettelijk? Als het virus gekweekt kan worden, bevat het materiaal virus dat zich kan repliceren, en dan gaan we ervan uit dat iemand besmettelijk is. Maar het kweken van een virus duurt meerdere dagen en wordt alleen in een onderzoekssetting uitgevoerd. We weten inmiddels dat het virus langere tijd te kweken is bij patiënten met ernstigere symptomen. In studies lukte het kweken niet meer wanneer de Ct-waarde > 29 is. Maar de Ct-waarde kan per monster en per lab verschillen, dus is er geen afkappunt voor besmettelijkheid.

In de praktijk

Na zo'n 60.000 testen zagen we bij ongeveer een kwart van de positieve testuitslagen (400 van bijna 1600) een Ct-waarde > 35 bij één of meerdere targets. De kans op zo'n uitslag is natuurlijk kleiner wanneer niet op 3 maar op 2 targets getest wordt, zoals veel laboratoria doen. Zwak positieve testuitslagen kunnen in werkelijkheid fout-positief zijn, maar ze kunnen ook passen bij een vroege of doorgemaakte infectie (zie de figuur). Om dan de uitslag juist te kunnen interpreteren, heb je aanvullende informatie van de patiënt nodig. Bij een vroege infectie zal de patiënt waarschijnlijk nog besmettelijk worden en adviseren we om de test te herhalen. In de andere gevallen is de patiënt mogelijk niet infectieus. Technisch gezien gaat het dan niet om fout-positieve uitslagen, maar als patiënten niet meer besmettelijk zijn verdwijnt de noodzaak voor isolatie van de indexpatiënt en quarantaine van zijn of haar contacten.

In de monsters die wij via de GGD-teststraat kregen, was bij ongeveer 75% van de positieve uitslagen getest op 3 targets en lag de gemiddelde Ct-waarde op 22-24. In het kader van het bron- en contactonderzoek werd in een steekproef van deze positieve uitslagen bij 75% een positief geteste bron of een positief getest contact gevonden. Bron- en contactonderzoek bij 72 patiënten met een zwak positieve testuitslag leverde vrijwel geen nieuwe positief geteste contacten op. De opbrengst van het bron- en contactonderzoek lijkt bij deze groep dus beperkt.

Tot slot

Als we dan toch een uitspraak moeten doen over de kans op een fout-positieve uitslag: die lijkt in elk geval kleiner dan 0,67% (400 van 60.000). Omdat ook hoge Ct-waarden vaak op aanwezigheid van RNA van SARS-CoV-2 duiden, lijkt die kans aanzienlijk lager, maar 100% zekerheid daarover hebben we niet. 'Niet besmet, toch positief getest' lijkt een zeldzaamheid. 'Niet besmettelijk, toch positief getest' komt daarentegen waarschijnlijk regelmatig voor. Nu we meer inzicht in covid-19 krijgen, kunnen we de testuitslagen beter interpreteren. Het doel van het testbeleid is om transmissie zoveel mogelijk te beperken door zoveel mogelijk verspreiders te traceren en te isoleren. Het missen van mensen met een laag risico op verspreiding is geen ramp en is zelfs te verkiezen als daardoor middelen vrijkomen om meer verspreiders te vinden. Alleen nog maar bron- en contactonderzoek doen bij patiënten met een overtuigend positieve PCR-testuitslag kan de inzet van de GGD verder optimaliseren.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/C4670
- Contact: M.J.M. Bonten (m.j.m.bonten@umcutrecht.nl)
- In dit artikel refereer ik aan voorlopige resultaten van een onderzoek dat wordt uitgevoerd door het UMC Utrecht in samenwerking met de GGD regio Utrecht en waaraan M. Hofstra, N. Plantinga, S. Raven, R. Schuurman, O. Visser en A. Wensing een belangrijke bijdrage leverden.
- Aanvaard op 22 september 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:C4670



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek

Bij het testen van mensen op een besmetting met het coronavirus (COVID-19) bij GGD-testlocaties en het bron- en onderzoek dat daar indien nodig op volgt

Utrecht, 16 juli 2020

Inleiding

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd ziet toe op de naleving van een groot aantal wetten, regels en normen. Om transparant te zijn over wat de inspectie toetst, maakt zij toetsingskaders voor onderdelen van de gezondheidszorg en jeugdhulp. Een toetsingskader bestaat uit een aantal normen¹ en daarbij horende toetsingscriteria². Die zijn gebaseerd op wet- en regelgeving, en zogeheten 'veldnormen' die beroepsorganisaties van zorgverleners of koepels en belangenverenigingen hebben opgesteld. Een toetsingskader beschrijft niet *hoe* de inspectie toetst. Inspecteurs doen dit via verschillende informatiebronnen. Bijvoorbeeld door gesprekken met zorgbestuurders en -medewerkers en door het inzien van documenten.

Met dit 'Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek', toetst de inspectie de uitvoering van het testen van mensen op een besmetting met het coronavirus (COVID-19) bij GGD-testlocaties en het bron- en onderzoek (BCO) dat daar indien nodig op volgt. Dit doet de inspectie op basis van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG), de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz), het Uitvoeringsbesluit Wkkgz en de Wet publieke gezondheid (Wpg). Daarbij houdt de inspectie ook toezicht op de veiligheid van medische hulpmiddelen, inclusief de veilige toepassing daarvan door zorgverleners.³

De inspectie gebruikt dit toetsingskader tijdens inspectiebezoeken aan de vijftientig GGD'en in Nederland, in juli en augustus 2020. Zij richt zich dan vooral op de GGD'en, maar kijkt ook naar relevante samenwerkingspartners in het zorgdomein, zoals het RIVM en laboratoria. Hechte regionale samenwerking en van elkaar leren, vindt de inspectie belangrijk. Ook kijkt de inspectie naar de voorbereidingen op opschaling bij een eventuele 'tweede golf' van het coronavirus.

Dit toetsingskader bestaat daarom uit vier thema's, die de inspectie ziet als de belangrijkste risico's bij testen en BCO:

1. Randvoorwaarden
2. Kwaliteit
3. Samenwerking
4. Opschalen

Totstandkoming toetsingskader en delen van resultaten

De inspectie plaatste het concept toetsingskader ter consultatie openbaar op haar website van 29 juni tot en met 3 juli 2020. Dit was zonder verwijzing naar specifieke bronnen zoals wetten, regels en (veld)normen. Koepels en verenigingen van onder meer laboratoria, huisartsen en bedrijfsartsen, zijn per e-mail over de consultatie geïnformeerd. Een conceptversie inclusief bronnen, besprak de inspectie met GGD-GHOR Nederland. De inspectie heeft de input uit dit gesprek en die van alle ontvangen reacties, verwerkt in dit vastgestelde toetsingskader. Wetten, regels en (veld)normen zijn voortdurend in ontwikkeling. Daarom past de inspectie dit toetsingskader aan, als er relevante wijzigingen zijn.

Normaal gesproken is de totstandkoming van een toetsingskader een langduriger proces, met meer overleg. Deze werkwijze is dus niet gebruikelijk, maar nodig in de huidige uitzonderlijke situatie: de inspectie vindt het belangrijk om de resultaten die voortkomen uit haar toezicht te delen vóór een eventuele 'tweede golf' van het coronavirus. Zo wil de inspectie bijdragen aan de voorbereiding daarop. De inspectie vat haar taak breed op: dit doet zij vanuit haar verantwoordelijkheid om toe te zien op goede en veilige publieke gezondheidszorg.

¹ Erkende afspraken, specificaties of criteria over een product, een dienst of een methode (bron: Thesaurus Zorg en Welzijn)

² De operationalisatie van een norm, die wordt gebruikt om te toetsen of de norm wordt nageleefd

³ Wet op de medische hulpmiddelen en Besluit in-vitro diagnostica

Toetsingskader testen en bron- en contactonderzoek

Thema 1: Randvoorwaarden

Normen	Bron: wet- en regelgeving en veldnormen	Toetsingscriteria
1.1. Inzet medewerkers is van voldoende capaciteit en kwaliteit	- Wpg artikel 6 jo. 15, in samenhang met Wpg besluit artikel 17 lid 3 onder a en c, in samenhang met Wet BIG artikel 3 en 14 - Wkkgz artikel 3 jo. Uitvoeringsbesluit Wkkgz artikel 4.1 - LCI richtlijn COVID-19 - Model-governancecode GGD GHOR Nederland, 2017	1.1.1 Kwalificaties en opleiding van medewerkers zijn vastgelegd en geborgd. 1.1.2 Er wordt gewerkt volgens inwerkplan, om de kwaliteit van het werk van medewerkers te borgen. 1.1.3 Er is voldoende bezetting voor de uitvoering van het huidige testbeleid. 1.1.4 Een coördinator (of andere collega) is beschikbaar bij vragen. 1.1.5 Er is aandacht voor overbelasting en emotionele ondersteuning van medewerkers.
1.2 Materiële voorwaarden zijn aanwezig	- Wkkgz artikel 3 jo. Uitvoeringsbesluit Wkkgz artikel 4.1 - LCI richtlijn COVID-19 - Generiek draaiboek LCI - Model-governancecode GGD GHOR Nederland, 2017	Testlocatie 1.2.1 Medewerkers in de testlocatie beschikken over materialen voor afname en toegang tot CoronIT. 1.2.2 Medewerkers in de testlocatie beschikken over materialen voor verzending. 1.2.3 Medewerkers in de testlocatie beschikken over de juiste persoonlijke beschermingsmiddelen. BCO 1.2.4 Alle medewerkers van het BCO hebben toegang tot HPZone en zijn opgeleid om registratie in het programma op de juiste manier uit te voeren.

1.3	Nieuwe ontwikkelingen worden doorgevoerd in de organisatie	- Wkkgz artikel 2 - Model-governancecode GGD GHOR Nederland, 2017	1.3.1 Er zijn intern vastgestelde procedures voor de implementatie van gewijzigde protocollen. 1.3.2 Medewerkers werken volgens de gewijzigde protocollen.
Thema 2: Kwaliteit			
Normen	Bron: wet- en regelgeving en veldnormen	Toetsingscriteria	Testlocatie
2.1	Doorlooptijden zijn conform afspraken	- Wkkgz artikel 2 - Protocol bron- en contactonderzoek COVID-19, bijlage bij de LCI richtlijn COVID-19	2.1.1. Doorlooptijd tussen afname van de test en communicatie naar de burger over de testuitslag is minder dan 48 uur.
		BCO	
		2.1.2.	BCO start binnen 24 uur na positieve uitslag (een vastgestelde besmetting met het coronavirus).
		2.1.3.	Contact met en opvolging van positief geteste burgers wordt uitgevoerd volgens protocol.
2.2	Risicogroepen en kwetsbare groepen zijn geïdentificeerd en er wordt actief naar gehandeld	- Werkinstructie CoronIT externe aanvrager 22-05-2020 - Verpleegkundig stappenplan COVID-19, bijlage bij de LCI richtlijn COVID-19 - Protocol bron- en contactonderzoek COVID-19, bijlage bij de LCI richtlijn COVID-19 - Model-governancecode GGD GHOR Nederland, 2017	2.2.1 De GGD heeft zicht op instellingen/bedrijven/situaties waar kwetsbare personen zijn en/of waar een verhoogd risico op besmetting en verspreiding is. Risico's binnen de regio zijn geïdentificeerd en worden actief gevolgd. 2.2.2 De toegang tot teststraten en communicatie daarover is afgestemd op mensen met lagere gezondheidsvaardigheden en/of laaggeletterdheid, anderstaligen en mensen met een (fysieke en/of licht verstandelijke) beperking.
2.3	De kwaliteit van de testen is geborgd	- Wkkgz artikel 2 - Wkkgz artikel 3 jo. Uitvoeringsbesluit Wkkgz artikel 4.1	2.3.1 In de testlocatie worden de swabs afgenomen, bewaard en verzonden volgens protocol. 2.3.2 De kwaliteit van de testafname wordt volgens protocol bewaakt.

	- LCI richtlijn COVID-19 - LCI Afnametechniek specifieke virale diagnostiek, bijlage bij LCI richtlijn COVID-19 - LCI aanvullende informatie diagnostiek COVID-19, bijlage bij LCI richtlijn COVID-19 - LCHV richtlijn, Hygiëne richtlijn GGD'en (2019) - GGD handreiking Inrichten COVID-19 testfaciliteit, 4 mei 2020	2.3.3 Voor de moleculaire corona diagnostiek (<i>polymerase chain reaction</i> : PCR) wordt gebruik gemaakt van een laboratorium dat voldoet aan de criteria van een opschalingslaboratorium.
2.4 De kwaliteit van het BCO is geborgd	- LCI richtlijn COVID-19 - Protocol bron- en contactonderzoek COVID-19, bijlage bij de LCI richtlijn COVID-19 - Verpleegkundig stappenplan COVID-19, bijlage bij de LCI richtlijn COVID-19	2.4.1 De kwaliteit van het BCO wordt gemonitord.
Thema 3: Samenwerking		
Normen	Bron: wet- en regelgeving en veldnormen	Toetsingscriteria
3.1 Er vindt afstemming plaats met regionale en landelijke partijen	- Wpg artikel 27 en 28 - Handreiking samenwerking GGD GHOR bij infectieziektenbestrijding, 2014 - Generiek draaiboek LCI - Model-governancecode GGD GHOR Nederland, 2017	3.1.1 Er vindt structureel communicatie en afstemming plaats met regionale en landelijke partijen.

3.2	Er vindt afstemming plaats in de keten (binnen en buiten de GGD)	- Wkkgz artikel 2 - Generiek draaiboek LCI - Handreiking samenwerking GGD GHOR bij infectieziektebestrijding, 2014 - LCI richtlijn COVID-19 - Verpleegkundig stappenplan COVID-19, bijlage bij LCI COVID-19 richtlijn	3.2.1 Er is afstemming tussen testlocatie, laboratorium en BCO. 3.2.2 Er is afstemming tussen de GGD en regionale partners zoals artsen, zorginstellingen, kinderopvangcentra, scholen en bedrijven.
Thema 4: Opschalen			
Norm			
4.1	Opschalen van testen en BCO bij een lokale uitbraak en/of een 'tweede golf' van het coronavirus is mogelijk en geborgd	Bron: wet- en regelgeving en veldnormen - Generiek draaiboek LCI - Addendum – bovenregionale samenwerking bij A-ziekten - Opschalingsplan BCO COVID-19 juni-september 2020 van GGD GHOR	Toetsingscriteria 4.1.1 Er is vastgelegd wanneer en hoe opgeschaald moet worden bij een uitbraak van een infectieziekte. 4.1.2 Er is een opschalingsplan aanwezig en dit is uitvoerbaar. 4.1.3 Er zijn afspraken met medewerkers over afbouw van contracten en herhaalde inzetbaarheid bij opschalen.



Toelichting op vraag van Haga aan Jaap van Dissel

Naar aanleiding van de update van de webpagina 'Aanvullende informatie diagnostiek COVID-19 Bijlage bij de LCI-richtlijn COVID-19 | Versie 25 september 2020' (<https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/aanvullend>) zijn een aantal vragen gesteld. Updates van deze bijlage naar de huidige stand van ontwikkelingen en inzichten vinden regelmatig plaats.

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Vraag: waarom is de afkapwaarde voor de Ct-waarde bij de PCR aangepast? RIVM 15 oktober 2020

Deze vraag refereert naar de volgende zinsnede in het document:

RdRP-gen-PCR SARS-CoV-2 door diverse laboratoria specifiek en vergelijkbaar gevoelig als de E-gen-PCR gemaakt. De amplificatiecurve dient goed te worden beoordeeld bij de hogere Ct-waarden (zeker bij een Ct van >35). Is de curve afwijkend, onbetrouwbaar of moeilijk te interpreteren, dan is zeker bij een epidemiologisch onverwachte positieve uitslag confirmatie nodig. Afhankelijk van de lokale implementatie met dit gen kan dat met de RdRP-PCR of andere eigen PCR op het RNA, of door her-testen van hetzelfde monster door het eigen of samenwerkingslab, of door de patiënt opnieuw te bemonsteren.

Daar stond in de voorgaande versie van het document de Ct-waarde >30. De onderliggende vraag bij de vraag naar aanpassing van deze waarde suggereert dat het hier gaat om een afkapwaarde die onderscheid maakt tussen positief en negatief. Dat is niet zo. Het gaat hier om een waarschuingswaarde. Ct-waarden van COVID-19 patiënten kunnen typisch variëren van circa 15 tot 40, met de meerderheid tussen 20 en 35 (grenzen afhankelijk van gebruikte apparatuur en chemie voor de PCR-test). Tegen de limiet van detectie van de PCR-test die zich typisch tussen Ct 35 en 40 bevindt, moeten de amplificatiecurves extra goed bekeken worden of ze aan de S-curve eis voldoen. De tekst gaat over de Ct-waarde waarboven men extra alert moet zijn bij beoordelen van de amplificatiecurves. Het betreft een aanwijzing die kan helpen bij de beoordeling van de diagnostiek.

Sommige laboratoria gebruiken om te bepalen of de PCR-test positief of negatief is een Ct afkapwaarde of andere afkapwaarde voor methoden waarbij geen Ct-waarde wordt gegenereerd. Andere laboratoria gebruiken geen afkapwaarde, maar beoordelen amplificatiecurves van het genetisch materiaal van het virus of een combinatie van beiden gebruiken. De keuze voor methode van beoordelen van een PCR-test wordt per laboratorium onderbouwd in de eigen validatie en gebruikte testalgoritmen of vastgelegd in de 'Instructions for use' (IFU) van de gebruikte commerciële kit. Daarom verschillen de beoordelingsmethoden tussen laboratoria en gebruikte testen en kan er geen generiek specifieke richtlijn voor gegeven worden. Voor "laag-positieve" resultaten waarbij getwijfeld wordt aan de juistheid, meestal een amplificatie signaal in de buurt van de detectiegrens van de PCR-test, geldt dat elk laboratorium een eigen algoritme heeft hoe hiermee om te gaan. Dit staat ook in de IFU van commerciële testen. Het vervolg op zo'n signaal kan inhouden dat er een bevestigingstest gedaan wordt op hetzelfde materiaal of dat nieuw materiaal gevraagd wordt van enkele dagen later.

Toelichting op wijzigingen

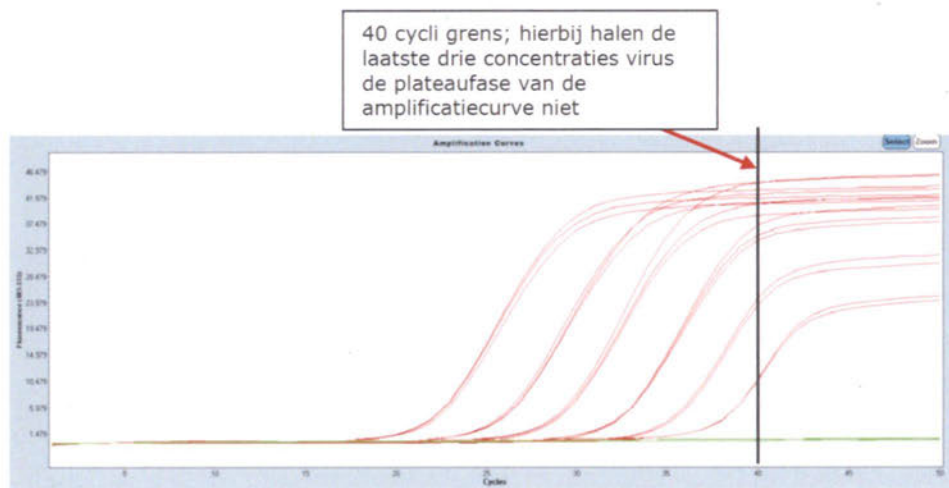
Het landschap van PCR testen voor SARS-CoV-2 heeft zich van het begin met twee in-house protocollen met één set primers en probes met twee target genen (E-gen en RdRP-gen) uitgebreid naar een scala aan protocollen gebaseerd op in-house ontwikkeling en in gebruik nemen van commerciële PCR testen en testen gebaseerd op andere amplificatietechnieken. Die hebben allemaal hun eigen optimale temperatuur waarbij de amplificatie plaatsvindt en eigen optimale aantal amplificatiecycli. Het optimum aantal cycli ligt voor het overgrote aantal testen tussen de 40 en 45 en is niet in de tijd verandert. De WHO COVID-19 referentielaboratoria ErasmusMC en RIVM gebruiken voor het originele protocol respectievelijk 45 en 50 cycli.

Het verschil in aantal cycli voor waarschuwings Ct-waarde van eerst 30 naar nu 35 in het document maakt niet dat er meer monsters positief worden of dat er meer foutief positieven bij zouden komen. Meer cycli draaien kan helpen om monsters die laat in het aantal cycli positief worden een nog duidelijkere S-vormige amplificatiecurve te geven. Maar daar gaat het niet om bij de wijziging van 30 naar 35 zoals hiervoor beschreven. Door kwaliteitscontrole weten we dat alle PCR testen en andere amplificatietesten die nu in Nederland gebruikt worden een vergelijkbare limiet van detectie hebben.

We moesten met eerst weinig positieven in het begin van de epidemie in Nederland nog ervaren hoe de ontwikkelde en uitgerolde PCR-test voor SARS-CoV-2 zich gedroegen en wat de dynamiek van de virale load tijdens het ziektebeloop van patiënten was. Daarom was in de voorgaande versie van het document in de concluderende paragraaf over de beoordeling van resultaten van de originele PCR-test aan de veilige kant geschreven om amplificatiecurves boven Ct 30 die er niet typisch uitzien (geen duidelijke S curve hebben die op exponentiële vermeerdering wijst) nader te bekijken en te confirmeren. Confirmeren kan dan met een andere test op hetzelfde monster als er een andere test beschikbaar is in het lab, of door de patiënt opnieuw enkele dagen later te laten bemonsteren. De verandering van Ct 30 naar Ct 35 als waarschuwingswaarde is ingegeven omdat gebleken is dat beneden Ct 35 de curves altijd wel typisch waren en dat er boven Ct 35 tegen de limiet van detectie van de PCR-test er pas niet typische curves konden ontstaan. Dit is eigenlijk niet anders dan bij PCR testen voor andere pathogenen. Maar nu door ervaring ook voor SARS-CoV-2 bevestigd.

Omdat veel labs niet meer de eerste uitgerolde PCR opzet gebruiken is die Ct 35 ook weer 'vloeibaar' geworden. Commerciële kits definiëren in hun IFU eigen Ct waarschuwingswaardes, als ze dat al doen. Elke implementatie zou volledig gekarakteriseerd moeten worden om een waarschuwingswaarde te definiëren. Met een algemene Ct 35 als waarschuwingswaarde om daarboven nauwkeuriger naar amplificatiesignalen te kijken zit je nog steeds aan een veilige kant.

Hoe zit het dan met de veelbesproken afkapwaarde voor positief of negatief? Die is er eigenlijk niet voor een goed ontwikkelde PCR-test. Minder dan 1 molecuul kan niet gedetecteerd worden en 1 molecuul in een PCR-test heeft na pakweg 35-36 amplificatiecycli voldoende kopieën gegenereerd om boven de fluorescentie achtergrond waarde uit te komen. Typisch voorbeeld van SARS-CoV-2 detectie met protocol wat gebruikt wordt op het RIVM hieronder. Dit is een efficiënt verlopende PCR reactie. Zoals te zien is verlengd meer dan 40 cycli draaien de laatste curve in de grafiek verder naar rechts waardoor de S-vorm zichtbaar wordt, maar de Ct waarde verschuift daardoor niet.



Figuur. Amplificatiecurves van RdRP-gen van 10-voudige verdunningsreeks SARS-CoV-2 gesimuleerde klinische monsters in drievoud getest (rood) in de achtergrond van negatieve klinische monsters (groen). De laatste curves rechts zijn bij een concentratie virus op de detectiegrens van de PCR-test waarbij de PCR-test in 2 van de 3 herhalingen een amplificatiecurve geeft. Zou 40 cycli gedraaid zijn ipv 50 cycli dan zouden de laatste curves voordat ze de S-vorm krijgen afgekapt zijn. Dat geldt ook voor de 10-voudig en 100-voudig hogere concentraties daarvoor. 50 cycli draaien maakt het beoordelen van de curves een stuk gemakkelijker. Bij minder dan 40 cycli draaien zou er sensitiviteit verlies optreden.

Voorbij de absolute limiet van detectie van 1 molecuul per PCR reactie komen er geen specifieke curves bij. Zou je meer dan 50 cycli draaien dan krijg je artefacten van primerdimeren en andere troep. Daarom wordt regulier bijna nooit meer dan 40-45 cycli gedraaid. Maar, zoals getoond voor het RIVM protocol levert 50 cycli draaien geen problemen op en het vergemakkelijkt het beoordelen van de amplificatiecurves.

Bijgevoegd de Standard Operating Procedure (SOP) en het validatierapport van de PCR-test die we bij het RIVM gebruiken. Deze, of de ErasmusMC variant van de originele PCR-test, wordt nog steeds door labs in Nederland gebruikt. Bijgevoegd ook de IFU van drie commerciële kits die door labs in Nederland worden gebruikt. In de Ridagene kit IFU staat een Ct waarde genoemd waarboven er extra naar curves

gekeken moet worden of herhaling aangevraagd om meer zekerheid te krijgen. In de Seegene kit IFU gaat het om welke targets positief zijn wanneer er extra aandacht aan de uitslag gegeven moet worden. Idem voor de PCR sneltest van Cepheid die veel gebruikt wordt in Nederland. Dit geeft ongeveer de variatie aan waarmee we nu in Nederland te maken hebben.

Een andere aanpassing in het document is de aandacht die gevraagd wordt voor het gebruik van testen met één of met meer dan één target gen. Het landschap aan op het moment van schrijven beschikbare testen is in de update weergegeven. In de voorgaande versie was dit vooral uitgebreid gericht op gebruik van de originele E-gen en RdRP-gen PCR-testen. In de huidige versie is de aandacht voor het originele protocol teruggebracht naar één alinea en meer aandacht gegeven aan de ontwikkelingen over de laatste maanden op het gebied van PCR testen. Waar eerst vanwege materiaal en reagentia tekorten van twee targets (E-gen en RdRP-gen) overgaan kon worden naar één target (E-gen) zijn door introductie van commerciële kits (zoals hiervoor genoemd en voorbeeld IFU bijgesloten) en betere beschikbaarheid van materialen en reagentia steeds meer tests met meerdere targets in gebruik genomen. Ook hierdoor zijn er niet meer of minder foutief positieve resultaten. Omdat verschillende targets niet 100% vergelijkbaar in sensitiviteit zijn kan het aantal zwak positieven toenemen, omdat bij zwak positieven niet altijd alle targets positief zijn. Dit is normaal en het gevolg van een statistisch proces om een lage concentratie virus in een monster rond de detectielimiet van de test op te kunnen pikken. Voor het beoordelen van niet alle targets positieve resultaten hebben laboratoria een algoritme of dit ligt vast in de IFU van de commerciële PCR-test kit (zie bijgevoegde voorbeelden).

Kortom, het aantal amplificatiecycli wat in PCR testen of andere amplificatietechnieken gebruikt wordt is optimaal voor een sensitieve test en het aantal amplificatiecycli is sinds de start van SARS-CoV-2 circulatie in Nederland niet verhoogd om meer monsters positief te vinden. Daarnaast is het gebruik van meer dan één target ingegeven om minder patiënten met een erg lage hoeveelheid virus te missen en het risico te spreiden dat ondanks zorgvuldige ontwikkeling van de testen door mutaties in het virus genoom een test op één deel van het virus genoom opeens minder gevoelig zou kunnen worden en er patiënten gemist zouden kunnen worden. Dit is tot nu toe niet opgetreden met de veel gebruikt E-gen PCR omdat die gebruik maakt van een zeer stabiel deel van het erfelijk materiaal van het virus.

Wanneer is de aanpassing gemaakt en waarom?

De tekst op de website is 25 september 2020 aangepast. De aanpassing is gemaakt om de laatste stand van zaken in ontwikkelingen van PCR-testen, andere type testen en ontwikkelingen op diagnostiek gebied te communiceren. De aanpassing van de waarschuwings Ct-waarde is gemaakt omdat de opgedane ervaring leert dat onder Ct 35 er geen twijfelcurves zijn. De aanpassing aan aantal target genen in PCR-testen en andere typen testen is gemaakt om het veranderde landschap aan

beschikbare en gebruikte testen in Nederland te beschrijven.

Wie schrijft en beoordeelt aanpassingen en hoe wordt het gecommuniceerd?

Een team van artsen-microbiologen, virologen, medisch moleculair biologen, artsen openbare gezondheidszorg, en epidemiologen van binnen en buiten het RIVM schrijven updates van het document. Communicatie hierover is gedaan via (Lab)Inf@ct: COVID-19 (nieuw coronavirusinfectie) (68), 29 september 2020. De vaststellingsprocedure via de subcommissie Diagnostiek LCI-richtlijnen in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie loopt.

Eén target of meerdere targets en andere Ct waarde: wat is het effect op het aantal en percentage positieven?

In het begin van de epidemie werd in Nederland getest op het E-gen en het RdRP-gen. Omdat het E-gen het gevoeligst was van deze twee is er vanwege schaarste en efficiënt gebruik van middelen en reagentia ervoor gekozen om het testen tot één gen, het E-gen, te beperken. Dit heeft geen invloed gehad op het aantal en het percentage positieven omdat de E-gen PCR-test de gevoeligste test was. De Ct waarde waarboven bij beoordeling extra aandacht gegeven moet worden heeft geen invloed op het aantal PCR positieven, niet absoluut en niet relatief. Onterecht wordt de suggestie gewekt dat de genoemde waarschuingswaarde samenhangt met daaronder positief en daarboven negatief. Het gaat slechts om een waarde waarboven bij de beoordeling van de amplificatiecurves extra aandacht wordt gegeven. Het gebruik van één of meerdere target genen voor de PCR-test heeft zich vloeiend voltrokken en kan daarom een plotselinge stijging in het percentage positieven niet verklaren. Daarnaast geeft het kwaliteitsprogramma aan dat de gebruikte PCR-testen tussen laboratoria en in laboratoria een vergelijkbare gevoeligheid hebben. Zoals hierboven beschreven heeft het verhogen van de waarschuings Ct waarde van 30 naar 35 geen invloed op het aantal positieven en fout-positieven en kan daarom een plotselinge stijging in het percentage positieven niet verklaren.

1) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, COVID-19 Richtlijn (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>).

Bijlagen:

1. V040 Validatierapport Coronavirus 2019 n-CoV detectie PCR_met_ref
2. SOP deel 1_M900 Het isoleren en zuiveren van nucleïnezuur uit klinische monsters mbv MagNA Pure 96 versie 7
3. SOP deel 2_M012_Lightcycler-qPCR_versie_9
4. SOP deel 3_F927 coronavirus detectie PCR
5. EUA-Seegene-allplex2-ifu
6. pg6815_ridagene_sars-cov-2_2020-07-27_en_final
7. Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay ENGLISH Package Insert 302-3750 Rev. C

Dashboard coronavirus

Het dashboard coronavirus geeft informatie over de ontwikkeling van het coronavirus in Nederland. [Lees meer](#)

Landelijk

Veiligheidsregio's

Gemeentes

Over dit dashboard

Algemeen

Laatste ontwikkelingen
Langzamere afname COVID-19 meldingen

Besmettingen

Positieve testen
Positief geteste mensen per dag
5.725 Waarde van 19 november 2020**Besmettelijke mensen**
Aantal besmettelijke mensen
117.905 Waarde van 19 november 2020**Reproductiegetal**
Meest recente reproductiegetal
0,89 Waarde van 30 oktober 2020

Ziekenhuizen

Ziekenhuisopnames
Gemiddeld aantal ziekenhuisopnames over 3 dagen
170,3 Waarde van 19 november 2020**Intensieve care-opnames**
Gemiddeld aantal intensieve care-opnames over 3 dagen
28,3 Waarde van 19 november 2020

Verpleeghuiszorg

Positief geteste bewoners
Aantal positief geteste bewoners per dag
79 Waarde van 18 november 2020**Aantal besmette verpleeghuislocaties**
Aantal besmette locaties
665 Waarde van 18 november 2020**Overleden bewoners verpleeghuizen per dag**
Sterfte per dag
9 Waarde van 18 november 2020

Vroege signalen

Klachten bij huisartsen
Patiënten met eerste melding van COVID-19 klachten bij de huisarts
3.641 Waarde van 19 november 2020**Rookwatermeting**
Gemiddelde aantal vuurdeeltjes per 120.000
550,57 Waarde van 9 nov. - 18 dec. 2019
1100 mbars

Laatste ontwikkelingen

Langzamere afname COVID-19 meldingen

Afgelopen week (11 november-17 november) is het aantal nieuwe COVID-19 meldingen in alle regio's voor de tweede week op rij gedaald ten opzichte van de week daarvoor. De daling in het aantal positief geteste personen, ziekenhuis- en IC-opnames van deze week is echter minder groot dan de week daarvoor. De huidige afname van meldingen en ziekenhuisopnames is in lijn met de berekeningen die het RIVM voortgaand aan de maatregelen heeft gemaakt. Het risiconiveau per regio kan 'waakzaam' (niveau 1), 'zorgelijk' (niveau 2), 'ernstig' (niveau 3), 'zeer ernstig' (niveau 4) zijn. Op dit moment zijn 20 regio's ingeschaald op 'zeer ernstig', 5 op 'ernstig', 0 op 'zorgelijk' en 0 op 'waakzaam'. [Bezoek de landelijke versies RIVM](#)

Risiconiveau

De kaart geeft het risiconiveau per veiligheidsregio weer.

Er zijn [landelijke maatregelen](#) van kracht om de snelle verspreiding van het coronavirus tegen te gaan.[Meer over de risiconiveaus](#)

Legenda

- 1 Waakzaam
- 2 Zorgelijk
- 3 Ernstig
- 4 Zeer Ernstig



Verdeling positief geteste mensen in Nederland

Deze kaarten laten zien van hoeveel mensen gesten is gemiddeld dat ze positief getest zijn op COVID-19, per 100.000 inwoners.

Waarde van donderdag 18 november - Bron: [RIVM](#)

Corona Dashboard

- Landelijk
- Veiligheidsregio's
- Gemeentes
- Over dit dashboard
- Veelgestelde vragen
- Over de risiconiveaus
- Cijferverantwoording
- Meer informatie over het coronavirus

Laatst bijgewerkt

Het dashboard is op 19 november 2020 om 14:37 voor het laatst voorzien van nieuwe data.



RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

Onderwerpen Over RIVM Internationaal Publicaties

Zoeken

Home COVID-19 (nieuwe coronavirus)

COVID-19 (nieuwe coronavirus)

Vragen over het coronavirus? Bel dan het
landelijke informatienummer van Rijksoverheid:
0800-1351.

COVID-19 (nieuwe coronavirus)

Actuele informatie

Adviezen werk en vrije tijd

Vragen en achtergronden

COVID-19 in grafieken

Zorgprofessionals

Onderzoeken

Het nieuwe coronavirus veroorzaakt de ziekte COVID-19. De klachten lijken in het begin vaak op een verkoudheid. De ziekte kan een ernstige longontsteking veroorzaken, waar soms ook mensen aan overlijden.

Symptomen COVID-19

Klachten die veel voorkomen:

- Verkoudheidsklachten zoals neusverkoudheid, loopneus, niezen, keelpijn
- Hoesten
- Benauwdheid
- Verhoging of koorts
- Plotseling verlies van reuk en/of smaak (zonder neusverstopping)

Bekijk de [overige ziekteverschijnselen](#) die zijn gemeld door mensen met COVID-19.

Heb je een of meer van deze klachten?

[Laat je testen](#) en blijf thuis tot de uitslag bekend is.

Dan is het afhankelijk van de uitslag (positief of negatief) of je weer naar buiten mag. En of ook je huisgenoten thuis blijven.

Heb je huisgenoten? Zij blijven ook thuis als je naast milde coronaklachten ook last hebt van koorts of benauwdheid. Lees meer hierover op [Rijksoverheid.nl](#)

Wanneer bel je je huisarts?

Bel de huisarts wanneer de klachten verergeren:

- Je hebt koorts (temperatuur boven de 38 graden Celsius) en/of bent benauwd
- Je bent ouder dan 70, hebt een chronische ziekte of minder weerstand EN je krijgt koorts

Belangrijk: ga niet naar de huisarts toe, maar bel de huisarts of huisartsenpost. Neem bij ernstige klachten direct contact op.

Maatregelen om verspreiding te voorkomen

- Was vaak je handen met water en zeep, daarna handen goed drogen.
- Hoest en nies in de binnenkant van je elleboog.
- Gebruik papieren zakdoekjes om je neus te snuiten en gooi deze daarna weg.
- Schud geen handen.
- Houd 1,5 meter afstand (2 armlengtes) van anderen.

Ben je ziek?

Als je één of meer klachten hebt die passen bij een infectie met COVID-19 kun je getest worden.

- **Milde klachten:** Verkoudheidsklachten, neusverkoudheid, loopneus, niezen, keelpijn, hoest, verhoging of als je plotseling niet goed meer ruikt of proeft. Laat je testen en blijf thuis tot de uitslag bekend is. Kijk op [Rijksoverheid.nl](#) hoe je een afspraak voor een test maakt.
- **Ernstige klachten:** Benauwdheid en/of koorts (boven de 38 graden) of als je je steeds zieker voelt. Bel dan direct de huisarts of de huisartsenpost.

Ben je 70 jaar of ouder of heb je een kwetsbare gezondheid?

- Wees extra voorzichtig. Het kan verstandig zijn om voorlopig nog zoveel mogelijk thuis te blijven.

Vermijd drukte en geef elkaar de ruimte

- Zorg dat je altijd op 1,5 meter afstand van anderen kunt blijven.
- Blijf zoveel mogelijk thuis
- Werk thuis, tenzij het echt niet anders kan.

Meer over de maatregelen

- [Lees op Rijksoverheid.nl alles over de maatregelen](#)
- [De maatregelen zijn ook in andere talen beschikbaar](#)

Maak je je zorgen over of door de coronacrisis?

- [Kijk op het Steunpunt Coronazorgen voor advies](#)

Deel deze pagina

Facebook Twitter LinkedIn WhatsApp E-mail

Service

Contact
Inkoop
Abonneren nieuwsbrieven
Agenda
RSS feed
Vole ons op Twitter

Over deze site

Cookies
Privacy
Sitemap
Toegankelijkheid
WOB-verzoeken bij het RIVM
Copyright

Talen

English
Nederlands



Testen op COVID-19

COVID-19 (nieuwe coronavirus)

Actuele informatie

Adviezen werk en vrije tijd

Vragen en achtergronden

- De ziekte (COVID-19)
- Het virus (SARS-CoV-2)
- Dieren
- Hygiëne
- Kinderen en school
- Mondkapsjes en handschoenen
- Outbreak Management Team (OMT)
- Quarantaine
- Resadviezen
- Risicogroepen
- Testen
- Vaccin tegen COVID-19
- Ventilatie
- Verspreiding
- Water
- Zwangerschap

COVID-19 in grafieken

Zorgprofessionals

Onderzoeken

Wijzigingsdatum 19-11-2020 12:55

Heb je [klachten](#) die kunnen passen bij het nieuwe coronavirus? Maak dan een [afspraak om je te laten testen](#). Ga alleen naar buiten voor de test. Blijf verder thuis tot je de uitslag van de test hebt. [Lees hier wat je moet doen als je klachten hebt, of je hebt laten testen](#).

Er zijn testen om vast te stellen of iemand het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) op dat moment heeft en een test om te onderzoeken of iemand het nieuwe coronavirus heeft gehad.

Testen of je nu besmet bent met het nieuwe coronavirus

PCR-test

De PCR-test toont specifiek het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) aan en is de meestgebruikte en meest betrouwbare test. Het is een test waarbij kopietjes van een deel van het virus worden gemaakt. Met een wattenstaaf wordt een uitstrijkje genomen uit de neus en keel. Dit wordt naar een laboratorium gestuurd voor de PCR-test. Met een PCR wordt een stukje genetisch materiaal van het virus sterk vermenigvuldigd, om het aan te kunnen tonen. De PCR-test heeft een hoge testgevoeligheid. Dat betekent dat de PCR-test het virus ook opkapt bij iemand die (nog) weinig virus bij zich draagt. De PCR-test wordt gebruikt op de GGD-testlocaties en in ziekenhuizen. Het duurt ongeveer 24 tot 48 uur na monstername voordat de persoon die getest is de uitslag van de test krijgt. De procedure in het laboratorium kost 4-8 uur. Een laborant kan per dag 600 PCR-testen analyseren. Er zijn ook PCR-testen die sneller werken, maar daarmee kunnen maar weinig monsters per keer getest worden. Die worden vooral in ziekenhuizen gebruikt voor medisch-spoedeisende situaties.

Feedback

Andere vermenigvuldigingstesten, zoals de LAMP-test

Er zijn ook andere testen die werken door het vermenigvuldigen of kopietjes te maken van een stukje genetisch materiaal, maar met een andere methode dan PCR. De LAMP-test (loop-mediated isothermal amplification) is zo'n voorbeeld. Deze test is kort geleden voor het nieuwe coronavirus in Nederland ontwikkeld en wordt nu getest door de GGD Amsterdam. De LAMP-test is sneller dan de meeste PCR-testen. Voor de LAMP-test zijn ook andere apparaten en reagentia (stoffen (of mengsels van stoffen) voor de analyse van de test) nodig dan voor PCR-testen, zodat ze elkaar bij schaarste aanvullen en niet beconcurreren.

Antigeentest

De antigeentest toont aan of er antigenen van SARS-CoV-2 in neus- en keelslijm aanwezig zijn. Antigenen zijn stukjes van het virus (meestal eiwitten) die een afweerreactie kunnen opwekken in het lichaam. De test geeft in korte tijd een uitslag: meestal na een kwartier na het opbrengen van het monster in het laboratorium. De antigeentest is minder gevoelig dan de PCR-test. Dat betekent dat iemand die nog maar weinig virus bij zich draagt en waarschijnlijk (nog) niet (of niet meer) besmettelijk is, met een antigeentest een negatieve testuitslag krijgt, terwijl de persoon wel COVID-19 kan hebben.

Antigeentest of PCR-test?

Laboratoria, ziekenhuizen, GGD'en en het RIVM werken nauw samen bij het onderzoek om verschillende antigeentesten te vergelijken met elkaar en met de PCR-test. Doel hiervan is informatie te verzamelen en te kijken op welke manier [dit type test in de praktijk](#) ingezet kan worden. De antigeentest kan dan in sommige gevallen de PCR-test, die in de teststraten wordt gebruikt, vervangen. Ook moet de test in andere situaties dan de teststraten nog worden onderzocht. Bijvoorbeeld of de test goed genoeg is bij mensen die (nog) geen klachten hebben en (nog) maar weinig virus bij zich dragen. Hoewel er met betrouwbare antigeentesten meer getest kan worden, zijn er nog wel wat uitdagingen. De test geeft dan wel een snelle uitslag, maar moet test-voor-test door een laborant gedaan worden. Tenzij PCR-testen met veel tegelijkertijd door één laborant en verder door apparaten gedaan worden. Een laborant kan per dag dus veel meer PCR-testen uitvoeren dan antigeentesten. Aan de andere kant zijn antigeentesten technisch minder ingewikkeld om uit te voeren dan PCR-testen en zijn er veel minder of geen ingewikkelde apparaten voor nodig.

Andere testen in ontwikkeling

De eerder genoemde testen, zoals de PCR-test en de antigeentest, lijken op testen die men al heel lang in de medische laboratoria gebruikt voor het vaststellen van andere ziekten. Er worden ook testen ontwikkeld die zijn gebaseerd op minder vaak gebruikte principes. Een van die testen is de zogenaamde ademtest, ook wel elektronische neus genoemd. Hierbij wordt uitgeademde lucht onderzocht op moleculen die erop wijzen dat je lichaam besmet is met het virus. Er wordt nu onderzocht hoe goed deze test is en hoe deze dan zou kunnen worden ingezet.

Hoe betrouwbaar zijn deze testen?

Feedback

De PCR-test en andere vermenigvuldigingstesten hebben een zeer hoge gevoeligheid. Ook is uitvoerig onderzocht of de testen niet reageren op andere virussen of bacteriën, zoals verkoudheids- en griepvirussen. Geen enkele medische test is 100% betrouwbaar in alle situaties.

- Als je heel vroeg na een besmetting test, kan de test nog negatief zijn (dus dat je niet besmet bent met het virus), omdat het enkele dagen tot meer dan een week kan duren voordat er voldoende virus is in de cellen van je neus en keel. Er is dan nog niet genoeg virus om met de test te vinden.
- Als je te laat test, als iemand al meer dan een week klachten heeft, kan het zijn dat het virus niet meer voldoende aanwezig is in de neus en keel. In dat geval is er weinig virus aanwezig en is er ook weinig kans dat iemand nog anderen zal besmetten.
- Een test kan ook ten onrechte de uitslag geven dat je het coronavirus niet hebt als met de wattenstok niet goed genoeg slijm van de neus en keel is afgenomen, of omdat niet de juiste soort wattenstok is gebruikt.
- Aan de andere kant is het mogelijk dat er nog meerdere weken na de infectie stukjes virus in de keel aanwezig blijven, zonder dat er nog besmettelijke virusdeeltjes zijn. Dan is iemand nog wel besmet, maar niet meer besmettelijk voor anderen. De kans dat hierdoor een positieve testuitslag komt, is vooral aanwezig bij een laag en dalend aantal infecties in een land of als je mensen gaat testen die geen klachten hebben.

Bij een stijgend en hoog aantal infecties zal een positieve uitslag ook in verreweg de meeste gevallen komen door een recente besmetting.

Antigeentesten zijn minder gevoelig dan de PCR-test. Vooral als er weinig virusdeeltjes aanwezig zijn, zijn de antigeentesten meestal negatief. Dan krijgt iemand ten onrechte de uitslag dat hij het nieuwe coronavirus niet heeft.

Zinloos om te testen zonder klachten

Het heeft geen zin om te testen als iemand thuis moet blijven en (nog) geen klachten heeft. Omdat deze persoon niet contact heeft gehad met iemand die COVID-19 heeft. Of iemand die uit een land komt waarvoor code oranje of rood geldt en (nog) geen klachten heeft. Een negatieve test sluit dan niet uit dat iemand wel besmet is. Want het kan zijn dat een test het virus nog niet opkapt omdat er nog te weinig virusdeeltjes in de neus en keel zitten.

Test of je besmet bent geweest

Serologische test

Test of je besmet bent geweest

Serologische test

De serologische test toont aan of er antistoffen tegen het nieuwe coronavirus in je bloed zitten. Antistoffen zijn onderdeel van het immuunsysteem. Het lichaam maakt ze in reactie op de besmetting met het virus. Het kan 2 tot 3 weken duren voordat je lichaam de juiste antistoffen maakt en deze in voldoende hoeveelheid aanwezig zijn zodat ze gemeten kunnen worden. Voor een serologische test wordt wat bloed afgenomen. Deze test wordt vooral gebruikt:

- Voor onderzoek op bevolkingsniveau, door geselecteerde laboratoria. Ze worden gebruikt om te kunnen inschatten hoeveel mensen in Nederland eerder met het virus besmet zijn geweest en of mensen afweer opbouwen en behouden tegen het virus.
- In bijzondere situaties gebruikt in het ziekenhuis.

Het is nog niet bekend hoe lang de antistoffen aanwezig blijven. Ook geeft het aantonen van antistoffen nog geen zekerheid dat je immuun en beschermd bent. Tot nu toe is bij een paar mensen aangetoond dat zij voor een tweede keer besmet zijn geraakt.

Commerciële 'over-de-toonbank'-serologische sneltesten niet betrouwbaar!

Een serologische sneltest kopen bij een commerciële aanbieder om te kijken of je het virus al gehad hebt? Dat is geen goed idee. Er zijn veel van deze zogenaamde serologische sneltesten in omloop waarmee je met een druppeltje bloed zou kunnen zien of je het nieuwe coronavirus al hebt gehad. Uit onderzoek blijkt dat deze testen niet betrouwbaar genoeg zijn. Deze testen werken niet goed genoeg bij mensen die niet heel erg ziek zijn, die niet in het ziekenhuis liggen. Ook werken ze niet bij mensen die nog maar net klachten hebben. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wijst het gebruik van serologische sneltesten af.

Feedback

Testcapaciteit afhankelijk van mensen en materialen

Als we het hebben over testcapaciteit, bedoelen we hoeveel mensen er getest kunnen worden per dag of per week. Daarvoor zijn veel verschillende zaken nodig. Allereerst moet een wattenstaaf-uitstrijk van neus en keel worden afgenomen bij iedereen:

- Daarvoor moeten er voldoende mensen werken bij de GGD-teststraten, op voldoende plekken verdeeld over het land.
- Ook moeten er voldoende wattenstaven zijn die hiervoor geschikt zijn.
- Verder is er een beperking hoeveel testen ieder lab aan kan, afhankelijk van welke apparatuur ze hebben, hoeveel geschoonde laboranten en of ze voldoende reagentia kunnen krijgen voor de testen. Dat laatste wordt sterk beïnvloed door de wereldwijd sterk toegenomen vraag, omdat alle landen veel willen testen.

Alles moet zeer zorgvuldig genoteerd en gemaakte worden om te zorgen dat uiteindelijk de juiste uitslag bij de juiste persoon terecht komt. Ook blijven er testen voor andere ziektes dan COVID-19 nodig, waarvoor ziekenhuislaboratoria meestal dezelfde apparatuur gebruiken.

Testcapaciteit in Nederland uitgebreid

De testcapaciteit in Nederland is sterk uitgebreid doordat laboratoria meer en verschillende soorten apparaten zijn gaan gebruiken. Maar ook door laboratoria in te schakelen die normaal geen testen voor infectieziekten bij mensen verrichten. En door grote buitenlandse laboratoria in te schakelen. Om dit allemaal te begeleiden en voor de beste verdeling van de benodigde testmaterialen en apparatuur is een landelijke coördinatiestructuur opgericht.

De rol van het RIVM bij testen

De GGD'en en ziekenhuizen voeren de testen uit. Het RIVM stelt de richtlijnen op voor het testen en het bron- en contactonderzoek. Daarbij is er een scherp oog voor de kwaliteit van de geboden testen. Ook doet het RIVM onderzoek naar verschillende aspecten van SARS-CoV-2 en de ziekte COVID-19. Zo doet het RIVM onderzoek naar verschillende soorten testen en verzamelen we gegevens van verschillende onderzoeken van andere Nederlandse laboratoria, om de gegevens te kunnen samenvoegen, zodat de laboratoria van elkaar kunnen leren. Op het moment onderzoeken we onder andere:

- Welke antigeen- en antistoffentesten de meest betrouwbare resultaten geven
- Of je het virus inderdaad niet meer kunt krijgen als je antistoffen hebt, en dat je er niet meer ziek van kan worden. Mogelijk hebben mensen met milde klachten minder antistoffen, waardoor ze niet volledig beschermd zijn tegen het virus.

Feedback

Het Nederlandse testbeleid komt voort uit adviezen van het Outbreak Management Team.

Het RIVM werkt samen met veel partijen als het gaat om testen. Denk aan ziekenhuizen, laboratoria of GGD'en. Het RIVM denkt mee bij validaties (bijvoorbeeld of een bepaalde test voldoende betrouwbaar is) of bijvoorbeeld waar een bepaalde test het meest effectief kan worden ingezet. Ook evalueert het RIVM samen met andere partners praktijktaken.

Samen met partners uit het veld kijken we hoe de techniek of test opgenomen kan worden in het landelijke testbeleid.

WHO Referentielab

Het RIVM is WHO referentielaboratorium en ontwikkelt diagnostiek voor verschillende testen. Die diagnostiek wordt samen met internationale partners gecontroleerd. Vervolgens worden de technieken uitgerold naar laboratoria in binnen- en buitenland. De labs rapporteren de resultaten van kwaliteitscontroles aan het RIVM. Het RIVM kijkt hoe een lab functioneert ten opzichte van andere laboratoria.

Veelgestelde vragen

Heeft het zin om je te laten testen als je COVID-19 hebt gehad en weer klachtenvrij bent?

(Bijvoorbeeld als verklaring voor je werk dat je geen COVID-19 meer hebt.)

Zonder klachten heeft het geen zin om een coronatest te doen. Dit geldt ook als je het coronavirus hebt gehad en weer klachtenvrij bent.

Een Ct-waarde van de PCR-test, wat is dat?

Om dat uit te leggen moeten we heel kort uitleggen wat er bij een PCR-test gebeurt. Nadat er met een wattenstaafje materiaal (een monster) is afgenomen, gaat het materiaal naar het lab. In het lab kijken de laboranten of SARS-CoV-2 in het monster te vinden is. In die monsters is heel weinig erfelijk materiaal van het virus te vinden. Daarom wordt het materiaal vermenigvuldigd met de zogenaamde polymerasekettingreactie, voor de meeste mensen inmiddels bekend als PCR. Bij dit proces wordt het erfelijk materiaal vermenigvuldigd door een vaste cyclus te doorlopen. Dit wordt herhaald totdat er voldoende virus aanwezig is, dat je het kunt detecteren. Dit noemen we de grenswaarde.

Bij elke cyclus verdubbelt dus het de hoeveelheid van het materiaal. De Ct-waarde is het aantal vermenigvuldigingen (het aantal cycli) dat nodig was om het virus te kunnen vinden. Bij een lage Ct-waarde waren er weinig cycli nodig om de drempelwaarde te bereiken. Er waren dan veel virusdeeltjes afgenomen bij de patiënt, wat overigens niet betekent dat hij hiervan heel ziek is, of meteen heel besmettelijk. Niet iedere patiënt wordt even ziek van het virus of verspreidt het even gemakkelijk. Bij een hoge Ct-waarde zijn er minder virusdeeltjes gevonden in het monster, waardoor extra vermenigvuldigingen (cycli) nodig waren. Een hoge Ct-waarde zorgt er wel voor dat de kans kleiner is dat iemand besmettelijk is dan bij een lage Ct-waarde.

Feedback

Wat betekenen heel hoge Ct-waarden?

Bij heel hoge Ct-waarden, bijvoorbeeld van 40, was de hoeveelheid virus in het monster zo klein, dat je niet meer zeker weet of dat het virus nu actief is in je lichaam, of dat het nog aanwezig is van een eerdere infectie. Laboratoria stoppen daarom na een aantal cycli. Het verschild per laboratorium wanneer men stopt, omdat niet overal precies dezelfde testen (ander apparaat, ander vloeistof etc) gebruikt wordt. Ct-waarden vergelijken tussen laboratoria is daarom lastig.

Download



Status validatie SARS-CoV-2 antigeen snelftesten

PDF: 557,19 KB



Toelichting C1-waarde

PDF: 112,65 MB



Toelichting PCR RIVM

PDF: 104,6 KB

Meer informatie

- [+ Informatie over testen op Rijksoverheid.nl](#)
- [+ Nota over antigeentesten aan de Tweede Kamer dd 14-10-2020](#)

Deel deze pagina

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [WhatsApp](#) [E-mail](#)

Service

[Contact](#)
[Inkoop](#)
[Abonneren nieuwsbrieven](#)
[Agenda](#)
[RSS feed](#)
[Volg ons op Twitter](#)
[Volg ons op Facebook](#)

Over deze site

[Cookies](#)
[Privacy](#)
[Sitemap](#)
[Toegankelijkheid](#)
[WOB-verzoeken bij het RIVM](#)
[Copyright](#)
[Archief](#)

Talen

[English](#)
[Nederlands](#)

[Feedback](#)



Home > Kamerleden en commissies > Commissies > Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Deelnemen

Vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Coronavirus

De ontwikkelingen rond het nieuwe coronavirus (COVID-19) staan bovenaan de agenda van de commissie VWS. Er zijn in de Tweede Kamer al verschillende technische briefings en rondtafelgesprekken geweest over dit onderwerp. Ook is organisaties gevraagd te beschrijven welke gevolgen zij ondervinden van de maatregelen rondom het coronavirus. Dit helpt Kamerleden om zich goed voor te bereiden op een debat. Op deze pagina vindt u alle informatie over de activiteiten van de commissie VWS gerelateerd aan corona.

- > Samenstelling en contact
- > Thema: coronavirus
- > Hoe werkt de commissie?
- > Kernagenda
- > Werkwijze en beantwoording brieven
- > Uitgelichte

Technische briefing over ontwikkelingen coronavirus en gesprek gedragsdeskundigen - woensdag 18 november 2020



Kamerleden krijgen op woensdag 18 november, voorafgaand aan het plenaire debat, een technische briefing over de ontwikkelingen rondom het coronavirus. De technische briefing is van 09.30 tot 12.00 uur en zal bestaan uit 2 blokken. Het eerste blok wordt verzorgd door: Ernst Kijpers, voorzitter van het Landelijk Netwerk Acute Zorg (LNAZ) en Jaap van Dissel, directeur van het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). In het tweede blok zullen André van der Zande, voorzitter Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit en Mark Frequin, project Directeur-Generaal dienst testen in oprichting van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Kamerleden bijpraten.

Na een kort schorsing volgt er van 12.15 tot 13.15 uur een gesprek met gedragsdeskundigen Marlijn de Bruin, professor Health Psychology - Corona Gedragspunt van het RIVM en Moniek Buijzen, professor Communication and Behavioural Change aan de Erasmus University Rotterdam.

Volg het live

Volg de briefing en het gesprek via de [livestream](#) op deze website of de app Debat Direct.

Presentaties

- Bekijk de [powerpointpresentatie van Ernst Kijpers](#) (LNAZ)
- Bekijk de [powerpointpresentatie van Jaap van Dissel](#) (RIVM)
- Bekijk de [powerpointpresentatie van André van der Zande](#) (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit)

Technische briefing over ontwikkelingen coronavirus - woensdag 4 november 2020



Kamerleden krijgen op woensdagochtend 4 november, voorafgaand aan het plenair debat, een technische briefing over de ontwikkelingen rondom het coronavirus. De technische briefing is van 9.30 tot 12.30 uur en zal worden verzorgd door: Ernst Kulpers, voorzitter van het Landelijk Netwerk Acute Zorg (LNAZ) en Jaap van Dissel, directeur van het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

- Bekijk de [powerpointpresentatie](#) van Ernst Kulpers (LNAZ)
- Bekijk de [powerpointpresentatie](#) van Jaap van Dissel (RIVM)

Technische briefing over ontwikkelingen coronavirus - woensdag 28 oktober 2020



Kamerleden krijgen op woensdagochtend 28 oktober, voorafgaand aan het plenair debat, een technische briefing over de ontwikkelingen rondom het coronavirus. De technische briefing is van 10.00 tot 12.30 uur en zal worden verzorgd door: Ernst Kulpers, voorzitter van het Landelijk Netwerk Acute Zorg (LNAZ) en Jaap van Dissel, directeur van het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

- Bekijk hier de [powerpoint presentatie van Ernst Kulpers](#)
- Bekijk hier de [powerpoint presentatie van Jaap van Dissel](#)

Gevolgen coronamaatregelen voor organisaties

De vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wil de maatregelen van het kabinet rondom het coronavirus goed kunnen beoordelen. Daarom vroeg zij bedrijven, organisaties en instellingen eind april te beschrijven welke gevolgen zij ondervinden van de maatregelen. Deze zogeheten interne consultatie heeft 149 bruikbare openbare reacties opgeleverd. Deze zijn samengevoegd in een bundel. Daarnaast gaven 29 organisaties geen toestemming en hun reacties zijn alleen voor intern gebruik gedeeld met de leden. Kamerleden uit de commissie lezen alle bijdragen en kunnen die gebruiken in de debatten over de coronamaatregelen.

Lees de 149 openbare reacties [in de bundel](#) (pdf).

Eerdere activiteiten over het coronavirus

- **Woensdag 14 oktober 2020** - briefing update coronavirus
- **Maandag 12 oktober 2020** - rondetafelgesprek langdurige zorg (verpleeghuiszorg en gehandicaptensector) en ggz/maatschappelijke opvang in verband met corona
- **Woensdag 30 september 2020** - gesprek REDteam
- **Dinsdag 29 september 2020** - briefing update coronavirus
- **Dinsdag 22 september 2020** - briefing update coronavirus
- **Maandag 11 augustus 2020** - briefing CoronaMelder app
- **Dinsdag 11 augustus 2020** - briefing update coronavirus
- **Donderdag 25 juni 2020** - briefing update coronavirus
- **Donderdag 4 juni 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 20 mei 2020** - briefing update coronavirus
- **Maandag 11 mei 2020** - rondetafelgesprek over ouderenzorg en corona
- **Donderdag 7 mei 2020** - briefing update coronavirus
- **Donderdag 30 april 2020** - briefing over testen en beschermingsmiddelen
- **Woensdag 22 april 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 22 april 2020** - rondetafelgesprek corona-app
- **Dinsdag 21 april 2020** - briefing corona-app
- **Donderdag 16 april 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 8 april 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 1 april 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 25 maart 2020** - briefing update coronavirus
- **Woensdag 18 maart 2020** - briefing update coronavirus
- **Dinsdag 10 maart 2020** - briefing update coronavirus
- **Dinsdag 3 maart 2020** - briefing update coronavirus
- **Donderdag 20 februari 2020** - briefing update coronavirus
- **Dinsdag 4 februari 2020** - briefing update coronavirus

Over Tweedekamer.nl

- Colofon
- Disclaimer
- Uw privacy
- Toegankelijkheid
- Sitemap

Blijf op de hoogte

- Twitter
- Instagram
- LinkedIn
- Facebook
- Facebookpagina Voorzitter
- E-mailaantekeningen
- Debat Direct

Ambtelijke ondersteuning

- Organogram
- Werken bij de Tweede Kamer

Links

- Politieke websites
- De Tweede Kamer aan het werk
- De Derde Kamer
- Debat Gemist
- Open Data Portaal

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

Onderwerpen Over RIVM Internationaal Publicaties

Zoeken

Home > COVID-19 (nieuwe coronavirus) > Outbreak Management Team (OMT)

Outbreak Management Team (OMT)

COVID-19 (nieuwe coronavirus)

Actuele informatie

Adviezen werk en vrije tijd

Vragen en achtergronden

- De ziekte (COVID-19)
- Het virus (SARS-CoV-2)
- Dieren
- Hygiëne
- Kindert en school
- Mondkapjes en handschoenen
- Outbreak Management Team (OMT)
- Quarantaine
- Reisadviezen
- Risicogroepen
- Testen
- Vaccin tegen COVID-19
- Verlof
- Verspreiding
- Water
- Zwangerschap

COVID-19 in grafieken

Zorgprofessionals

Onderzoeken

Wijzigingsdatum 19-11-2020 / 13:24

Wat doet het RIVM als er een infectieziekte uitbreekt?

Als er een landelijke uitbraak van een infectieziekte is, heeft het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM een coördinerende rol bij de bestrijding daarvan. Ook nu bij het nieuwe coronavirus. Het gaat dan om het signaleren van en het adviseren over (bestrijding van) uitbraken en dreiging van infectieziekten. We werken samen met GGD'en, experts en vertegenwoordigers van verschillende organisaties. Daarmee adviseren we vele partijen in Nederland hoe ze deze uitbraak zo goed mogelijk kan bestrijden. Het RIVM brengt adviezen uit over de bestrijdingsmaatregelen, draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe laboratoriumdiagnostiek en brengt de epidemiologische ontwikkelingen in kaart door surveillance en [onderzoek](#). Verder ontwikkelt het RIVM richtlijnen en draaiboeken voor professionals in de infectieziektebestrijding, bijvoorbeeld over hoe een epidemie het beste kan worden aangepakt. Deze zijn gebaseerd op wetenschappelijke inzichten. Als er sprake is van een regio-overschrijdende uitbraak van een infectieziekte of als er een internationale dreiging van een infectieziekte is, kan het RIVM een Outbreak Management Team (OMT) bij elkaar roepen. In [deze brochure](#) vindt u meer informatie over de status en werkwijze van het OMT.

De huidige aanpak

We hebben ervoor gekozen om in ons land het virus maximaal te controleren. Dit betekent dat we er samen voor zorgen dat mensen zich houden aan de hygiëne-regels, dat we afstand tot elkaar houden en sommige gelegenheden (waar mogelijk) beperkt geopend zijn. Mensen die klachten hebben die passen bij het nieuwe coronavirus, wordt verzocht om zich meteen te laten testen en thuis te blijven totdat de uitslag bekend is. Zo zorgen we ervoor dat mensen elkaar minder makkelijk kunnen besmetten. Als iemand besmet is, voert de GGD bron- en contactonderzoek uit. Mensen die mogelijk besmet kunnen zijn door deze patiënt krijgen dan bericht dat zij thuis moeten blijven, omdat zij mogelijk ook ziek (en besmettelijk) kunnen worden (en zich bij klachten moeten laten testen). Zo kunnen we het virus indammen op het moment dat het de kop opsteekt.

Wat doet het Outbreak Management Team?

Het RIVM kan het Outbreak Management Team (OMT) bij elkaar roepen bij een regio-overschrijdende uitbraak van een infectieziekte of internationale dreiging. Specialisten en experts met verschillende achtergronden en kennis over de desbetreffende ziekte, worden daarvoor uitgenodigd. Zij bespreken op basis van actuele informatie, hun vakken en beschikbare wetenschappelijke literatuur hoe de uitbraak bestreden kan worden. Ook gaan ze in op de risico's en onzekerheden van maatregelen. Het OMT levert een advies op aan het ministerie van VWS via het Bestuurlijk Afstemmingsoverleg (BAO). Het BAO toetst het inhoudelijke advies op bestuurlijke haalbaarheid en uitvoerbaarheid en stelt uiteindelijk het bestrijdingsbeleid vast.

Deelnemers OMT

De directeur van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM is voorzitter van het OMT. Het hoofd van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM is secretaris van het OMT. Andere vaste leden van het OMT worden standaard uitgenodigd voor alle OMT's, ongeacht het onderwerp. Zij zijn uitgenodigd omdat zij een functie hebben binnen een organisatie of vereniging die een belangrijke rol speelt in de infectieziektebestrijding in Nederland. Dat zijn vertegenwoordigers van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCV), de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM), de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) en het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI).

Andere deelnemers aan het OMT worden uitgenodigd op basis van hun expertiseveld of specifieke expertise met de betreffende ziekte of ervaring met de bestrijding van deze ziekte. Voor COVID-19 zijn er leden van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NIVIC), de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG), de Vereniging van de Specialisten Ouderengeneeskunde (Verenso), de Nederlandse Vereniging Kinderengeneeskunde (NVK), verschillende experts (internist-infectioloog, viroloog, epidemioloog, arts-microbioloog, een regionaal arts-consulent, ouderengeneeskundige, arts MGG), vertegenwoordigers van de referentielaboratoria en vertegenwoordigers van diverse centra van het RIVM aanwezig. Afhankelijk van de agenda-punten kunnen naast deze vaste groep soms andere experts toegevoegd. [Zie overzicht](#).

Het uitgangspunt is dat alle deelnemers op persoonlijke titel in het OMT zitten. Het is namelijk belangrijk dat zij vrijuit met elkaar kunnen discussiëren, zonder zich daarbij geremd te voelen door een achterban. De opdracht aan het OMT is om te komen tot het best mogelijke advies op dat moment.

OMT-advies

Nieuwe dreigingen worden vaak veroorzaakt door een nieuwe infectieziekte. Dan is er in eerste instantie nog veel onbekend en baseert het OMT zich op de (op dat moment) beschikbare gegevens en internationale literatuur. Nederlands onderzoek, modellering, en algemene kennis over infectieziektebestrijding.

De verslagen van de OMT-overleggen zijn vertrouwelijk. Na iedere bijeenkomst van het OMT stelt het RIVM een advies op voor het Ministerie van VWS. Daarna worden het OMT-advies besproken in een bestuurlijk afstemmingsoverleg (BAO) en door de ministers. De bestuurders in het BAO beoordelen het OMT-advies op bestuurlijke en politieke haalbaarheid. Uiteindelijk bepaalt het kabinet wat er met de gegeven adviezen gebeurt en of er maatregelen komen. Hierna wordt het OMT-advies openbaar gemaakt. De adviezen zijn hieronder te vinden.

Belangenverklaringen

De OMT-leden geven onafhankelijk advies. Om transparant te zijn en belangenverstrengeling te voorkomen, vult elk lid voor een OMT een belangenverklaring in. Deze [code ter voorkoming van ongewenste belangenverstrengeling](#) vraagt informatie over (neven)functies, persoonlijke financiële belangen en onderzoeksgelden. De verklaring wordt na toetsing en ondertekening [openbaar gemaakt via de website van het RIVM](#). Eerriksambtenaar is gebonden aan gedragsregels waarbij door het afleggen van de eed of belofte, hij zweert of belooft dat hij deze regels nakomt, daarnaast zijn er integriteitsnormen waar ambtenaren zich aan moeten houden. Dit geldt niet voor niet-ambtenaren. Daarom dient iedereen die deel uitmaakt van het OMT en geen ambtenaar is, een belangenverklaring te ondertekenen wanneer ze deel uitmaken van het OMT.

Vergoeding voor OMT-leden

Op basis van [een besluit van de Rijksoverheid](#) over vacatiegelden voor adviescommissies ontvangen leden van het OMT, met uitzondering van ambtenaren, vacatiegeld met een maximum van €200,00 per vergadering.

OMT's over COVID-19

Sinds januari 2020 heeft de voorzitter van het OMT meerdere keren een [OMT](#) bijeengeroepen om te adviseren over COVID-19. Hieronder zijn de OMT-adviezen te vinden.

Datum	Advies en eventueel aanvullende stukken*
24 januari 2020	OMT 56 - 1e OMT COVID-19
27 februari 2020	OMT 57 - 2e OMT COVID-19
6 maart 2020	OMT 58 - 3e OMT COVID-19
12 maart 2020	OMT 59 - 4e OMT COVID-19
17 maart 2020	OMT 60 - 5e OMT COVID-19
23 maart 2020	OMT 61 - 6e OMT COVID-19
30 maart 2020	OMT 62 - 7e OMT COVID-19
6 april 2020	OMT 63 - 8e OMT COVID-19
14 april 2020	OMT 64 - 9e OMT COVID-19
20 april 2020	OMT 65 - 10e OMT COVID-19

4 mei 2020	OMT 66 - 11e OMT COVID-19
15 mei 2020	OMT 67 - 12e OMT COVID-19
25 mei 2020	OMT 68 - 13e OMT COVID-19
3 juni 2020	OMT 69 - 1e OMT-Z COVID-19 en niersen
16 juni 2020	OMT 70 - 14e OMT COVID-19
23 juni 2020	OMT 71 - 15e OMT COVID-19
16 juli 2020	OMT 72 - 2e OMT-Z COVID-19 en niersen
28 juli 2020	OMT 73 - 16e OMT COVID-19
17 augustus 2020	OMT 74 - 17e OMT COVID-19
20 augustus 2020	OMT 75 - 8e OMT-Z COVID-19 en niersen
27 augustus 2020	OMT 76 - 18e OMT COVID-19
14 september 2020	OMT 77 - 19e OMT COVID-19
28 september 2020	OMT 78 - 20e OMT COVID-19
5 oktober 2020	OMT 79 - 21e OMT COVID-19
12 oktober 2020	OMT 80 - 22e OMT COVID-19
19 oktober 2020	OMT 81 - 23e OMT COVID-19
26 oktober 2020	OMT 82 - 24e OMT COVID-19
29 oktober 2020	OMT 83 - 25e OMT COVID-19
2 november 2020	OMT 84 - 26e OMT COVID-19
6 november 2020	OMT 85 - 27e OMT COVID-19
9 november 2020	OMT 86 - 4e OMT-Z COVID-19 en niersen
13 november 2020	OMT 87 - 28e OMT COVID-19

*Bij een deel van de OMT-adviezen horen aanvullende stukken. Dit betreft vaak stukken die gepubliceerd zijn via rivm.nl of icivm.nl. Wanneer er sprake is van aanvullende stukken, dan vindt u deze op de overzichtspagina van het desbetreffende OMT, alsmede een link naar het advies op rijksveiligheid.nl (meerdere links indien het advies uit meerdere delen bestaat).

OMT-leden

Onderstaande personen hebben één of meerdere keren deelgenomen aan een overleg van het COVID-19 OMT of OMT-Z:

Vaste OMT-leden

- Prof. dr. Jaap van Dissel (voorzitter), Directeur Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Cb *
- Prof. dr. Aura Timen (secretaris), Secretaris OMT, hoofd LOI, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cb, LOI *
- Drs. Masja Loomman, Huisarts / Senior wetenschappelijk medewerker NHG, NHG, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Jaap Maas, Bedrijfsarts-epidemioloog, Amsterdam UMC locatie AMC / Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Emile Schippers, Internist-infectioloog, Haga Ziekenhuis / VLZ, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Anja Schreijer, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding / LOI-voorzitter ad interim, GGD Amsterdam / LOI, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Ann Vossen, Arts-microbioloog, LUMC / NVMM, [Belangenverklaring](#)

In geval van een OMT-Zoobiosen (OMT-Z) is de decaan van de Faculteit Diergeneeskunde (UU) vice-voorzitter en zijn er extra vaste leden:

- Prof. dr. Arjan Stegeman (vice-voorzitter OMT-Z), Hoogleraar gezondheidszorg landbouwhuisdieren, Universiteit Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Dr. E.H. Broems, Hoofd Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum (VMDC), Universiteit Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Prof. Dr. Wim van der Poel, Onderzoeksleider Emerging and Zoonotic Viruses, Wageningen Bioveterinary Research (WBVR), [Belangenverklaring](#)
- Dr. Marcel Spijkenburg, Senior Veterinary Officer, NVWA, NVIC, [Belangenverklaring](#)

OMT's COVID-19 vast uitgenodigde experts

- Drs. Arend Arends, Klinisch geriater, Maastricht Ziekenhuis, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Marc Bonten, Arts-microbioloog, UMC Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Pauline Ellerbroek, Internist-infectioloog, UMC Utrecht / Calamiteitenhospitaal, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Alex Friedrich, Arts-microbioloog, UMCU / Acute Zorg Netwerk Noord Nederland, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Diederik Gommers, Internist-intensivist en voorzitter Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, Erasmus MC, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Jacqueline de Groot, Specialist ouderengeneeskunde en voorzitter Verenso, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Cees Hertogh, Hoogleraar Ouderengeneeskunde en Ethiek van de zorg, Amsterdam UMC, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Christian Hoebe, Hoogleraar Sociale Geneeskunde i.h.b. izb / hoofd afdeling Infectieziekten, Universiteit Maastricht / GGD Zuid Limburg, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Karoly Illy, Kinderarts, Ziekenhuis Rivierland Tiel / NVZ, Kinderengeneeskunde, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Menno de Jong, Hoofd medische microbiologie, Amsterdam UMC locatie AMC, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Jan Kluytmans, Arts-microbioloog, Microvida locatie Amphila / Netwerk Acute Zorg Brabant, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Marion Koopmans, Viroloog, Erasmus MC / Nationaal Influenza Centrum, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Ariene Rietveld, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, GGD, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Karin Ellen Veldkamp, Arts-microbioloog, hoofd infectiepreventie, LUMC / Netwerk Acute Zorg West, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Annelies Verbon, Internist-infectioloog, Erasmus MC / NVI, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Gerianne Vlasveld, Arts voor verstandelijk gehandicapten, Ameyport/Sherpa/NVAVG (vanaf OMT 76), [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Margreet Vos, Arts-microbioloog, expert infectiepreventie, Erasmus MC / NVMM-HB, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Andreas Voss, Arts-microbioloog, medisch manager medische microbiologie en infectiepreventie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Toos Waagemakers, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, GGD Gelderland-Midden, [Belangenverklaring](#)

Overige experts OMT's COVID-19

- Dr. Marleen Bakker, Longarts, Erasmus MC, NVALT (OMT 57), [Belangenverklaring](#)
- Dr. Chantal Bleeker-Rovers, Internist-infectioloog, Radboud UMC (OMT's 57 t/m 59), [Belangenverklaring](#)
- Dr. Marije Bormers, Internist-infectioloog, Amsterdam UMC, Locatie VUmc, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Martien Borgdorff, Emeritus hoogleraar epidemiologie, Amsterdam UMC (OMT's 63 t/m 67), [Belangenverklaring](#)
- Drs. Froukje Bosma, Arts-microbioloog, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek (LADMIKTA), [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Jako Burgers (vervanger vast OMT-lid NHG Masja Loomman), Huisarts en medisch strategisch adviseur, NHG, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Bianca Buurman, Hoogleraar acute ouderenzorg, Amsterdam UMC locatie AMC (OMT's 64 en 76), [Belangenverklaring](#)
- Dr. Sylvia Debast, Arts-microbioloog, Isala ziekenhuis, [Belangenverklaring](#)
- Trudie van Duin, Programmamanager, Ambulancezorg, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Menno van der Eerden, Longarts, Erasmus MC, NVALT (OMT's 60, 62, 70), [Belangenverklaring](#)
- Drs. Emilie Gieling, Ziekenhuisapotheker/Klinisch farmacoloog, UMC Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Hans van der Hoeven, Hoogleraar Intensive Care, Radboud UMC (OMT 60), [Belangenverklaring](#)
- Patricia Houtman, Deskundige infectiepreventie, Spaarne Gasthuis, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Nienke Nieuwenhuizen (60 t/m OMT 79), Specialist ouderengeneeskunde, Verenso, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Astrid Oude Lashof, Internist-infectioloog, MUMC, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Tamara Plattel (vervanger vast OMT-lid NHG Masja Loomman), Huisarts, NHG, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Lisette Romijn (vervanger vast OMT-lid NHG Masja Loomman), Huisarts, senior beleidsmedewerker, LHV, [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Dirk Ruwaard, Hoogleraar Public Health and Health Care Innovation, UMC Maastricht (OMT 63), [Belangenverklaring](#)
- Drs. Noud Schel, Arts, KLM (OMT 56), [Belangenverklaring](#)
- Prof. dr. Theo Verheij, Hoogleraar huisartsgeneeskunde, UMC Utrecht (OMT 60), [Belangenverklaring](#)

- Drs. Anne de Vries (vervanger vast OMT-Id LOI Anja Schreijer), Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, GGD Kennemerland / LOI, [Belangenverklaring](#)

OMT-Z:

- Dr. Ruth Bouwstra, Dierenarts, Gezondheidsdienst voor Dieren, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Herman Egberink, Veterinair viroloog, Universiteit Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Haiko Koenen, Dierenarts, Dierenartsencombinatie ZuidOost, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Robert Jan Molenaar, Dierenarts, Gezondheidsdienst voor Dieren, [Belangenverklaring](#)
- Drs. Reina Sikkers, Onderzoeker, Erasmus MC, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Ir. Lidwien Smit, Universitair hoofddocent milieu-epidemiologie, Universiteit Utrecht, [Belangenverklaring](#)
- Dr. Francisca Velkers, ECPVS (pluimveespecialist & Epidemioloog, Universiteit Utrecht Diergeneeskunde Department Landbouwhuisdieren, [Belangenverklaring](#)

Deelnemers van het RIVM*

- Dr. Susan van den Hof, Hoofd Centrum voor Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, RIVM, Cib, EPI
- Prof. dr. Jacco Wallinga, Hoofd Modellering van Infectieziekten / Professor modellering van Infectieziekten, RIVM, Cib, EPI / LUMC
- Dr. Charit Reusken, Viroloog, RIVM, Cib, IDS
- Drs. Rob Riese, Hoofd Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's, RIVM, DVP
- Drs. Sabine Bantjes, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Helma Ruijs, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Corien Swaan, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Gini van Rieckevorsel, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Margreet te Wierik, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Drs. Rosa Joosten, Arts Maatschappij en Gezondheid, infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Fiona van der Klis, Afdelingshoofd immuunsurveillance, projectleider PIENTER 2 en 3 en PIENTER Corona, RIVM, Cib
- Dr. Wim van der Hoek, Epidemioloog, hoofd afdeling Respiratoire Infecties, RIVM, Cib, EPI
- Dr. Nynke Rots, Klinisch Immunoloog, RIVM, LOI
- Prof. Dr. Lieke Sanders, Kinderarts-infectioloog/immunoloog, RIVM
- Dr. Albert-Jan van Hoek, Gezondheidsreconoom, RIVM, EPI (OMT 57)
- Drs. Titia Kortbeek, Arts-microbioloog, RIVM, Cib, IDS
- Dr. Adam Meijer, Viroloog, hoofd Respiratoire Virussen Groep, RIVM, IDS (OMT 57 en 59)
- Dr. Daan Notermans, Arts-microbioloog, RIVM, IDS (OMT 56)
- Dr. Bettie Voordouw, Arts-microbioloog, RIVM, IDS
- Peter Molenaar, Deskundige infectiepreventie, RIVM, LCHV (OMT 56)
- Dr. Albert Volvaard, Internist-infectioloog, RIVM, LOI (OMT 57)
- Dr. Ioke van der Giessen, Veterinair microbioloog, RIVM, Cib, ZfO (OMT-Z)
- Dr. Kitty Maassen, Voorzitter SOZ, RIVM, Cib, (OMT-Z)
- Dr. Coen Berends, Woordvoerder, RIVM, Communicatie
- Drs. Marijke Timmer, Senior communicatieadviseur, RIVM, Communicatie
- Drs. Kevin Kosterman, Senior communicatieadviseur, RIVM, Communicatie
- Harald Wychgel, Persvoorlichter, senior communicatieadviseur, RIVM, Communicatie
- Ton Dumen (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Marion Haverkate (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Dr. Madelief Moliers (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Drs. Imke Schreuder (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Willemijn Marsman (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- André Jacobi (verslag en adviesbrief OMT-Z), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Drs. Nynke Nutma (verslag en adviesbrief), Arts M&G Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Drs. Lian Bovee (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI
- Drs. André Meeske (verslag en adviesbrief), Adviseur Infectieziektebestrijding, RIVM, Cib, LOI

*Belangenverklaring Rijksambtenaren

Een Rijksambtenaar is gebonden aan gedragsregels waarbij door het afleggen van de eed of belofte, hij zweert of belooft dat hij deze regels nakomt. Daarnaast zijn er [integriteitsnormen](#) waar ambtenaren zich aan moeten houden.

Downloads

[Folder landelijke advisering bij infectieziekteuitbraken en -crises](#)

[RIVM-Addendum bij Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling van de KfV](#)

Deel deze pagina

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [WhatsApp](#) [E-mail](#)

Service

[Contact](#)
[Inkoop](#)
[Aboonneren nieuwsbrieven](#)
[Agenda](#)

Over deze site

[Cookies](#)
[Privacy](#)
[Sitemap](#)
[Toegankelijkheid](#)

Talen

[English](#)
[Nederlands](#)

[Feedback](#)

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

► Onderwerpen Over RIVM Internationaal Publicaties

Zoeken

Home > COVID-19 (nieuwe coronavirus) > Rekenmodellen openbaar en toegankelijk

Rekenmodellen openbaar en toegankelijk

Het RIVM doet onderzoek naar het nieuwe coronavirus waarbij modellen worden gebruikt. Wanneer de onderzoeken zijn afgerond, publiceren we resultaten. We publiceren de onderzoeken in internationale 'peer reviewed' tijdschriften. Dit leidt tot [open access publicaties](#) : publicaties die voor iedereen toegankelijk zijn. Ook de codes en data die we gebruiken zijn openbaar. Hieronder vind je de modellen en publicaties die daar over gaan.

Schatting testvraag bij uitgebreid moleculair testen

Document: [Schatting testvraag bij uitgebreid moleculair testen COVID-19](#)

Onderzoek naar incubatietijd van COVID-19

Artikel: [Incubatietijd COVID-19 nieuwe coronavirus](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Onderzoek naar de verspreiding van COVID-19

Artikel: [De COVID-19-epidemie, indammen en afvlakken: Bestrijdingsmaatregelen tegen overbelasting in de zorg](#)

- [Code niet beschikbaar \(niet van toepassing\)](#)
- [Data niet beschikbaar \(niet van toepassing\)](#)

Correctie voor rapportagevertraging

Artikel: [Nowcasting the number of new methods correctie Artikelrapportagevertraging](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Reproductiegetal R

Artikel: [Berekening waarde reproductiegetal R](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [R-package R beschikbaar](#)

Effect op opening scholen

Rapport: [Effect van gelijk of opeenvolgend openen van lagere en middelbare scholen in Nederland](#)

IC-bezetting

Artikel: [Leefstijdsgestructureerd SEIR-model](#)

De impact van COVID-19 maatregelen op aantal contacten per persoon in Nederland

Data sociale contacten onderzoek 2007

Artikel: [Methode schattingen aantal contacten binnen en tussen leeftijdsgroepen](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Preprint: [The impact of physical distancing measures against COVID-19 transmission on contacts and mixing patterns in the Netherlands](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Onderzoek waarbij RIVM-modellereurs betrokken zijn

Artikel: [Serieel interval, de generatie tijd en de fractie asymptomatische transmissie COVID-19](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Preprint: [Serieel interval, de generatie tijd en de fractie asymptomatische transmissie COVID-19](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data beschikbaar](#)

Artikel: [Dynamiek van COVID-19 bij interventies](#)

- [Code beschikbaar](#)
- [Data niet beschikbaar \(niet van toepassing\)](#)

Feedback

Deel deze pagina

Facebook Twitter LinkedIn WhatsApp E-mail

Service

Contact
Inkoop
Abonneren nieuwsbrieven
Agenda
RSS feed

Over deze site

Cookies
Privacy
Sitemap
Toegankelijkheid
WOB-verzoeken bij het RIVM

Talen

English
Nederlands

Feedback



Dashboard coronavirus

Het dashboard coronavirus geeft informatie over de ontwikkeling van het coronavirus in Nederland. [Lees meer](#)

[Landelijk](#)[Veiligheidsregio's](#)[Gemeentes](#)[Over dit dashboard](#)

Cijferverantwoording

In dit dashboard staan verschillende cijfers die ons vertellen hoe het ervoor staat met beheersen van COVID-19. Op deze plek geven we meer toelichting over de wijze waarop de cijfers zijn samengesteld.

Intensive care



Cijfers over nieuwe intensive care opnames zijn beschikbaar gesteld als [open data](#) door Stichting NICE. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset. Met deze data wordt het gemiddelde berekend van de afgelopen drie dagen, dus exclusief vandaag. Door de waarden van elke dag (gisteren, eergisteren en de dag daarvoor) bijeen te tellen, te delen door drie en de uitkomst hiervan af te ronden naar één cijfer achter de komma komen we tot het gemiddelde.

De bezetting van IC-bedden wordt verkregen via [open data](#) van het LCPS. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset. Daarin staan zowel het aantal IC-bedden bezet door COVID-19 patiënten, als het aantal IC-bedden bezet door overige patiënten. Het percentage IC-bedden met COVID-19 patiënten wordt berekend door het aantal IC-bedden bezet met COVID-19 patiënten, te delen door het totaal aantal bezette IC-bedden. De bedbezetting cijfers van vóór 1 juni zijn niet beschikbaar omdat bepaalde kwaliteitscontroles niet hebben plaatsgevonden vóór deze datum. Daardoor kunnen deze gegevens onvolkomenheden bevatten en worden die niet door het LCPS gepubliceerd.

Ziekenhuizen



Nieuwe ziekenhuisopnames, exclusief intensive care opnames, worden beschikbaar gesteld als [open data](#) door Stichting NICE. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset. Met deze data wordt het gemiddelde berekend van de afgelopen drie dagen (gisteren, eergisteren en de dag daarvoor). Let op dat hierbij dus niet ziekenhuisopnames van de lopende dag (vandaag) worden meegenomen. Dit omdat die dag nog niet verstreken is en daardoor de registratie van vandaag nog zeer onvolledig zal zijn. Hoewel ziekenhuizen proberen om COVID-19 patiënten snel te registreren, is het aannemelijk dat de registratie achter loopt. Om deze reden zijn de aantallen van de afgelopen dagen meestal ook nog onvolledig. Deze gegevens worden op het dashboard daarom elke dag ververs.

Voorheen gebruikte het dashboard [open data](#) van het RIVM voor nieuwe ziekenhuisopnames op landelijk niveau. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset.

Deze dataset is gebaseerd op de Osiris database. Echter is hier sprake van aanzienlijke onderrapportage. Het bestand van NICE is completer, maar hanteert ook een ruimere definitie van ziekenhuisopname. De RIVM-dataset neemt alleen de patiënten mee die vanwege COVID-19 in het ziekenhuis liggen, terwijl NICE dat onderscheid niet maakt en dus ook ziekenhuisopnames van patiënten met COVID-19 die om een andere reden in het ziekenhuis zijn opgenomen, meeneemt.

NICE gegevens kunnen op dit moment nog niet vertaald worden naar gegevens op veiligheidsregio en gemeenteniveau. Voor deze niveaus wordt daarom nog gebruik gemaakt van gegevens uit Osiris. Er wordt aan gewerkt om ook op deze niveaus de data van Stichting NICE te kunnen tonen.

De bezetting van ziekenhuisbedden (exclusief IC-bedden) wordt als [open data](#) beschikbaar gesteld door het LCPS. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset. De bedbezetting cijfers van vóór 1 juni zijn niet beschikbaar omdat bepaalde kwaliteitscontroles niet hebben plaatsgevonden vóór deze datum. Daardoor kunnen deze gegevens onvolkomenheden bevatten en worden die niet door het LCPS gepubliceerd.

Positieve testen



Het aantal positief geteste mensen wordt dagelijks gepubliceerd als [open data](#) door het RIVM. Zie [hier](#) de beschrijving van deze dataset. Het gaat om het aantal positief geteste mensen die aan het RIVM gemeld zijn in de afgelopen 24 uur, tot 10.00 op de dag van publicatie van het cijfer. De datum die gebruikt wordt, is de datum van melding door de GGD bij het RIVM. Dat is dus niet hetzelfde als de datum waarop mensen zijn getest.

Artsen en laboratoria moeten besmettingen met infectieziekten melden bij de GGD. Er worden echter ook - steeds vaker - tests afgenomen door particuliere organisaties en door individuen. De uitslagen hiervan worden niet altijd bij de GGD gemeld of de melding telt niet mee omdat de test die gebruikt is niet voldoet aan de normen van het RIVM. Het (dagelijks) aantal besmettingen dat we op het dashboard weergeven geeft dus geen compleet beeld. Daar moet rekening mee gehouden worden bij het interpreteren van dit cijfer.

Het doorgeven van cijfers is deels mensenwerk. Het komt voor dat op het moment dat het RIVM de balans opmaakt over het laatste etmaal nog niet alle besmettingen goed zijn doorgegeven door de GGD'en. Ontbrekende meldingen worden dan later alsnog doorgegeven. Het ontbreken van meldingen of het vertraagd doorgeven van meldingen kan het dagelijkse beeld vertekenen. Het voortschrijdende gemiddelde filtert dit soort fluctuaties eruit en geeft daarom vaak een beter beeld.

Het RIVM kan ook met terugwerkende kracht correcties uitvoeren op eerder gepubliceerde cijfers. Deze correcties komen dan in het open databestand te staan en worden overgenomen door het dashboard. Het databestand registreert op niveau van veiligheidsregio en gemeente. Om tot landelijke gegevens te komen tellen we alle meldingen bij elkaar op. In het aanleverbestand wordt voor sommige meldingen de gemeente en/of veiligheidsregio niet vermeld, omdat die gegevens ontbreken. Die kunnen dan niet op dat niveau worden getoond, maar wel op landelijk niveau.

We berekenen op basis van de absolute aantallen het relatieve aantal positief geteste mensen naar rato van het aantal inwoners. Dit doen we door het aantal positief geteste mensen te delen door het aantal inwoners van Nederland. We geven dit weer als het aantal positief geteste personen per 100.000 inwoners. Het aantal inwoners wordt gebaseerd op [deze CBS-indeling](#). De leeftijdsverdeling

wordt bepaald op basis van de landelijke cijfers, omdat in het gemeentelijke bestand geen leeftijden worden geregistreerd. Er kunnen daarom kleine verschillen ontstaan tussen de tabel zoals weergegeven in de 'wekelijks update epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland' op de website van het RIVM en zoals weergegeven op het dashboard.

De signaalwaarde voor het aantal positief geteste mensen bedraagt 7 op de 100.000 inwoners. Dit betekent dat vanaf deze waarde mogelijk het aantal besmettingen te hard oploopt om het virus in de hand te houden. Deze waarde wordt bijvoorbeeld ook in Duitsland gehanteerd. Een signaalwaarde functioneert als een 'alarmbel' om met urgentie naar de situatie te kijken.

Voor het berekenen van het percentage positief geteste mensen wordt alleen gekeken naar de tests die via de GGD plaatsvinden en waarvan de testuitslag bekend is. De gegevens over de GGD teststraten worden wekelijks door het RIVM aangeleverd bij het ministerie van VWS.

Reproductiegetal	▼
Verpleeghuizen	▼
Besmettelijke mensen	▼
Huisartsen	▼
Rioolwater	▼
“Waarde van” en “Verkregen”	▼
Open source data verwerking	▼

Corona Dashboard

- › Landelijk
- › Veiligheidsregio's
- › Gemeentes
- › Over dit dashboard
- › Veelgestelde vragen
- › Over de risiconiveaus
- › Cijferverantwoording
- › Meer informatie over het coronavirus

Laatst bijgewerkt

Het dashboard is op 20 november 2020 om 14:39 voor het laatst voorzien van nieuwe data.

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

► Onderwerpen Over RIVM Internationaal Publicaties

Zoeken

Home > Monitoring sterftcijfers Nederland

Monitoring sterftcijfers Nederland



Wijzigingsdatum: 19-11-2020 16:59

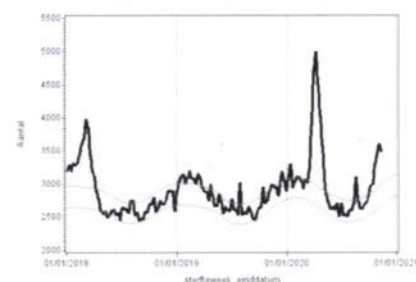
Sinds de griep-epidemie van 2009 houdt het RIVM wekelijks het aantal overleden mensen in de gaten met gegevens van het CBS. Het doel van het monitoren van sterftcijfers is om de impact van een epidemie of een incident in beeld brengen, in het verleden zijn er pieken in de totale sterfte te zien bij koude- en hittegolven en bij uitbraken van infectieziekten, zoals griep.

Stand van zaken

In de week van 5 tot en met 11 november 2020 was de totale sterfte in Nederland sterk verhoogd (sterfte binnen 2 weken gerapporteerd - rondom 97% gerapporteerd). In totaal zijn 3.500 sterfgevallen gemeld, gewoonlijk verwachten we in deze tijd van het jaar tussen de 2.678 en 3.001 sterfgevallen. De gemelde sterfte aan laboratoriumbevestigde COVID-19 was in diezelfde week 443. De sterfte was licht verhoogd in de leeftijdsgroep 55-64 jaar en sterk verhoogd in de leeftijdsgroepen 65-74 jaar en 75 jaar en ouder. De sterfte was verhoogd in alle gecombineerde regio's, behalve in de gecombineerde regio Groningen/Friesland/Drenthe.

Overige trends

Van 5 tot en met 17 augustus was er een hittegolf in Nederland. Op dit moment bevindt Nederland zich in een tweede golf van de COVID-19 epidemie.



Figuur. Sterfte in Nederland binnen 2 weken gerapporteerd (alle leeftijden en regio's gezamenlijk).

De verklaring van de verschillende lijnen in de grafiek is als volgt:

- Zwarte lijn: sterfte tot en met 11 november 2020, die gemeld is binnen twee weken.
- Sterfte verlaagd: de sterfte bevindt zich onder de onderste grijze lijn.
- Sterfte verhoogd: de sterfte bevindt zich boven de bovenste grijze lijn.

De sterfgevallen worden door de gemeenten aan het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) doorgegeven. Binnen 2 weken zijn circa 97% van alle sterfgevallen bekend bij het CBS. De reden van sterfte is ten tijde van deze wekelijkse rapportage nog niet bekend.

Terugblik

In de winter van 2019/2020 was de influenza-epidemie kort en mild (week 5 tot en met 7 2020). De oversterfte was in deze periode met 404 veel lager dan de gemiddelde oversterfte in de afgelopen 5 griep-epidemieën (6.443). Een korte opleving van de griep-epidemie in week 10 en 11 2020 overlapt met de eerste 2 weken van de COVID-19 epidemie. De oversterfte in week 10 tot en met 19 van de COVID-19 epidemie was 9.768, waarvan 213 in de eerste 2 weken.

In de winter van (2018/2019) duurde de griep-epidemie 14 weken (week 50 2018 tot en met 11 2019) en was de sterfte significant verhoogd in 5 afzonderlijke weken (week 3, 4, 7, 11, 12 2019). Tijdens de griep-epidemie werd de totale oversterfte geschat op 2.894 (3.124 voor de gehele winterperiode van week 40 tot en met 20). Dit is ongeveer de helft van de gemiddelde oversterfte in de afgelopen 5 epidemieën en betrof voornamelijk mensen van 75 jaar en ouder.

In de winter van (2017/2018) was de sterfte 15 weken lang verhoogd (week 51 2017 t/m 14 2018). De verhoogde sterfte viel samen met de griep-epidemie die plaatsvond van week 50 2017 tot en met week 15 2018. De oversterfte tijdens de 18 weken griep-epidemie werd geschat op 9.444 (8.885 voor de gehele winterperiode van week 40 t/m 20). Hiermee was de oversterfte het hoogst ooit gemeten sinds het begin van de monitoring in 2009. De oversterfte betrof voornamelijk mensen van 75 jaar en ouder, maar er waren ook enkele weken waarin de sterfte verhoogd was in mensen tussen de 55-64 jaar en 65-74 jaar.

In de winter van (2016/2017) was de sterfte 12 weken lang verhoogd (week 48 2016 t/m 10 2017). De verhoogde sterfte begon 2 weken nadat de griep-epidemie begon en duurde tot en met de laatste week van de epidemie (met uitzondering van week 52 2016). De oversterfte betrof voornamelijk de mensen van 75 jaar en ouder. Tijdens de 15 weken griep-epidemie werd de oversterfte geschat op 7.503 (8.890 voor de gehele winterperiode van week 40 t/m 20). Hiermee was de oversterfte relatief hoog. In de voorafgaande 5 jaar was de oversterfte alleen hoger in 2014/2015, toen de langste griep-epidemie heerste ooit gemeten in Nederland (oversterfte van 8.600 in 21 weken).

In de winter van (2015/2016) was de sterfte verhoogd van week 1 t/m 14 van 2016 (met uitzondering van week 7). De verhoogde sterfte viel samen met en duurde 3 weken langer dan de griep-epidemie (die plaatsvond van week 1 t/m 11). Tijdens de 11 weken griep-epidemie werd de oversterfte geschat op 3.900 sterfgevallen (6.085 voor de gehele winterperiode van week 40-20) en was daarmee gemiddeld vergeleken met de afgelopen 5 jaar. Dit betrof voornamelijk 75-plussers maar er waren enkele weken waarin de sterfte ook verhoogd was in 65-74 jarigen.

De winter ervoor (2014/2015) lag de piek van de totale sterfte in de week van 8 tot en met 14 januari 2015 en de piek was hoger dan de pieken in de afgelopen 5 jaar. Tijdens de gehele lange griep-epidemie van de afgelopen winter was de sterfte verhoogd. Er stierven ruim 65.000 mensen, dat is ruim 8.600 meer dan in deze 21 weken was verwacht (voornamelijk onder de 75-plussers). De oversterfte was hoger dan in de 4 eerdere influenza seizoenen.

In de winter van (2013/2014) was de sterfte niet verhoogd. Dit viel samen met een mild griepseizoen (een lage incidentie griep-achtig ziektebeeld en een korte griep-epidemie van 4 weken).

Andere informatiebronnen

- Centraal Bureau voor de Statistiek: Sterfte: geslacht en leeftijd (op 31 december), per week
- Centraal Bureau voor de Statistiek: Overledenen: doodsoorzaak, leeftijd en jaar overleden
- Centraal Bureau voor de Statistiek: Gezondheid en zorg in cijfers 2019
- Centraal Bureau voor de Statistiek: Force dalende sterfte in 2009
- Eurostat: monitoring of excess mortality for public health action (EuroHM2020)
- Abstract: Mortality Monitoring in the Netherlands
- Abstract: Syndromic surveillance with death data: Is crude mortality data suitable for real time surveillance? A pilot study in the Netherlands
- Rapport: Robine et al.: Report on excess mortality in Europe during summer 2003
- RIVM: Wekelijks stand van zaken griep



Afgelopen winter gemiddeld griepseizoen

De griep epidemie in de winter van 2014/2015 duurde 21 weken en was daarmee de langstduurende epide



Griepseizoen winter 2014/2015 zwaarder en langer dan voorgaande jaren

De griep epidemie in de winter van 2014/2015 duurde 21 weken en was daarmee de langstduurende epide



Monitoring sterftedijfers in Nederland

Sinds de griep pandemie van 2009 houdt het RIVM wekelijks het aantal sterfgevallen in de gaten met



Verbeterd inzicht in ziekte last van letsel door geweld

Als bij het berekenen van de ziekte last van letsel door geweld naast de sterfte ook de lichamelij



Langste griep epidemie sinds 1970 ten einde

Van 1 december 2014 tot en met 26 april 2015 was er een griep epidemie in Nederland.

[alles](#)

Deel deze pagina

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [WhatsApp](#) [E-mail](#)

Service

[Contact](#)
[Inkoop](#)
[Abonneren nieuwsbrieven](#)
[Agenda](#)
[RSS feed](#)
[Volg ons op Twitter](#)
[Volg ons op Facebook](#)
[Volg ons op LinkedIn](#)
[Volg ons op YouTube](#)
[Volg ons op Instagram](#)

Over deze site

[Cookies](#)
[Privacy](#)
[Sitemap](#)
[Toegankelijkheid](#)
[WOB-verzoeken bij het RIVM](#)
[Copyright](#)
[Archief](#)

Talen

[English](#)
[Nederlands](#)

[Feedback](#)

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

Onderwerpen Over RIVM Internationaal Publicaties

Zoeken

Home Nieuws Tweede golf COVID-19 neemt veel langzamer af dan de eerste

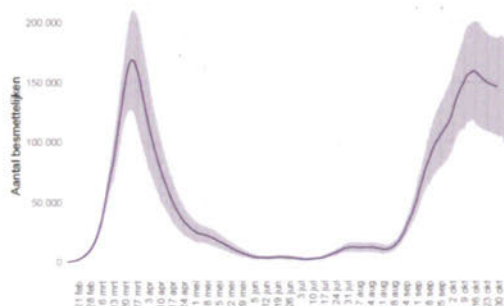
Tweede golf COVID-19 neemt veel langzamer af dan de eerste

Publicatiedatum 17-11-2020 14:30



Afgelopen week is het aantal nieuwe meldingen van COVID-19 voor de tweede week op rij gedaald ten opzichte van de week daarvoor. De huidige afname van meldingen en ziekenhuisopnames is in lijn met de berekeningen die het RIVM voorafgaand aan de maatregelen heeft gemaakt. In alle regio's is het aantal meldingen afgenomen. De daling in het aantal positief geteste personen, ziekenhuis- en IC-opnames van deze week is echter duidelijk minder groot dan de week daarvoor.

Het aantal mensen dat andere mensen kan besmetten met het coronavirus, SARS-CoV-2, is deze week geschat op bijna 118.000 personen (ondergrens 83.000 – 150.000 bovengrens). De daling van het aantal COVID-19 besmettelijke mensen in Nederland gaat in oktober en november veel langzamer dan tijdens de eerste golf in maart en april (Figuur 1). Dat is goed te zien in het verloop van aantal besmettelijke personen. Op 24 maart waren er 169.000 besmettelijke personen in Nederland. Dat aantal daalde in drie weken tijd met 43% naar 96.000 besmettelijke personen op 14 april. Op 15 oktober waren er 159.000 besmettelijke personen in Nederland. In de afgelopen drie weken is dat aantal met 25% gedaald, naar 118.000 besmettelijke personen op 5 november.



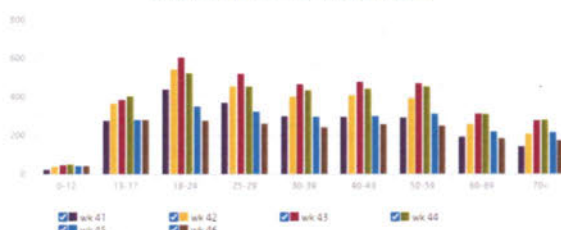
Figuur 1: Het geschatte aantal besmettelijke personen voor Nederland. Het figuur geeft het aantal besmettelijke personen op basis van het aantal ziekenhuisopnames gerapporteerd door stichting NICE, met de meest aannemelijke waarde (lijn) en het 95% betrouwbaarheidsinterval. Door de tijdsduur tussen eerste ziektedag en rapportagevertraging, kunnen we betrouwbare schattingen maken van het aantal besmettelijken langer dan 7 dagen geleden. Voor schattingen in de recentste 7 dagen is de betrouwbaarheid niet groot, en voor deze periode wordt de meest aannemelijke waarde weggelaten. [Lees hier meer over de berekeningen aantal besmettelijke personen.](#)

Aantal COVID-19 meldingen en verschillen tussen regio's

In de afgelopen week zijn 37.706 meldingen van nieuwe bewezen COVID-19* infecties ontvangen, dit zijn 5.915 (-14%) meldingen minder dan de week daarvoor. Deze daling is minder groot dan de week daarvoor, toen werd er een daling van 32% gerapporteerd. In alle leeftijdsgroepen is wederom een afname te zien (Figuur 2). Ook is de daling in alle regio's zichtbaar. In de regio's Kennemerland en Rotterdam-Rijnmond zien we deze week de grootste afname in het aantal nieuwe meldingen per 100.000 inwoners. Toch is het aantal mensen met een positieve testuitslag nog steeds zeer hoog: 20 van de 25 regio's zitten nog steeds in een ernstige fase van de COVID-19 epidemie, met meer dan 150 besmettingen per 100.000 inwoners. Geen van alle regio's zitten in een beheersbare fase met minder dan 50 besmettingen per 100.000 inwoners.

*COVID-19 is een meldingsplichtige ziekte en een positieve SARS-CoV-2 test moet bij over gemedeld worden bij de GGD. Daar moeten ook bijvoorbeeld commerciële aanbiederders zich aan houden. De inspectie houdt daar toezicht op. De overheid heeft uitgangspunten gepubliceerd voor testen op corona buiten de GGD-teststraten. De GGD'en maken bij het melden aan het RIVM geen onderscheid tussen meldingen van positieve gevallen van de eigen GGD-teststraten of van andere partijen. Dat zijn behalve commerciële teststraten ook bijvoorbeeld ziekenhuizen en huisartsen. Vanaf begin november 2020 tot nu toe wordt geschat dat ongeveer 1% van alle meldingen een positieve antigeentest betreft.

Figuur 1: Aantal meldingen per 100.000 inwoners, per leeftijdsgroep, van 5 oktober t/m 15 november 2020



GGD-teststraten en percentages positief

Van 9 tot en met 15 november zijn 226.094** personen getest in de GGD-teststraten, dit zijn er bijna 19.000 minder dan in de week ervoor. De uitslag is bekend van 226.083 personen, hiervan testten 31.219 mensen positief. Het percentage positief geteste personen is daarmee 13,8%. Dit is de laagste waarde ooit in de coronatijd.

GGD-teststraten en percentages positief

Van 9 tot en met 15 november zijn 226.094** personen getest in de GGD-teststraten, dit zijn er bijna 19.000 minder dan in de week ervoor. De uitslag is bekend van 226.083 personen, hiervan testten 31.219 mensen positief. Het percentage positief geteste personen is daarmee 13,8% en daalt deze week licht in vergelijking met de voorgaande week. Maar het percentage positief is nog steeds hoog en vergelijkbaar met begin oktober (week 41), toen was het percentage positief 13,6%.

De tijd tussen het maken van een afspraak en het ontvangen van de uitslag van een test in de GGD-teststraten is de laatste weken sterk verkort. Iemand die telefonisch via 0800-1202 of [online](#) een afspraak heeft gemaakt heeft nu in minder dan een dag tot maximaal 36 uur de uitslag van de coronatest.

**Bron: GGD GHOR

Verpleeghuizen

Het aantal nieuwe verpleeghuislocaties met tenminste één bewoner met bevestigde COVID-19 is de laatste weken afgenomen. In afgelopen week zijn er 156 nieuwe besmette verpleeghuislocaties bijgekomen, in de week daarvoor waren dit er nog 182.

Sterfte hoger dan verwacht, maar stijging neemt niet verder toe

Het CBS meldt in de week van 2 tot en met 8 november, dat de sterfte in vergelijking met een week eerder niet verder is toegenomen. De sterfte in deze week is net als in week 44, 700 overlijdens hoger dan verwacht.

Ook het RIVM houdt [sterftecijfers](#) wekelijks bij. In de meest recente data van het RIVM van 29 oktober tot en met 4 november is de sterfte, net als de week daarvoor, sterk verhoogd in de leeftijdsgroepen 65-74 jaar en 75 jaar en ouder. De sterfte was verhoogd in alle regio's.

De opkomende hogere sterfte valt samen met de tweede golf van de corona-epidemie in Nederland. Een aanzienlijk deel van de oversterfte is naar verwachting gerelateerd aan COVID-19. Welk deel dat is wordt later duidelijk in de doodsoorzakenregistratie.

Het reproductiegetal R

Het reproductiegetal van 30 oktober*** is met 0,89 (ondergrens: 0,86 en bovengrens: 0,91) nauwelijks veranderd ten opzichte van een week eerder. Het reproductiegetal van 0,89 betekent dat 100 mensen met COVID-19 samen 89 andere mensen besmetten met het virus. Hoe lager het reproductiegetal hoe beter.

***Schattingen van de R van langer dan 14 dagen gelden zijn betrouwbare. Als de R gebaseerd is op gegevens van minder dan 14 dagen gelden zijn de onzekerheden groter. Daarom gaan we altijd uit van de R van 14 dagen geleden.

Het virus verder afremmen? Verspreiding voorkomen? Houd je aan de basismaatregelen!

Het blijft belangrijk om je altijd te laten testen bij lichte klachten die kunnen passen bij COVID-19. Ook als je denkt dat het een gewone verkoudheid is. Om verdere verspreiding van het virus te voorkomen is het belangrijk dat iedereen zich aan de maatregelen en de basisregels houdt. Houd minimaal 1,5 meter afstand. Werk thuis. Blijf bij klachten thuis en laat je testen. Was regelmatig je handen, zeker als je thuiskomt. Nies en hoest in je elleboog.

Dagcijfers

Het RIVM publiceert wekelijks een overzicht van het aantal besmettingen, het aantal opnames in het ziekenhuis en op de IC en het aantal personen dat is overleden aan de gevolgen van COVID-19. Dagcijfers (in sommige media gecorrigeerd voor nagekomen wijzigingen, en in andere media niet) kunnen door namelingen soms sterk fluctueren en zijn daarom minder geschikt om het verloop van de epidemie te monitoren. Het RIVM publiceert elke dag open data. Deze open data is voor [iedereen toegankelijk](#). Deze informatie is ook dagelijks te vinden op het [coronadeskboard](#).

	Afgelopen week ¹	Voorgaande week ²
Meldingen van COVID-19		
Aantal nieuwe meldingen	37.706	43.621
Aantal meldingen ziekenhuisopnames op verpleegafdeling (bron: NICE)	1496	1520
Aantal meldingen ziekenhuisopnames op intensive care (bron: NICE)	224	275
Overleden	479	565
GGD testlocaties per kalenderweek³		
Totaal aantal afgenomen testen waarvan uitslag bekend is	226.083	244.019
Aantal positieve testen	31.219	35.492
Percentage positieve testen	13,8%	14,5%

Niet alle patiënten zijn in de afgelopen week opgenomen in het ziekenhuis of overleden gemeld.

¹GGD meldingen die aan het RIVM zijn gemeld tussen 10 november 10:01 en 17 november 10:00, zoals gepubliceerd op 17 november 2020 in de wekelijkse update van de epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland.

²GGD meldingen die aan het RIVM zijn gemeld tussen 3 november 10:01 en 10 november 10:00, zoals gepubliceerd op 10 november 2020 in de wekelijkse update van de epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland.

³Zoals gepubliceerd op 17 november 2020 in de wekelijkse update van de epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland. De aantallen van de voorgaande week en huidige week kunnen veranderen door nagekomen testuitslagen.

Deel deze pagina

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [WhatsApp](#) [E-mail](#)

Service

[Contact](#)
[Inkoop](#)
[Abonneren nieuwsbrieven](#)
[Agenda](#)
[RSS feed](#)
[Volg ons op Twitter](#)
[Volg ons op Facebook](#)
[Volg ons op LinkedIn](#)
[Volg ons op YouTube](#)
[Volg ons op Instagram](#)

Over deze site

[Cookies](#)
[Privacy](#)
[Sitemap](#)
[Toegankelijkheid](#)
[WOB-verzoeken bij het RIVM](#)
[Copyright](#)
[Archief](#)

Talen

[English](#)
[Nederlands](#)

[Feedback](#)

12.5 Onderliggende aandoeningen en/of zwangerschap bij overleden COVID-19 patiënten jonger dan 70 jaar vanaf 27 februari 2020

Tabel 21: Aantal overleden COVID-19 patiënten jonger dan 70 jaar met onderliggende aandoeningen en/of zwangerschap¹

	Overleden	%
Totaal gemeld	908	
Onderliggende aandoening en/of zwangerschap	609	67.1
Geen onderliggende aandoening	85	9.4
Niet vermeld	211	23.6

¹ Het werkelijke aantal overleden COVID-19 patiënten jonger dan 70 jaar is hoger dan het aantal overleden patiënten gemeld in de surveillance omdat er geen meldingsplicht voor overlijden aan COVID-19 geldt. De hier gepresenteerde sterftcijfers betreffen daarom een onderrapportage, en zijn weergegeven in grijs.

Tabel 22: Gerapporteerde onderliggende aandoeningen en/of zwangerschap van overleden COVID-19 patiënten jonger dan 70 jaar^{1,2}

	Overleden	%
Zwangerschap	0	0.0
Postpartum	0	0.0
Cardio-vasculaire aandoeningen en hypertensie	261	42.9
Diabetes	165	27.1
Leveraandoening	22	3.6
Chronische neurologische of neuromusculaire aandoeningen	93	15.3
Immuundeficiëntie	11	1.8
Nieraandoening	59	9.7
Chronische longaandoeningen	141	23.2
Maligniteit	102	16.7
Obesitas ³	43	7.1
Dementie/Alzheimer ³	39	6.4
Parkinson ³	6	1.0
Overig	146	24.0

¹ Het werkelijke aantal overleden COVID-19 patiënten jonger dan 70 jaar is hoger dan het aantal overleden patiënten gemeld in de surveillance omdat er geen meldingsplicht voor overlijden aan COVID-19 geldt. De hier gepresenteerde sterftcijfers betreffen daarom een onderrapportage, en zijn weergegeven in grijs.

² Per patiënt kunnen meerdere onderliggende aandoeningen gerapporteerd zijn. De percentages in Tabel 22 worden berekend vanuit het aantal overleden patiënten jonger dan 70 jaar voor wie tenminste één onderliggende aandoening is vermeld (Tabel 21).

³ Vanaf 11 april zijn deze onderliggende aandoeningen gestructureerd nagevraagd.