

Meerekenen met het RIVM – over de bewijskracht van een positieve COVID-19-PCR-test¹

Bij het huidige, relatief lage verspreidingsniveau van het coronavirus leidt grootschalig onderzoek al gauw tot meer foutpositieve dan correctpositieve resultaten.

1. Inleiding

Op dinsdag 11 augustus jl. maakte het RIVM bekend dat het aantal personen dat in week 32 positief testte voor SARS-CoV-2, het coronavirus, 4036 bedroeg. Dat was 1448 meer dan in week 31, toen 2588 personen positief testten. De week daarvoor bedroeg het aantal positief geteste personen 1329.² Bij een vrijwel gelijk totaal aantal afgenomen testen van ruwweg 100 000 per week wijzen deze cijfers op een toename van de verspreiding van het virus onder de Nederlandse bevolking. Nu het aantal ziekenhuisopnames, het aantal op de IC opgenomen patiënten en het aantal aan COVID-19 overleden patiënten na de eerste piek sterk is teruggelopen is het aantal positief geteste personen een van de belangrijkste feitelijke gegevens waarop beleid kan worden gebaseerd en waaraan het effect van de versoepeling van de coronamaatregelen kan worden afgemeten. Maar wat betekent een positieve of negatieve testuitslag voor het individu? Het antwoord van het RIVM is op dat punt eenvoudig: wie positief test wordt aangeduid als COVID-19 besmet, wie negatief test heeft het virus niet.³ In een ideale wereld zou dat ook zo zijn. In werkelijkheid is geen enkele diagnostische laboratoriumtest perfect. Ook bij de COVID-19-PCR-test worden niet alleen gevallen gemist, wat leidt tot foutnegatieve resultaten, er worden ook personen ten onrechte positief getest, wat neerkomt op foutpositieve resultaten.⁴ Hoe kleiner beide categorieën fouten zijn, hoe beter de voorspellende waarde van de testuitslag. De vraag waar het hier om gaat is hoe onderscheidend de gebruikte test is voor, in dit geval, het coronavirus. Met andere woorden in welke mate is de testuitslag diagnostisch voor besmetting met dit virus.

En juist die vraag is tot nu toe in de op het grote publiek gerichte informatie van het RIVM onbeantwoord gebleven.⁵ Sterker nog, de mogelijkheid dat een testuitslag onjuist zou kunnen zijn wordt in het geheel niet genoemd.

2. Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

Wat is er bekend over de diagnostische waarde van de meest gebruikte RT-PCR-COVID-19-test? Welnu, daar bestaat nog geen duidelijkheid over. Als we de validiteit of diagnostische waarde van een test willen bepalen moeten we twee dingen weten: (1) wat is de sensitiviteit van de test, met andere woorden welk percentage besmette personen test positief, en (2) wat is de specificiteit van de test, oftewel welk percentage niet-besmette personen test negatief?

Watson, Whiting & Brush (mei 2020) wijzen er in de gezaghebbende *British Medical Journal* (BMJ) op dat er nog veel validatieonderzoek moet worden gedaan naar de diagnostische waarde van de verschillende PCR-COVID-19-tests.⁶ Op basis van de hun bekende studies gaan zij bij hun berekening van de diagnostische waarde uit van een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 95%. Dit betekent dat van 100 besmette personen er 70 positief testen. De overige 30 personen in deze groep worden gemist en testen (fout)negatief. Bij 100 niet-besmette personen zullen er 95 een negatieve uitslag geven; 5 personen in deze groep testen (fout)positief. Dat geeft het volgende beeld:

* Dr. A.P.A. Broeders is (emeritus) hoogleraar criminalistiek aan de Universiteit Leiden en de Universiteit Maastricht en was van 2002 tot 2007 Chief Scientist bij het NFI. Hij is ook redacteur van dit tijdschrift.

** Dr. A.D. Kloosterman is (emeritus) hoogleraar Forensische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam en was tot 2018 Principal Scientist bij het NFI. Hij is ook redacteur van dit tijdschrift.

1. De auteurs danken mr. D.J.C. Aben, mr. G.C. Haverkate en prof. dr. H.L.G.J. Merckelbach voor hun waardevolle bijdrage aan deze tekst. Voor eventuele fouten zijn slechts de auteurs verantwoordelijk.

2. Bron van deze cijfers: www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/actueel.

3. Meer informatie over de techniek van de COVID-19-PCR-test is te vinden op www.lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19 en op www.roche.nl/nl/covid-19/zo-werkt-een-covid-19-test.html. In het kort, de test waarmee de aanwezigheid van het COVID-19-virus in monstermateriaal (de keel- en neusuitstrijkjes) wordt aangetoond maakt gebruik van DNA-vermeerdering met behulp van de *Polymerase Chain Reaction* (PCR). SARS-CoV-2 is een zogenaamd RNA-virus. Voordat het voor COVID-19-specifieke RNA kan worden gedetecteerd, wordt het virus-RNA in het laboratorium met een speciaal enzym eerst omgezet in DNA en daarna vermeerderd. De COVID-19-specifieke PCR-producten worden *real time* kwantitatief gemeten. De geautomatiseerde data-analyse aan het eind van het proces is een belangrijke schakel om het positieve of negatieve testresultaat betrouwbaar te kunnen rapporteren.

4. Foutnegatieve resultaten kunnen onder meer het gevolg zijn van slechte monsternamen, de aanwezigheid van weinig virus in het monster of afbraak van het virus-RNA tijdens de verzending (zie *Centers for Disease Control and Prevention* op www.cdc.gov/sars/guidance/f-lab/assays.html). Foutpositieve testuitslagen kunnen het gevolg zijn van contaminatie van een monster met eerder vermeerderde virus-specifieke DNA-fragmenten. Ook kan tussen het afgenomen patiëntmateriaal bij de bemonstering en de verwerking in het laboratorium kruiscontaminatie optreden. Een andere bekende oorzaak van foutpositieve resultaten is een ontoereikende validatie van de testreagentia door de fabrikant of het testlaboratorium (*US Food and Drug Administration* op <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/false-positive-results-bd-sars-cov-2-reagents-bd-max-system-letter-clinical-laboratory-staff-and>).

5. Ook op <http://coronadashboard.rijksoverheid.nl/> is die informatie niet te vinden.

6. J. Watson, P.F. Whiting & J.E. Brush, 'Interpreting a covid-19 test result', *BMJ* 2020;369:m1808.

	positieve test	negatieve test	N	
besmet	70 correct-positief	30 fout-negatief	100	sensitiviteit: 70%
niet-besmet	5 fout-positief	95 correct-negatief	100	specificiteit: 95%

Tabel 1: Aantallen positieve en negatieve resultaten bij toepassing van een diagnostische test met een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 95% op 100 besmette en 100 niet-besmette personen.

We kunnen nu de diagnostische waarde van het COVID-19-PCR-testsysteem berekenen. Die is $(70/5) = 14$ voor een positieve testuitslag en $(95/30) = 3,17$ voor een negatief testresultaat.

Een positief resultaat is dus 14 maal waarschijnlijker als een persoon besmet is dan wanneer dat niet zo is; voor een negatieve testuitslag geldt dat die $(95/30) = 3,17$ maal waarschijnlijker is als iemand niet besmet is dan wanneer dat wel het geval is.

De test lijkt dus niet zo goed in het herkennen van besmette personen als in het uitsluiten van niet-besmette personen. Immers, van de 100 coronapatiënten testen er 30 ten onrechte negatief, maar van de 100 niet-besmette personen testen er slechts 5 ten onrechte positief. De auteurs verbinden hieraan het begrijpelijke advies om vooral bij personen met ernstige corona-gerelateerde symptomen een negatief testresultaat te wantrouwen en de test te herhalen. Ze wijzen erop dat een negatieve testuitslag voor een persoon met ernstige corona-gerelateerde symptomen in maar liefst 74% van de gevallen foutnegatief zal zijn. Datzelfde advies wordt gegeven door Zitek (2020), die uitdrukkelijk waarschuwt voor de beperkte waarde van testen die onvoldoende gevalideerd zijn zodat de diagnostische waarde ervan niet duidelijk is.⁷

3. De a-priorikans of voorafkans

Hoe komen Watson et al. nu aan die 74%? Daarvoor moeten we eerst nog een aanname doen over de kans dat de geteste persoon besmet is *voordat* de test wordt afgenomen. Heeft die persoon ernstige corona-gerelateerde symptomen dan ligt het in de rede om uit te gaan van een grote voorafkans of a-priorikans dat de geteste persoon besmet is. Laten we, met Watson et al., aannemen dat die kans in een bepaalde casus 90% is. Nu hebben we alle informatie om met zogenaamde 'natuurlijke frequenties'⁸ uit te rekenen hoe groot de kans is dat als een persoon positief test diegene ook daadwerkelijk besmet is, en wel als volgt:

Getest 100			
besmet 90		niet-besmet 10	
positieve test	negatieve test	positieve test	negatieve test
63	27	0,5	9,5

Tabel 2: Coronatest met een testsensitiviteit van 70% en specificiteit van 95%, uitgevoerd bij 100 personen met ernstige symptomen. Voorafkans is 90%.⁹

We nemen het aantal correctpositieve uitslagen (63) en delen dat door het totaal aantal positieve testresultaten $(63/(63 + 0,5) = 99,8\%)$. De kans dat een positief resultaat daadwerkelijk positief is, is in dit geval dus bijna 100%. Maar hoe zit het met een negatief resultaat? We zien in de tabel dat de kans dat een negatief testresultaat daadwerkelijk negatief is maar 26% is: $(9,5/(9,5 + 27))$. De kans op een foutnegatief resultaat is in dit geval maar liefst $27/(27 + 9,5) = 74\%$, zoals Watson et al. melden. De kans op een correctnegatief resultaat, in de literatuur aangeduid als de negatieve predictiewaarde van de testuitslag, is met 26% erg laag. In net iets meer dan een kwart van de gevallen zal een negatieve uitslag dus correct voorspellen dat de persoon in kwestie niet besmet is. Het advies om een negatief testresultaat onder deze omstandigheden te wantrouwen lijkt dus verstandig omdat daarmee wordt voorkomen dat personen die ten onrechte negatief testen anderen kunnen besmetten waardoor het virus zich verder kan verspreiden. Toch is dat niet het hele verhaal. Ook positieve testresultaten kunnen, zeker voor het individu, tot verkeerde conclusies leiden en ook dat kan zeer ongewenste gevolgen hebben. Stel dat we de door Watson et al. gehanteerde waarden toepassen op een groep mensen van wie niet 90% maar slechts 5% daadwerkelijk besmet is. Voor die groep geldt dat een positief resultaat in maar 42% van de gevallen correctpositief is. Meer dan de helft van de positief getesten is dan in feite niet besmet. De cijfers in Tabel 3 hieronder illustreren dit resultaat. Stel we toetsen 100 000 personen uit een populatie waarin de prevalentie van besmetting 5% bedraagt. Van de 5000 daadwerkelijk besmette personen zal 70% (correct)positief testen, dat zijn 3500 personen. Van de 95 000 niet-besmette personen zal slechts 5% foutpositief testen, maar dat zijn er wel 4750 en dus meer dan het aantal correctpositieven. Het percentage foutpositieve testuitslagen, of vals alarm, komt dan ook uit op $4750/(3500 + 4750) = 4750/8250 = 57,6\%$. Slechts 42,4% van de positief geteste personen is dus ook daadwerkelijk besmet. De voorspellende waarde, oftewel de positieve predictiewaarde van een positieve testuitslag is hier dus minder dan 50%.

7. T. Zitek, 'The Appropriate Use of Testing for COVID-19', *Western Journal of Emergency Medicine* 21, 470 no. 3.

8. S. Krauss & R. Hertwig (2000), 'Muss DNA-Evidenz schwer verständlich sein?', *Monatsschrift für Kriminologie und Strafrechtsreform*, 83(3), 155-162. Uit hun onderzoek blijkt dat kwantitatieve informatie die wordt aangeboden in de vorm van natuurlijke frequenties (zoals in: 25 van de 10.000) beter wordt begrepen dan wanneer dezelfde informatie wordt geformuleerd in de vorm van percentages, mathematische frequenties, kansen of kansverhoudingen (zoals in: 0,25% of een kans van 1 op 400).

9. Op www.bmj.com/content/369/bmj.m1808 is een COVID-19 testcalculator te vinden die voor iedere waarde van de parameters sensitiviteit, specificiteit en pre-test probability (voorafkans, a-priorikans of prevalentie) de daarvoor geldende positieve en negatieve predictiewaarden berekent.

Getest 100 000			
besmet 5000		niet-besmet 95 000	
positieve test	negatieve test	positieve test	negatieve test
3500	1500	4750	90 250

Tabel 3: Coronatest met een testsensitiviteit van 70% en specificiteit van 95%, uitgevoerd bij 100 000 personen met niet-specifieke klachten en een voorafkans van 5%.

Het getalsmatige effect op de accuratesse van de testuitslagen dat we hier zien, is terug te voeren op hetzelfde fenomeen als verantwoordelijk is voor de hoge foutnegatiefkans bij mensen met ernstige symptomen. In beide gevallen zijn we uitgegaan van een populatie met óf relatief weinig niet-besmetten (10%) óf relatief weinig besmetten (5%). Ook een goede diagnostische test zal dan relatief weinig negatieve respectievelijk positieve resultaten opleveren maar de meeste daarvan zijn in beide gevallen incorrect, hetzij foutnegatief, hetzij foutpositief. Als we zoeken naar iets dat weinig voorkomt, is de positieve predictiewaarde gering; zoeken we naar iets dat veel voorkomt, dan is juist de negatieve predictiewaarde gering.

Als we nog eens kijken naar de cijfers van het rekenvoorbeeld in Tabel 3, dan moeten we er ernstig rekening mee houden dat er ook bij de coronatest iedere week relatief veel mensen foutpositief testen. We weten dat het percentage positieve testresultaten tussen de 2% en 4% ligt en dat in weken 32 en 33 ruim 4000 van de bijna 100 000 afgenomen testen een positief resultaat opleverden. Wederom uitgaande van een test met een sensitiviteit van 70% kunnen we proberen terug te rekenen bij welke specificiteit van de test en prevalentie in de populatie we in de buurt zouden komen van deze testresultaten.

We komen aardig in de buurt van die 4000 positieve resultaten als we een a-priorikans van 2% (2 van de 100 personen zijn daadwerkelijk besmet) en een specificiteit van 97% hanteren, zoals te zien is in Tabel 4:

Getest 100 000			
besmet 2000		niet-besmet 98 000	
positieve test	negatieve test	positieve test	negatieve test
1400	600	2940	95 060

Tabel 4: Coronatest met sensitiviteit van 70% en specificiteit van 97%, uitgevoerd bij 100 000 personen. De positiefscore is (ruim) 4000 bij een voorafkans of prevalentie van 2% (2 van de 100).

Bij een prevalentie van 2% (20 van de 1000) zien we een totaal van (1400 + 2940 =) 4340 positieve testen, waarvan maar liefst 67,7% foutpositief is.¹⁰ De implicaties hiervan zijn schrikbarend. Het zou onder meer betekenen dat de GGD's in twee van de drie gevallen personen aan het *tracen* zijn die niet besmet zijn.¹¹

Er zijn ook andere scenario's mogelijk waarbij een test van 100 000 mensen een aantal positieve uitslagen oplevert in de ordegrootte van 4000. Stel dat we een test hebben die in feite een veel hogere sensitiviteit heeft dan waarvan Watson et al. uitgaan, bijvoorbeeld een testsysteem met een sensitiviteit en specificiteit die allebei 99% bedragen. Dat zou een positiefscore opleveren van circa 3000 bij een prevalentie van 2%:

Getest 100 000			
besmet 2000		niet-besmet 98 000	
positieve test	negatieve test	positieve test	negatieve test
1980	20	980	97 020

Tabel 5: Coronatest met sensitiviteit van 99% en specificiteit van 99%, uitgevoerd bij 100 000 personen. Bij een prevalentie van 2% is de positiefscore circa 3000, waarvan $980/(980 + 1980) = 33\%$ foutpositief.

10. $2940/(2940 + 1400) = 0.677$ of 67,7%. Zie voor een vergelijkbaar resultaat C. Heneghan, 'How many Covid diagnoses are false positives?' op www.spectator.co.uk/article/how-many-covid-diagnoses-are-false-positives- en 'Coronavirus: are false positive Covid-19 tests skewing infection rate figures?' op www.theweek.co.uk/107637/coronavirus-are-false-positive-tests-skewing-infection-rates; beide bezocht op 20 augustus 2020.

11. Naast PCR-testen die een indicatie geven van de aanwezigheid van het virus zijn er ook testen waarmee de aanwezigheid van antistoffen tegen het virus kan worden aangetoond bij personen die besmet zijn (geweest) met het virus. Ook daarvoor geldt dat bij een relatief geringe verspreiding van het virus het aantal foutpositieve testuitslagen het aantal correctpositieve al gauw zal overtreffen. Dat is zo mogelijk nog problematischer dan een foutpositief PCR-testresultaat omdat personen die geen antistoffen hebben bij een foutpositieve serumtest zullen denken dat ze al besmet zijn (geweest) en zichzelf dus niet zullen isoleren met alle gevolgen van dien.

Een sensitiviteit en specificiteit die beide 99% bedragen lijken echter onrealistische specificaties voor de huidige generatie COVID-19-tests.¹² Bovendien is ook dan nog 1 op de 3 positieve testuitslagen foutpositief en is het aantal personen dat positief test $(1980 + 980 = 2960)$ maar liefst 960 hoger dan het aantal van 2000 daadwerkelijk besmette personen.

4. Bewijskracht in het forensisch onderzoek

Gegeven het feit dat zowel positieve als negatieve testuitslagen onder bepaalde omstandigheden onjuist kunnen zijn, rijst de vraag hoe de testuitslag gerapporteerd moet worden, anders dan in de absolute termen waarin dat nu gebeurt, waarbij de mogelijkheid van een foutpositief resultaat niet wordt genoemd. De vraag hoe een wetenschappelijk onderzoeksresultaat moet worden gerapporteerd aan belanghebbende niet-wetenschappers speelt met name ook in de forensische wetenschap. Een veelvoorkomend type forensisch onderzoek is dat naar de herkomst van een spoor. Daar is de laatste decennia als gevolg van de opkomst van de DNA-analyse een ontwikkeling op gang gekomen die ertoe heeft geleid dat niet langer een directe uitspraak wordt gedaan over de herkomst van een spoor maar een uitspraak over de bewijskracht van de onderzoeksbevindingen, bijvoorbeeld de waarneming dat het DNA-profiel van een biologisch spoor overeenkomt met het DNA-profiel van het referentiemateriaal van een verdachte. Tenzij het gaat om een eliminatie (het DNA-profiel van het spoor komt niet overeen met dat van een verdachte) wordt dus niet gerapporteerd hoe waarschijnlijk het is dat een bepaald (DNA-, handschrift-, vezel-, schoen- of ander) spoor van een bepaalde persoon of een bepaald object afkomstig is maar hoe waarschijnlijk de bevindingen van het vergelijkend onderzoek van spoor en referentiemateriaal zijn bij twee elkaar uitsluitende hypothesen: bijvoorbeeld hoe waarschijnlijk zijn de geconstateerde verschillen en overeenkomsten tussen het spoor en het vergelijkingsmateriaal als het spoor afkomstig is van de mogelijke bron versus hoe waarschijnlijk zijn deze zelfde bevindingen als het spoor afkomstig is van een willekeurige andere bron? De verhouding tussen die twee waarschijnlijkheden is een maat voor het gewicht van het bewijs, een maat die ons vertelt in hoeverre de test onzekerheid reduceert over de herkomst van het spoor.¹³

5. Het belang van de voorafkans

Net als bij een medische test is ook voor het spoor de waarschijnlijkheid dat het afkomstig is van de verdachte bron niet alleen afhankelijk van de validiteit of diagnostische waarde van de gebruikte onderzoeksmethode maar ook van de voorafkans, bijvoorbeeld het aantal personen, kledingstukken, of schoenen dat het spoor kan hebben veroorzaakt. De deskundige rapporteert slechts hoeveel waarschijnlijker de bevindingen van het vergelijkend onderzoek zijn gegeven de ene hypothese (bijvoorbeeld het schoenspoor van een schoen van maat 50 is afkomstig van de schoenzool van de verdachte, die inderdaad maat 50 heeft) dan bij een andere relevante hypothese (het spoor is afkomstig van de schoen van een willekeurige andere persoon uit de relevante populatie). Stel dat de deskundige weet dat schoenmaat 50 door 4% van de populatie wordt gedragen, dan bedraagt de diagnostische waarde of bewijskracht van dit bewijs 1 gedeeld door $4/100 = 25$. De vondst van een afdruk van een schoen van maat 50 is 25 keer waarschijnlijker wanneer de (schoen van de) verdachte die afdruk heeft achtergelaten dan wanneer het een willekeurige andere schoen is geweest. De deskundige rapporteert dus niet dat de schoen van de verdachte 'matcht' met het spoor of dat de testuitslag positief is maar dat het spoor afkomstig kan zijn van de schoen van de verdachte en de bewijskracht 25 bedraagt.¹⁴

Wanneer we dit model zouden toepassen op de hier besproken coronatest zou dit betekenen dat behalve de testuitslag ook de diagnostische waarde van de test wordt vermeld, zoals in het voorbeeld hierboven van Watson et al. Daar bedroeg de diagnostische waarde voor een positieve test $(70/5 =) 14$ en voor een negatieve testuitslag $(95/30 =) 3,17$.¹⁵

Daarnaast zou bij een grootschalig onderzoek als in de huidige fase van de coronaverspreiding in Nederland met een rekenvoorbeeld kunnen worden duidelijk gemaakt wat de positieve en negatieve predictiewaarde is van de testuitslag die geldt voor een realistische inschatting van de actuele prevalentie van het virus in de bevolking.

6. De afkapwaarde

Ook daarmee is het toetsproces overigens nog niet geheel transparant. We hebben gezien dat het aantal positieve en negatieve testuitslagen afhangt van de voorafkans en de diagnostische waarde. Aan die eerste grootte, de voorafkans of prevalentie, kunnen we – althans op korte termijn – niet veel doen. Waar we wel wat aan kunnen doen is de diagnostische waarde. Die is namelijk afhan-

12. Deze stelling vindt overigens niet overal steun. Zo claimt althans *Public Health Ontario* op haar website www.publichealthontario.ca/-/media/documents/lab/covid-19-lab-testing-faq.pdf?la=en een specificiteit en sensitiviteit 'close to 100%' voor haar PCR-test en voegt daaraan toe: 'In general, the positive predictive value of COVID-19 PCR assays is excellent, and approaches 100%'. Het *Ministry of Health* van Nieuw-Zeeland rapporteert daarentegen een specificiteit van 96% (www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-health-advice-general-public/assessment-and-testing-covid-19/covid-19-test-results-and-their-accuracy); beide sites bezocht op 20 augustus 2020.

13. In de forensische context wordt voor die maat, naast de term diagnostische waarde, veelal de Engelse term *likelihood ratio* (LR) gebruikt. De *likelihood ratio* is het quotiënt van de kans dat de onderzoeksbevindingen worden gevonden onder de aanname dat een bepaalde *person of interest* (bijvoorbeeld de verdachte) de bron is van het spoor en de kans dat de onderzoeksbevindingen zijn zoals ze zijn onder de aanname dat een ander dan deze persoon het spoor heeft achtergelaten. Stel dat een zeer onvolledig DNA-profiel kan worden bepaald van een biologisch spoor waarvan de frequentie of matchkans in de relevante populatie 1 op 100 is. Stel verder dat de verdachte blijkt te matchen. De *likelihood ratio* of diagnostische waarde van dit bewijs is dan 1 (de kans dat dit profiel wordt gevonden als de verdachte de bron is) gedeeld door $1/100$ (de kans dat dit profiel wordt gevonden als een willekeurig lid van de relevante populatie de bron is) en dat is $1 \text{ gedeeld door } 1/100 = 100$.

14. Zie bijvoorbeeld ENFSI (2015). *Guideline for Evaluative Reporting in Forensic Science – Strengthening the Evaluation of Forensic Results across Europe*, op www.enfsi.eu/wp-content/uploads/2016/09/m1_guideline.pdf of NFI (2017) *Vakbijlage – De reeks waarschijnlijkheidstermen van het NFI en het Bayesiaanse model voor interpretatie van bewijs*, versie 2.2, op www.forensischinstituut.nl/over-het-nfi/vakbijlagen-en-informatiebladen.

15. In het voorbeeld in Tabel 4 was de diagnostische waarde respectievelijk $(70/3 =) 23,3$ voor een positieve en $(97/30 =) 3,23$ voor een negatieve testuitslag. Voor de cijfers in Tabel 5 geldt een diagnostische waarde van $(99/1 =) 99$ voor zowel een positieve als een negatieve testuitslag.

kelijk van de afkapwaarde die wordt gehanteerd. Simpel gezegd, bij welk aantal virusdeeltjes dat we aantreffen in de bemonstering van keel en neus spreken we van een positieve test?

Bij de kwantitatieve PCR-analyse wordt de afkapwaarde bepaald aan de hand van de zogenaamde *PCR cycle threshold*. De Ct-waarde geeft aan na hoeveel vermeerdere ringsslagen of PCR-cycli werd vastgesteld dat er genetisch materiaal van het COVID-virus aanwezig is. Hoe meer virus in het uitstrijkje, hoe kleiner het aantal PCR-cycli dat nodig is om het virus te detecteren. Zo duidt een Ct-waarde van 18 op vele duizenden malen meer virus dan een Ct-waarde van 35.¹⁶

Als we de drempel bij een relatief hoge virusconcentratie (d.w.z. bij een lage Ct-waarde) leggen, levert onze test relatief weinig positieve uitslagen en veel negatieve uitslagen op en is de kans op foutnegatieve uitslagen groot. Als we de drempel bij een lage virusconcentratie leggen (dus bij een hoge Ct-waarde), neemt het aantal positieve testen toe en het aantal missers of foutnegatieve testen af maar neemt ook het aantal foutpositieven weer toe. Sommigen pleiten voor het grootschalig gebruik van snelle, minder gevoelige testen met een hoge afkapwaarde zodat alleen personen met een relatief hoge *viral load* positief testen.¹⁷ De gedachte daarbij is dat het ook deze personen zijn die het grootste besmettingsgevaar voor hun omgeving opleveren. Zo zou in situaties waarin capaciteitsproblemen ontstaan bijvoorbeeld doordat grote aantallen asymptomatische personen zich melden voor de reguliere PCR-test, het gebruik van een minder sensitieve maar snellere toets gerechtvaardigd kunnen zijn.

7. Conclusie

Welke conclusie valt er uit het bovenstaande te trekken op het niveau van de individuele burger? Hoewel daar in de afgelopen maanden noch door het RIVM noch door de talloze virologen en epidemiologen in het publieke domein op is gewezen moeten we er ernstig rekening mee houden dat onder de huidige omstandigheden al gauw de helft van de duizenden personen die wekelijks positief testen in feite niet besmet zijn maar wel die boodschap krijgen.¹⁸ Een al dan niet verplichte quarantaine kan dan op zichzelf misschien medisch gezien geen kwaad en zal zelfs een zeker preventief effect hebben. Anderzijds rijst de vraag of het juist is de uitslag van een medische test te rapporteren zonder vermelding van de beperkingen van de test. Bovendien roept een en ander twijfel op over de zin van de *track-and-trace*-werkzaamheden van de GGD gegeven de vermoedelijk betrekkelijk geringe positieve predictiewaarde van de gebruikte test. Voor de beleidsmakers rijst dan nog de vraag of positief testende personen niet zou moeten worden geadviseerd een tweede test te ondergaan. Dit laatste geldt ook voor negatief testende personen met onmiskenbare aan het coronavirus gerelateerde klachten.

Het gevaar bestaat dat de hierboven beschreven bevindingen door anti-vaxxers en adepten van de viruswaarheid-doctrine worden opgevat als koren op hun molen. Dat is niet de strekking van deze bijdrage. Dat COVID-19 een serieuze bedreiging vormt van de volksgezondheid staat vast. Dat een overheid de bestrijding ervan tot haar taak rekent is al even voor de hand liggend. En wanneer we het scenario van testen met imperfecte middelen afzetten tegen het scenario van niet testen, dan levert wel testen altijd meer informatie en (echte) gevallen op tegenover niet testen. In dat laatste geval dreigt bovendien het risico van massale overbehandeling, met alle gevolgen van dien, zoals verstopte SEH's en IC's. De *bottom line* is dat testen, ook met een imperfecte test, winst betekent voor de volksgezondheid en wel zo'n grote winst dat alle foutpositieven erbij in het niet vallen.

16. <https://nl.wikipedia.org/wiki/COVID-19-diagnostiek>.

17. Zie 'Your Coronavirus Test Is Positive. Maybe It Shouldn't Be.' *New York Times*, 29 augustus 2020 op <https://www.nytimes.com/2020/08/29/health/coronavirus-testing.html>, waar wordt gesteld dat tests met een hoge Ct-waarde 'may detect not just live virus but also genetic fragments, leftovers from infection that pose no particular risk.'

18. Wel heeft de testcampagne zich – mede vanwege de beperkte testcapaciteit – primair gericht op personen met bepaalde corona-gerelateerde klachten. Toch is desondanks het aantal positieve testen medio augustus beperkt gebleven tot circa 4000.