

De onzekerheden na een bezoek aan de coronateststraat

Testtechniek coronavirus De laboratoria die testen of mensen zijn besmet met SARS-CoV-2, gaan verschillend te werk. Is dat erg?

- [Niki Korteweg](#)
[18 september 2020](#)
Leestijd 3 minuten

Een medewerker van een laboratorium in Leiden voert een pcr-test uit op aanwezigheid van het nieuwe coronavirus. Foto Bart Maat/ANP

De pcr-test is de meest betrouwbare test om het coronavirus aan te tonen, maar 100 procent zekerheid geeft een uitslag van de teststraat niet. Waarom?

1 Hoe werkt de pcr-test?

Uit cellen die met een wattenstaafje uit de neus en keel zijn geschraapt, halen onderzoekers in het lab het erfelijke materiaal (dna en rna). Bij iemand die geïnfecteerd is met SARS-CoV-2 zit daar ook genetisch materiaal van het virus bij. Een pcr (polymerase kettingreactie) pikt een karakteristiek stukje daarvan eruit en verdubbelt dat, voor elk virusdeeltje dat in het monster zit. Er worden ook fluorescerende moleculen ingebouwd, zodat een machine het materiaal kan detecteren. Daarna volgen meer verdubbelingsrondes, tot wel 50 keer, waardoor de hoeveelheid van dit stukje genetisch materiaal exponentieel groeit. Zo kun je zien óf het coronavirus aanwezig was, en inschatten hoeveel virusdeeltjes er in het begin in het reactievatje zaten.

2 Gebruiken alle teststraten dezelfde test?

Nee. Er zijn nu 42 labs die monsters verwerken, mailt Sander Bruggeling van het Landelijk Coördinatieteam Diagnostische Keten. In februari heeft het RIVM samen met het Erasmus MC in Rotterdam, het lab van de Duitse viroloog Christian Drosten, en met Public Health

England een pcr-test ontwikkeld. „Bij een nieuw virus is het belangrijk dat je je in het begin van een uitbraak niet baseert op de uitslag van één test”, zegt viroloog Chantal Reusken van het RIVM. „Je moet nog verkennen hoe een test uitpakt in de praktijk, bij verschillende mensen, met en zonder symptomen.” Daarom voerde het RIVM de eerste weken twee verschillende tests parallel uit: een op het E-gen (voor het envelopeiwit van het virus) en een op het RdRP-gen (rna-dependent rna polymerase).

Sinds half maart is er voldoende bekend om over te gaan op één test, de gevoeligste: de E-gen test. Bij opschalen kost het minder tijd als er maar op één gen wordt getest. Bovendien is een resultaat lastig te interpreteren als slechts één van de tests positief uitvalt, mailt Roel Nijhuis, microbioloog in het Meander Medisch Centrum in Amersfoort.

Het stuk van het E-gen dat deze test oppikt, zit ook in een paar andere SARS-achtige virussen. De test kan hierdoor ook SARS detecteren (dat in 2003 uitbrak) en een paar coronavirussen uit hoefijzerneusvleermuizen. Dat is geen probleem, want SARS is uitgeroeid in de mens, en hoefijzerneusvleermuizen komen in Noordwest-Europa niet voor.

In de loop van zes maanden hebben verschillende laboratoria hun werkwijze aangepast, schrijft Nijhuis. Sommige zijn overgestapt op een geautomatiseerd commercieel systeem, anderen testen een ander gen, of een andere combinatie van genen. Welk lab wat precies doet, weten Nijhuis en Reusken niet.

3 Is zo'n lappendeken een goed idee?

De variatie aan tests biedt voordeel wanneer bijvoorbeeld een leverancier van testmateriaal plotseling niet meer kan leveren. Alle tests van de deelnemende partijen zijn eerst beoordeeld door het RIVM. „We sturen tien monsters, vijf met SARS-CoV-2 in verschillende concentraties, drie met andere coronavirussen, en twee waar niets in zit. De labs weten niet wat waar in zit. Als hun uitslagen kloppen, is de test goed”, zegt Reusken.

De testprestaties zullen per lab wat variëren: de specificiteit (de kans dat je een niet-ziek iemand ook als niet-ziek detecteert) en de sensitiviteit (de kans dat je een ziek iemand als ziek detecteert). De E-gen test is gevoeliger dan de RdRP-gen test, maar wat minder specifiek: naar schatting 99 tot 99,5 procent. Tests op meerdere genen zijn iets specifiek. Door de variatie ligt die specificiteit landelijk minimaal op 99,5 procent, zegt Reusken.

4 Wat bepaalt hoeveel foute uitslagen een test geeft?

„De specificiteit hangt af van de test zelf en van de werkwijze van het lab”, zegt Jean-Luc Murk, arts-microbioloog in het Tilburgse Elisabeth-TweeStedenziekenhuis. Zijn lab gebruikt drie verschillende testen: een op het E-gen, een door een bedrijf gemaakte test op twee genen, en een commerciële sneltest. „Wij beoordelen elke test handmatig, en bij twijfel herhalen we een monster, maar dat gebeurt niet vaak.” Deze stap vindt niet bij alle labs plaats. „Als je het helemaal automatiseert loop je het risico dat je meer fout-positieve uitslagen krijgt.”

De sensitiviteit hangt af van veel aspecten: is een monster goed afgenomen, hoe lang en hoe ziek is iemand en hoeveel virus maakt hij? „Wij zagen in het ziekenhuis soms patiënten die geen virus in neus of keel hadden, maar wel in ontlasting of dieper in de longen”, zegt Murk. „Daar komt dan aanvankelijk een fout-negatieve diagnose uit. Bij patiënten in het ziekenhuis zoek je dat beter uit. Die interpretatieslag heb je in de teststraat niet.”

Als een ziekte heel weinig voorkomt, ligt dit percentage relatief hoog

Hoe hoog de sensitiviteit is in de teststraten is niet goed bekend. Voor mensen met milde klachten zou die gemiddeld rond de 79 procent kunnen liggen, blijkt uit [onderzoek door Murk, Reusken en collega's](#) dat eind augustus op een preprintservers verscheen. Op zijn best, als mensen zich rond de dag dat de klachten beginnen laten testen, is hij 85 procent volgens het RIVM. Dat betekent dat rond 15 procent een fout-negatieve testuitslag zou kunnen krijgen.

Een lab met een zelf ontwikkelde test kan de sensitiviteit en specificiteit wat sturen, zegt Murk. „Wij doen bijvoorbeeld 50 verdubbelingsrondes, zodat we ook de heel zwak-positieven oppikken. Maar je kunt er ook voor kiezen om te stoppen bij 35 cycli. Dan heb je minder risico op fout-positieven, maar zal de test ook minder gevoelig zijn, en dus meer fout-negatieve uitslagen krijgen.”

Met een statistische berekening valt het aantal mogelijk fout-positieve uitslagen theoretisch te bepalen. Als een ziekte heel weinig voorkomt, ligt dit percentage [relatief hoog](#), zeker bij gebruik van een minder specifieke test.

Bij een toenemend aantal besmettingen, zoals nu, wordt het aandeel fout-positieven snel kleiner. „Het specificiteitsprobleem is beperkt”, zegt Murk. „Het is ook niet erg als een klein deel van de uitslagen niet klopt. Als je maar de meest besmettelijke mensen eruit kunt halen.”