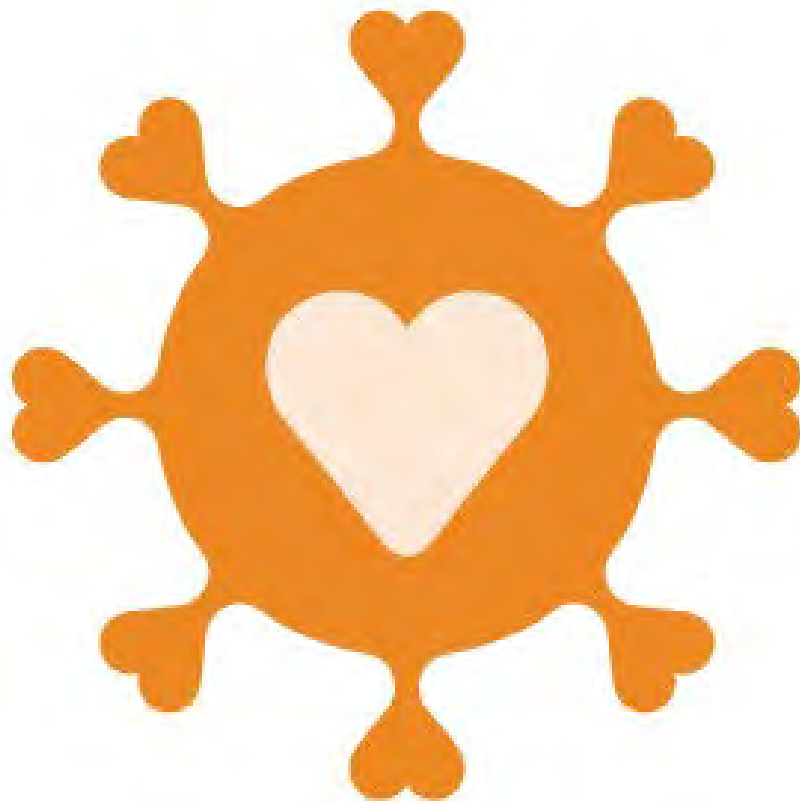


Infectieverloop

PCR, beleidsdoelen en CoronaMelder-app



dr. Kris Denhaerynck
ir. Marijn Scholtens

Introductie

Sinds begin 2020 hebben vrijwel alle landen in de wereld gereageerd op een afgekondigde uitbraak van het coronavirus SARS-CoV-2. De meeste landen hebben vervolgens besloten om verregaande vrijheidsbeperkende maatregelen in te voeren, met het doel om de verspreiding van het virus tegen te gaan en het aantal infecties te beperken. Hierdoor zou de druk op de ziekenhuizen en het aantal sterfgevallen kunnen afnemen. De maatregelen hielden onder andere een lockdown in en het verplichte afstand houden tussen mensen. Deze maatregelen zouden tijdelijk van aard zijn. Nadat de zogenoemde 'eerste golf' in maart en april 2020 voorbij was, bleven de maatregelen echter overeind. Daar waar het beperken van het aantal infecties eerder het belangrijkste doel was, verschoof het doel echter met de tijd naar het 'onder controle houden' van het coronavirus. Ondanks relatief lage infectiecijfers in de zomer van 2020 werden we geacht te wachten met het hervatten van het gewone leven, totdat er een vaccin beschikbaar kwam om 'het coronavirus te kunnen verslaan'. De meerderheid van de bevolking zou een vaccin moeten halen, om op die manier groepsimmunitet te kunnen bereiken tegen het coronavirus.

In de herfst van 2020 liep het aantal infecties weer op, waarna bijna alle landen opnieuw in een lockdown gingen en de maatregelen aangescherpt werden. Ondertussen omvatten die maatregelen ook een mondkapjesplicht in het openbaar vervoer en het vrijwillig gebruiken van de CoronaMelder-app. Met het gebruik van deze app konden mensen gewaarschuwd worden als ze met iemand in contact waren geweest die positief werd getest op het coronavirus. Aan het eind van 2020 kwamen vervolgens meerdere vaccins op de markt en ging de vaccinatiecampagne van start om de gehele bevolking te kunnen vaccineren in de loop van 2021. Als nou tenminste de meerderheid van de bevolking die twee prikken zou nemen (of één van Janssen), dan zou het virus verslagen kunnen worden. Na nog een lockdown in april 2021 had na de zomer van 2021 uiteindelijk een meerderheid van de Nederlandse bevolking hun volledige vaccinatie gehaald. In de meeste, omringende landen zoals Duitsland was dit eveneens het geval.

Het aantal infecties daalde in de loop van 2021. Echter, het was, behalve China, geen enkel land in de wereld gelukt om het virus volledig uit te bannen. Het intussen gemuteerde virus laaide dan ook weer op in de herfst van 2021 en de maatregelen werden in de meeste landen weer aangescherpt, nadat het er lang op leek dat alle maatregelen nog in 2021 allemaal hadden kunnen vervallen. Inmiddels was er ook een zogenaamd coronatoegangsbewijs (hierna: CTB) geïntroduceerd, waardoor je met een vaccinatie, test of bewijs van genezing alsnog toegang kon hebben tot bijvoorbeeld de horeca of recreatiemogelijkheden, en internationaal kon reizen. Ondanks een brede inzet van het CTB, zowel in Nederland als in het buitenland, is het aantal infecties in het najaar van 2021 alleen maar omhoog gegaan en was het hoger dan ooit in januari 2022. Daarna is het virus gemuteerd tot de omikronvariant, die echter relatief ongevaarlijk lijkt te zijn omdat ondanks de hoge infectieaantallen de druk op de ziekenhuizen stabiel laag blijft met een dalende trend.

Inmiddels lijkt er een consensus te zijn over het idee dat het virus niet meer zal verdwijnen en endemisch wordt, zoals influenza of andere relatief onschuldige verkoudheidsvirussen. Desondanks is in landen als Oostenrijk en Duitsland gesproken over het invoeren van een vaccinatieplicht voor alle volwassen burgers. Op dit moment ligt het nog open of zo'n vaccinatieplicht in het najaar van 2022 zal worden ingevoerd en actief worden gehandhaafd. Zelfs als deze vaccinatieplicht te laat komt om de zogenoemde omikrongolf tegen te gaan, zou daarmee mogelijk een ernstige ziektegolf in het najaar van 2022 kunnen worden voorkomen.

Bovenstaande is in vogelvlucht een overzicht van de geschiedenis van de COVID-19 pandemie, wat inmiddels een enorm complex dossier is geworden. In dit rapport willen wij ons vooral richten op het doel van het beleid rondom de omgang met het virus. Want wat was nou eigenlijk het doel? Wilden

we het virus 'verslaan' of willen we het virus slechts 'onder controle houden'? Moet het aantal infecties naar letterlijk nul of moet het slechts op een acceptabel laag niveau blijven? Zoals al bleek uit de geschiedenis, lijkt het erop dat er nooit echt een concreet doel is geweest, of is er niet duidelijk genoeg over gecommuniceerd. Ook duiden termen als 'verslaan' en 'onder controle houden' op verschillende doelen. Mogelijk is het doel, als er al één was, één of meerdere keren verschoven. Los van de vraag wat het doel precies was en welk doel dit zou moeten zijn, is het ook interessant om te kijken naar wat er überhaupt mogelijk was. Was het namelijk wel mogelijk om te proberen het virus te 'verslaan' in de zin van dat we naar letterlijk nul actieve infecties gaan? En in hoeverre is het realistisch om het virus 'onder controle' te houden? Wat gebeurt er als we daarvoor kiezen? En zijn deze doelen echt beter dan als we het virus gewoon rond zouden laten gaan onder de bevolking? Deze vragen willen we middels een diepe analyse proberen te beantwoorden.

We zullen hiervoor enkele relevante onderwerpen aanhalen en bespreken. Is bijvoorbeeld de PCR-test überhaupt een geschikt instrument om infecties mee vast te kunnen stellen? Vervolgens willen we wat theorie rondom de verspreiding van infectieziektes in z'n algemeenheid bespreken, en analyseren welke rol de CoronaMelder-app zou kunnen spelen om de verspreiding te beïnvloeden. Op basis van deze informatie willen we dan nog eens de situatie vanuit het perspectief van een crisismanager bekijken. We ronden het rapport af met een conclusie waarin de bovengestelde vragen worden beantwoord.

Definities: epidemie en pandemie

Een epidemie kan gedefinieerd worden als een besmettelijke ziekte die zich tijdelijk in verhoogde mate verspreidt, met een procentuele stijging van nieuwe infecties boven het normale, 'endemische niveau' van die ziekte. De concrete uitwerking van deze algemene definitie kan per land verschillen. Nederland en België hebben bijvoorbeeld elk hun eigen criteria om een griep als epidemie te beschouwen.^{1,2} In tegenstelling tot een epidemie, verwijst het begrip pandemie naar de geografische verspreiding van een infectieziekte. Oorspronkelijk werden pandemieën afgekondigd wanneer er ook epidemische aantallen doden en zieken vielen.³ De Wereldgezondheidsorganisatie heeft die voorwaarde vlak voor de Mexicaanse griep geschrapt, ten voordele van een definitie die vooral verspreiding van besmettelijke ziektes beklemtoont,⁴ technisch omschreven als "public health emergency of international concern". Dit soort noodtoestand die in 2007 met de publicatie van de "International Health Regulations"⁵ rechtsgeldigheid verkreeg in de lidstaten van de Wereldgezondheidsorganisatie,^{6,7} zet in die lidstaten een reeks overeengekomen procedures op gang die de overhand nemen op de lokale regelgeving.⁸ Een volgend verdrag is in onderhandeling en zou moeten klaar zijn in 2024.^{9,10} De term pandemie blijft voor bijvoorbeeld persmededelingen nog in voege.¹¹⁻¹³

PCR-Test

Wat is een goede meting?

Wetenschap bestaat in verschillende vormen. Er is het kwalitatieve aspect, waar belevingen van mensen onder de loep worden genomen, en er is de kwantitatieve invalshoek, die de werkelijkheid probeert te vatten in kwanta, door het verrichten van metingen. De kwaliteit van de meting is cruciaal voor de juiste kwantificatie van de realiteit. Kalibreren van meetinstrumenten vormt dus een belangrijk onderdeel van elk goed wetenschappelijk onderzoek.

Goede meetinstrumenten zijn betrouwbaar en valide. Betrouwbaar in de zin dat ze onder gelijkaardige omstandigheden telkens tot hetzelfde resultaat leiden. Valide in de zin dat het instrument meet wat het zou moeten meten en dat zonder systematische fouten. Een weegschaal die voor eenzelfde opgelegde massa elke keer een ander gewicht laat zien, is niet betrouwbaar. Een weegschaal die telkens 5 kilo aangeeft voor een last van 3 kilo is wel betrouwbaar, maar geeft geen valide resultaat. Een weegschaal die accuraat de temperatuur aangeeft maar niet weegt is eveneens niet valide.

Beide aspecten, betrouwbaarheid en validiteit van een instrument beïnvloeden de diagnostische waarde van een meting. In de gezondheidszorg is de diagnostische waarde belangrijk, omdat de diagnose van een aandoening zelden eenduidig uit een testresultaat kan worden afgeleid. Resultaten van diagnostische testen beslaan namelijk meestal een continu bereik. Ergens in dit bereik moet een drempelwaarde worden gevonden om ziekte van gezondheid te onderscheiden. Deze drempelwaarde op een te gevoelig niveau zetten zal leiden tot onnodige medische tussenkomsten; te ongevoelig zetten geeft dan weer gemiste diagnoses. Een optimale drempelwaarde is een aanvaardbaar niveau van juist- of vals-negatieve en juist- of vals-positieve bevindingen. Goede diagnostische testen geven weinig "gevallen" in zowel de vals-negatieve als vals-positieve categorie.

Schematisch kan het beoordelen van een drempelwaarde als volgt worden weergegeven:

		Werkelijkheid De aandoening is:		
		Aanwezig	Afwezig	
Het test- resultaat is:	Positief	Echt positief	Vals positief	Totaal aantal met positieve test
	Negatief	Vals negatief	Echt negatief	Totaal aantal met negatieve test
		Totaal aantal met aandoening	Totaal aantal zonder aandoening	

Tabel 1: Testresultaat versus ziekte

Twee parameters, af te leiden uit deze tabel, vatten de diagnostische waarde van een test samen: hoe gevoelig is een test afgesteld, en hoe specifiek is hij, waarbij specifiek betekent dat de test alleen reageert op de gezochte aandoening, en niet op één die er op lijkt. Een specifieke COVID-19 test kan dus het onderscheid maken met bijvoorbeeld de griep. Beide parameters kunnen als volgt berekend worden:

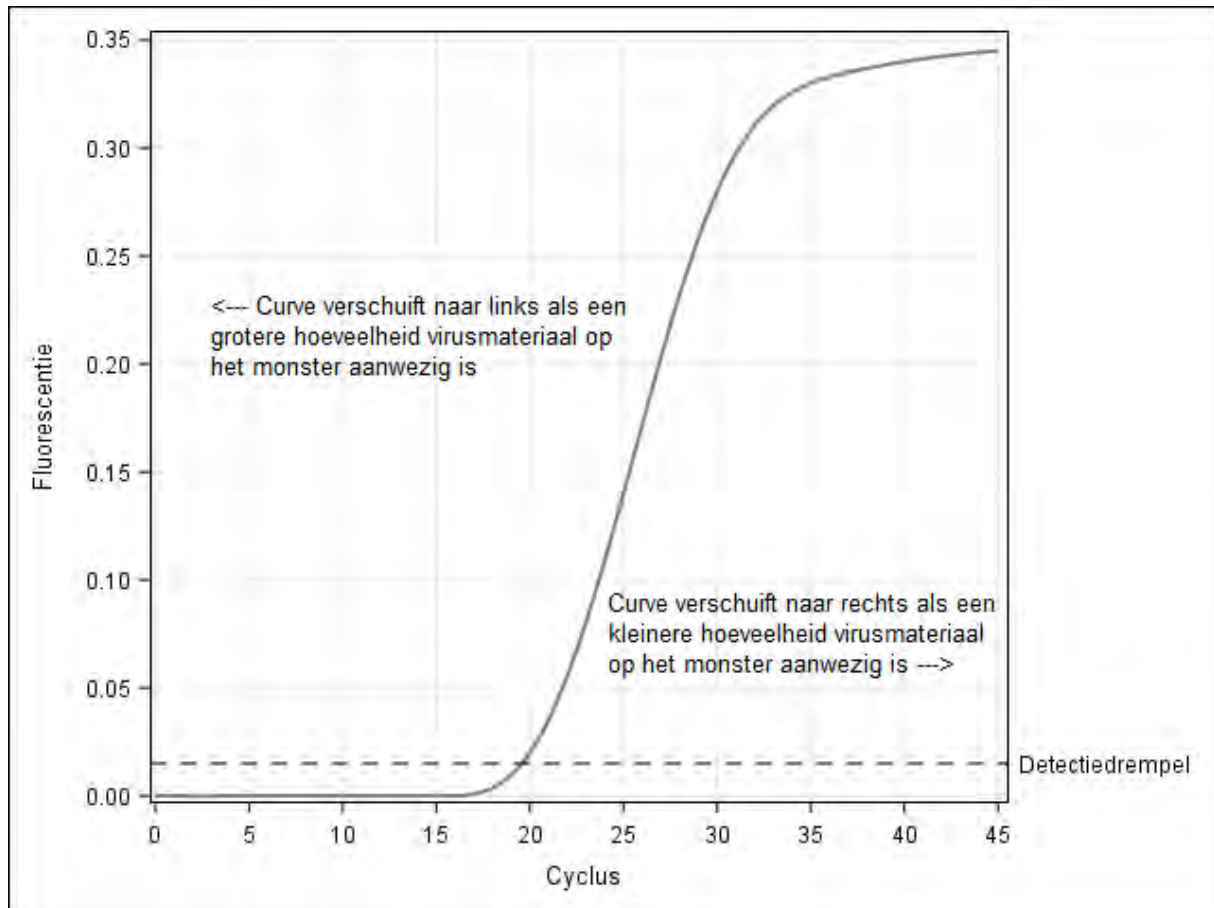
- 1) gevoeligheid of sensitiviteit = $\frac{\text{Echt positief}}{\text{Totaal aantal met aandoening}}$
- 2) specificiteit = $\frac{\text{Echt negatief}}{\text{Totaal aantal zonder aandoening}}$

De RT-qPCR-test

De belangrijkste test waarop overheden zich hebben gebaseerd om het verloop van de COVID-19-pandemie te beoordelen is de 'reverse transcription, quantitative polymerase chain reaction' (RT-qPCR) test. Binnen de familie van de 'Nucleic Acid Amplification Technology' is de PCR-test ontwikkeld om stukjes desoxyribonucleïnezuur (DNA) in het genoom aan te tonen. Het mechanisme dat de cel gebruikt om kopieën van zichzelf te maken, wordt in het laboratorium nagebootst op vooraf uitgekozen DNA-sequenties. Dat gebeurt door de dubbele DNA-helix via verhitting tot 93°C in twee enkele DNA-strengen te openen ('denaturatie'). Hierna wordt het startpunt van te vermenigvuldigen stukken met een synthetisch geconstrueerde unieke nucleotidesequenties ('primer') gemerkt ('annealed') aan een voor een primer specifieke temperatuur (55-65°C). Toegevoegd DNA polymerase-enzym herkent dit startpunt en maakt dan op een nog andere temperatuur (72°C) via een polymerasekettingreactie een nieuwe dubbelstreng ('extension').¹⁴ Dit proces van denaturatie, annealing en extensie kan verschillende keren herhaald worden. Bij iedere herhaling wordt het genoomstuk verdubbeld. Stel dat een staal van een patiënt drie van deze te detecteren genoomstukken van een DNA-streng bevat, dan kunnen theoretisch na 20 verdubbelingen 3×2^{20} keer (=3.145.728) kopieën van de fragmenten gemaakt worden (volgens de meetkundige rij 3-6-12-24-48-enzovoort). In de praktijk is de polymerase chain reactie niet volledig efficiënt en duurt het een 25-tal cycli om een dergelijke hoeveelheid DNA te bereiken.¹⁵ Het brouwsel van het aangroeiend aantal kopieën wordt het amplicon genoemd.

Een RT-qPCR verschilt van de standaard PCR-test omdat het amplicon niet enkel na een vooropgesteld aantal cycli wordt beoordeeld, maar gedurende het volledige amplificatieproces. Dat gebeurt door het proportioneel laten mee vermeerderen van fluorescente moleculen. Tijdens de annealingfase bindt, wat genoemd wordt een 'probe', zich aan een doelsequentie. De probe heeft een fluorescerend stuk die tijdens de extensiefase los komt te zitten en afgeknipt geraakt. Na iedere cyclus stijgt naast het amplicon van aangroeiende primers ook het aantal fluorescerende moleculen. De evolutie van de fluorescentie wordt in figuur 1 grafisch weergegeven. Afhankelijk van de beginhoeveelheid van een gezochte DNA-streng zal de S-vormige curve zich meer naar links of naar rechts begeven. Wanneer met een grotere hoeveelheid gestart is, zullen er namelijk minder initiële verdubbelingen nodig zijn om tot dezelfde hoeveelheid amplicon te komen (en zal de curve meer links liggen), dan met weinig

uitgangsmateriaal (waar de curve meer naar rechts zal neigen). De cyclus waarin de fluorescentie boven de detectiedrempel uitkomt, kwantificeert dus de mate van besmettelijkheid van de patiënt van wie het geteste monster komt. De indirecte detectie van het amplicon is een zwakte van de RT-qPCR, aangezien fluorescente markers die losgeknipt worden door allerlei aspecifieke processen zonder zich eerst te binden aan een doelsequentie, vals positieve resultaten kunnen opleveren.



Figuur 1: Amplificatiecurve van een kwantitatieve PCR-test

Voor het detecteren van coronavirussen, die uit een kapsel van (glyco-)proteïnen bestaan rond een kern van ribonucleïnezuur (RNA), is nog een voorbereidende stap vereist. Na verwijdering van het eiwitkapsel moet RNA eerst in DNA omgezet worden met behulp van een 'reverse transcriptase'-enzym, waarna de polymerasereactie het aldus verkregen DNA-fragment zoals in vorige paragraaf beschreven verder exponentieel kan vermeerderen in opeenvolgende cycli.

Net zoals een arts naar aanleiding van een vermoeden van ziekte een differentiaaldiagnostisch proces doorloopt dat niet alleen 1) aantoonst, maar ook 2) verifieert en 3) uitsluit, bevat een goed ontworpen (RT-q)PCR-test ten minste 3 primers waarbij de eerste aantoonst, de tweede bevestigt en de derde uitsluit. Idealiter komen de primers uit verschillende genen van het pathogeen. Het volgen van deze drie verschillende stappen voorkomt niet alleen onopgemerkte fouten in het amplicon, het testen op verschillende fragmenten van ver uit elkaar liggende delen van het RNA (inclusief genen noodzakelijk voor replicatie) zorgt er ook voor, dat aanwezigheid van louter inactieve virusbrokstukken niet tot een positieve test leidt.¹⁶

Hoe goed werkt de PCR-test?

Begin 2020 werd in allerijl (van 21 op 22 januari 2020, een loopje nemend met het normale peer-reviewproces), een protocol gepubliceerd dat als doel had het SARS-CoV-2-virus via RT-qPCR te kunnen

aantonen.¹⁷ Dit Corman-Drosten-protocol baseerde zich op het vrijgegeven coronagenoom,¹⁸ geëxtraheerd uit een staal van een patiënt uit Wuhan met symptomen van COVID-19.¹⁹

Het Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention had dit oorspronkelijke protocol verder uitgewerkt op basis van een kunstmatig gegenereerde RNA-streng, en als noodprotocol goedgekeurd verkregen.²⁰ De goedkeuring werd vanaf 1 januari 2022 niet meer aangevraagd,²¹ ten voordele van een verbeterd 'multiplex' protocol dat in juli 2020 werd toegelaten en onder andere SARS-CoV-2 gemakkelijker van griep onderscheidde.²² In een situatie van massaal testen wordt die differentiaaldiagnostische mogelijkheid echter niet gebruikt en wordt er slechts op één primer gezocht,²³ tenzij in specifieke situaties zoals op de NIVEL peilstations.⁹⁴ Ook commerciële aanbieders die sindsdien talloze PCR-kits op de markt brachten, zoeken doorgaans op slechts één 25-30 nucleotiden-lang stuk van het SARS-CoV-2 gen (E-, S-, N-, RdRp-gen, ...). Gebruik van te weinig primers was bij vroegere ziekte-uitbraken niet de standaard,⁹⁵ en is nadelig voor de specificiteit van de test.

Bij de ontwikkeling van de initiële testen zijn onzorgvuldigheden beschreven, gaande van het programmeren van de voorbeeldsequenties tegen de gangbare praktijk in, gebruik makende van incorrecte en variabele RNA-concentraties, met fouten in de annealingstemperaturen voor de primers, zodat die aspecifieke bindingen kunnen aangaan.¹⁶ Verder bevatten gebruikte primers ongespecificeerde nucleotiden en blijken ze te overlappen met andere microben of het eigen menselijk genoom,²⁴ en zijn RdRp-genprimers homoloog met andere coronavirussen.²⁵ Dergelijke misspecificaties maken het mogelijk dat er DNA-strengen die geen SARS-CoV-2 zijn toch positief testen, of met andere woorden de specificiteit van de test compromitteren.

Vergelijking met andere testen

Dat het oorspronkelijke CDC-protocol onvoldoende specificiteit had, werd duidelijk na vergelijking met een rigoureuze uitgevoerde 'nested' PCR-methode die, in plaats van de gebruikelijke 25-tal baseparen, een 398 baseparen lange SARS-CoV-2-specifieke streng dat enkel uit intracellulair virusmateriaal was geëxtraheerd (viri repliceren namelijk intracellulair) liet amplificeren. Nadien werd het amplicon met DNA-sequentiering nog eens getest om te verifiëren of wel het correcte genetische materiaal was vermeerderd. De 'nested' procedure is ontwikkeld omdat er fouten kunnen optreden in het proces van de PCR-amplificatie, bijvoorbeeld primers die aan verkeerde stukken van het DNA binden waardoor het amplicon bijgevolg niet uit de bedoelde sequenties bestaat, vooral een probleem bij hogere aantallen van cycli. In een eerste fase wordt bij dit procedé een langere streng geamplifieerd op een vast aantal cycli en in een tweede fase nogmaals een kleinere streng op het amplicon uit de eerste fase. Het tweede amplicon wordt gecontroleerd via gel-elektroforese en sequentiëring om foute amplificaties uit te sluiten. De tweede fase kan alleen een positief signaal geven als de amplificatie in de eerste fase is gelukt. Deze studie controleerde hiermee twee mogelijke problemen die de specificiteit van de PCR-test ook nadelig kunnen beïnvloeden, zijnde het gebruik van te korte primers en verkeerde reacties met onbedoelde sequenties. Op een totaal van 10 testen bleken er drie vals-positief (een specificiteit van 70%).²⁶

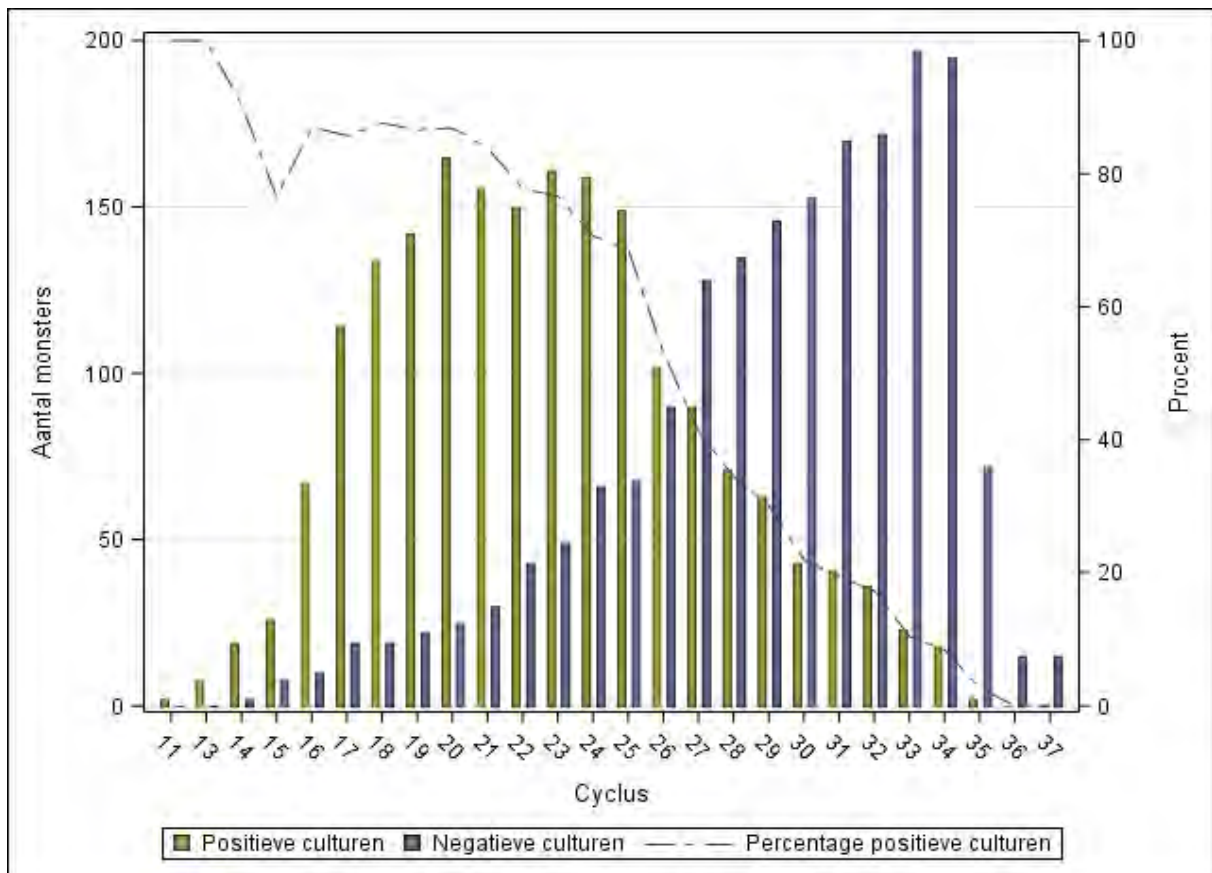
Dit resultaat contrasteert met een vergelijking van een 40-tal op de markt beschikbare PCR-testen die zijn gevalideerd aan een PCR-referentietest op virusisolaat afgesteld, waar doorgaans slechts één gen wordt vergeleken. Hier bleken de meeste sensitiviteiten tussen 92 en 100% en de specificiteiten tussen 95 en 100% te liggen.²⁷

De diagnostische waarde van de PCR-test in de kliniek

Een bijkomend probleem in het gebruik van PCR-testen voor klinische diagnosestelling is, dat aanwezigheid van intact of fragmentair SARS-CoV-2 RNA niet automatisch betekent dat iemand ook ziek of besmettelijk is. Besmettelijk is men nagenoeg alleen als men symptomen heeft, of in de presymptomatische periode.²⁸ Maar ook genezen personen kunnen nog lange tijd positief tekenen met de PCR-test.²⁹ Zelfs rondzwevend genetisch materiaal dat uit de omgeving op de slijmvliezen

terecht komt, kan ermee opgespoord worden.³⁰ Om ziekteverwekkend te zijn moet het virus nog wel intact zijn en minstens tot actieve intracellulaire replicatie in staat, een capaciteit die kan onderzocht worden door middel van een viruscultuur.³¹ Het al dan niet lukken van een viruscultuur geldt hier als gouden standaard om het diagnostische vermogen van PCR-protocollen aan te toetsen (een cultuur wijst op de mogelijkheid tot replicatie, dus overdraagbaarheid).³²

In september 2020 heeft een Franse onderzoeksgroep virusculturen van SARS-CoV-2 opgekweekt bij een steekproef van 3790 positieve RT-qPCR-testen.^{33,34} De bedoeling was om uit neus- en keeluitstrijkjes van patiënten de aanwezigheid van een E-genfragment te bevestigen. Replicatie van het virus op de kweekcellen werd beoordeeld met elektronenmicroscopie en met de PCR-test nog een tweede maal nagezien. Bij 1849 van de 3790 “positieve testen” (49%) bleek een virus kweken niet mogelijk, op zich al een indicatie dat de test niet erg nauwgezet werkt.



Figuur 2: Positieve en negatieve virusculturen per cyclus van PCR-test positiviteit

De groep publiceerde vervolgens een overzicht van hun cultuurresultaten en het aantal cycli waarbij de PCR-test positief werd. Met hun cijfers, die in figuur 2 grafisch zijn afgebeeld, kan de accuraatheid van de PCR-test ten opzichte van een beter te vertrouwen viruskweek goed in kaart gebracht worden. De cijfers maken het ons mogelijk om voor iedere cyclus een tabel op te stellen gelijkaardig aan tabel 1. De aldus berekende sensitiviteiten en specificiteiten zijn voor deze cycli opgesomd in tabel 2.

Cyclus	Cultuur gelukt		Cultuur mislukt		Sensitiviteit	Specificiteit
	Echt positief	Vals negatief	Vals positief	Echt negatief		
11	2	1939	0	1849	0,1%	100,0%
13	10	1931	0	1849	0,5%	100,0%
14	29	1912	2	1847	1,5%	99,9%
15	55	1886	10	1839	2,8%	99,5%

16	122	1819	20	1829	6,3%	98,9%
17	236	1705	39	1810	12,2%	97,9%
18	370	1571	58	1791	19,1%	96,9%
19	512	1429	80	1769	26,4%	95,7%
20	677	1264	105	1744	34,9%	94,3%
21	833	1108	135	1714	42,9%	92,7%
22	983	958	178	1671	50,6%	90,4%
23	1144	797	227	1622	58,9%	87,7%
24	1303	638	293	1556	67,1%	84,2%
25	1452	489	361	1488	74,8%	80,5%
26	1554	387	451	1398	80,1%	75,6%
27	1644	297	579	1270	84,7%	68,7%
28	1715	226	714	1135	88,4%	61,4%
29	1778	163	860	989	91,6%	53,5%
30	1821	120	1013	836	93,8%	45,2%
31	1862	79	1183	666	95,9%	36,0%
32	1898	43	1355	494	97,8%	26,7%
33	1921	20	1552	297	99,0%	16,1%
34	1939	2	1747	102	99,9%	5,5%
35	1941	0	1819	30	100,0%	1,6%
36	1941	0	1834	15	100,0%	0,8%
37	1941	0	1849	0	100,0%	0,0%

Tabel 2: RT-qPCR-uitslagen per cyclus vergeleken met viruscultuur als referentie en berekende diagnostische parameters.³³

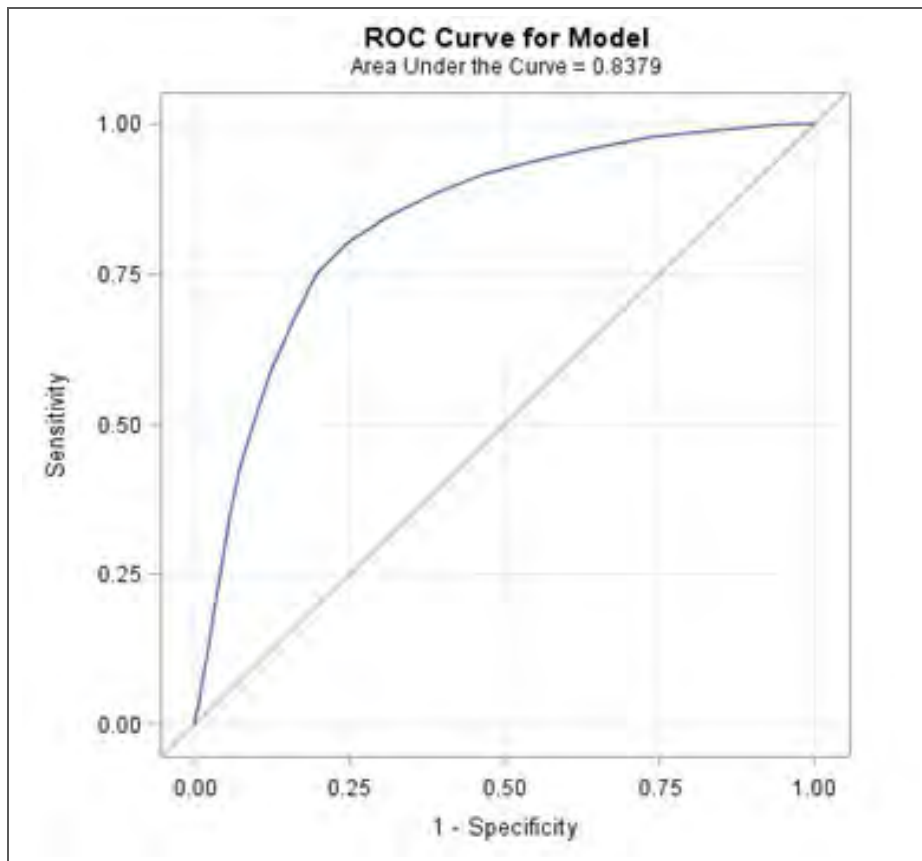
Een overzichtelijke methode om alle diagnostische waarden in eenzelfde oogopslag te beoordelen kan door middel van een grafiek, die onder de Engelstalige naam “Receiver Operating Characteristic” bekend staat, kortweg ROC. Dit soort presentatie is ontstaan in de jaren 1950 uit de noodzaak radarinstallaties zo af te stellen dat de radarontvanger optimaal opereerde.³⁵ In een dergelijke grafiek wordt de sensitiviteit uitgezet tegen 1 – de specificiteit (de specificiteit wordt omgekeerd om de curve aan de linkerkant te krijgen). De welving van de curve geeft aan hoe goed de test functioneert. De bedoeling is om een zo groot mogelijke oppervlakte onder de curve te krijgen. Een waardeloze test heeft een oppervlakte van 50% en valt dus samen met de diagonale lijn. Hoe verder weg van de diagonaal, hoe minder er vals-negatieven en vals-positieven voorkomen. Een perfecte test omvat de hele grafiek.

Onze test bereikt een oppervlakte van 84%, wat niet slecht is, maar ook niet geweldig (figuur 3). Daar waar de afstand tot de diagonaal het langste is, wordt deze als ideale drempelwaarde beschouwd. Daar bevindt zich dus de beste afweging tussen vals-negatieven en vals-positieven. In ons geval zou dat bij cyclus 25 of 26 zijn, daar waar zowel sensitiviteit als specificiteit rond de 75 tot 80% ligt.

Doorgaans amplificeren PCR-testen 35 tot 45 maal.¹⁴ Onze tabel laat zien dat vóór de drempelwaarde van 35 bijna alle levensvatbare culturen door PCR worden opgespoord. Echter, het aantal vals-positieven op dat niveau ligt op 94,5%. Waarden boven de gangbare drempel van 35 zijn zonder twijfel onvoldoende uitsluitend om een actieve infectie aan te tonen.³⁶

Met dit resultaat staat de Franse studie niet alleen. Ook andere onderzoeken vinden dat er vanaf 33-35,^{37,38} 30,^{39,40} of zelfs vanaf 24 cycli,⁴¹ geen virusculturen meer lukken en dus op een gebrek aan virusreproductie en -transmissiepotentieel wijzen. Het fenomeen van de falende virusculturen bij hoge drempelwaarden, en bijgevolg de irrelevantie van deze hoge drempels, is algemeen bekend.^{36,40,93} Toch wordt door de autoriteiten en zelfs in de wetenschappelijke literatuur aangenomen dat de PCR-test ook voor diagnostische toepassingen op dit drempelniveau een specificiteit van 95% of hoger bezit. Sommige laboratoriumvalidaties die niet met monsters uit de klinische praktijk werken, laten

dergelijke prestaties vermoeden,^{36,42-46} maar worden door dit soort klinisch gefundeerde verificaties tegengesproken.



Figuur 3: ROC-curve op basis van de sensitiviteiten en specificiteiten uit tabel 2

Er worden desondanks nog hogere amplificatiedrempels gebruikt of aangeraden. De Wereldgezondheidsorganisatie ondersteunt de 45 cycli uit het oorspronkelijke PCR-protocol,¹⁷ en heeft zelfs een protocol van het Parijse Pasteur-instituut op zijn website met 50 cycli.⁴⁷ Een voorstel om het aantal amplificaties te verlagen tot 28 cycli gold enkel voor ingeënten.⁴⁷ De New York Times berichtte dat de meeste laboratoria in de VS drempels van 40 cycli aanwendden,⁴⁸ in overeenstemming met aanbeveling vanuit het Centers for Disease Control en Prevention.²⁰ In het Verenigd Koninkrijk blijkt uit openbaar gemaakte documenten bij bevraagde instanties dat eveneens meestal 40 tot 45 cycli gedraaid worden.⁴⁹ De overheid aldaar verantwoordt dit door de bewering dat er bij >36 cycli nog virussen kunnen worden opgekweekt.⁵⁰ Eerder een zeldzaamheid waarschijnlijk, gegeven de hier geciteerde literatuur.

Hoe het met de cycluskwantificaties in Nederlandse en Belgische laboratoria zit, bestaat onduidelijkheid.⁵¹ Sommige laboratoria bleken bij navraag niet in staat informatie over de gebruikte drempelwaarde te verschaffen.⁴⁰ Eigen informatie, verkregen uit een Belgisch commercieel laboratorium, beschouwde resultaten boven de 32 (E-gen; Roche) of 28 (N-gen; Thermofisher) als zwak-positief. Niet vermeld is waar de bovengrens ligt, maar waarschijnlijk is dit het standaard eindpunt van 45.³⁶ Bij navraag in een lokaal ziekenhuis bleek de standaard om iemand als positief te beschouwen in ieder geval boven de 40 cycli te liggen (41 of 42 was wel al voorgekomen).

Vanuit officiële hoek wordt het belang van de drempelwaarden gerelativeerd, de redenering volgend dat er nogal wat variatie bestaat in testefficiëntie, afhankelijk van de concrete testvoorwaarden (verschillende testplatformen, variatie in afname van de stalen, ...). Eenzelfde patiënt zou op achtereenvolgende PCR-runs zelfs op andere cycli positief worden.⁴⁰ Dergelijke argumenten doen vooral vragen rijzen bij de betrouwbaarheid van het PCR-procedé.

Het argument dat in tijden van een pandemie er beter fouten worden gemaakt ten voordele van de sensitiviteit, houdt slechts ten dele steek omdat, eens de sensitiviteit op of dicht tegen zijn maximumwaarde van 100% zit, nog hogere drempelwaarden opzoeken enkel de specificiteit aantast zonder sensitiviteitswinst. Met andere woorden: de test scherp afstellen om vooral geen infecties te missen heeft meer nadelen dan voordelen.

Het is mogelijk dat de sensitiviteit in de Franse studie iets wordt overschat door een vertekening die bekend staat onder de naam 'incorporation bias'. Dit is wanneer de PCR-test zelf gebruikt wordt om de culturen te beoordelen, wat hier ten dele is gebeurd (naast microscopie). Dan nog is het duidelijk dat een beleid dat de sensitiviteit boven zijn maximumwaarde laat uitkomen nodeloos het aantal vals-positieve gevallen opdrijft. Vals-positieven zouden omlaag gehaald kunnen worden door het testen op meerdere sequenties. Het Franse onderzoek reflecteert echter een normale testpraktijk. Ook in Nederland en België wordt doorgaans slechts getest op één sequentie.

Het testen in de praktijk

In de klinische praktijk zijn de parameters sensitiviteit en specificiteit slechts beperkt bruikbaar, want die geven de kansen op een juiste test, gegeven de kennis over de echte ziekte, maar de ziekte-toestand is natuurlijk niet bekend. Het is voor iemand in de praktijk belangrijker te weten wat de kans is op een werkelijk positieve test bij een positieve testmelding, of de kans te kennen op een werkelijk negatieve test als het testresultaat negatief terugkeert. Dit is een iets andere invalshoek die, teruggrijpend naar de verklaring van de velden in tabel 1, als volgt kan worden berekend:

- 1) de positief voorspellende waarde (PVW) = $\text{Echt positief} / \text{Totaal aantal positieve testen}$
- 2) de negatief voorspellende waarde (NVW) = $\text{Echt negatief} / \text{Totaal aantal negatieve testen}$

Anders dan bij sensitiviteit en specificiteit, zijn de positief en negatief voorspellende waarden niet hoofdzakelijk testafhankelijk, ze zijn ook sterk afhankelijk van de prevalentie van een aandoening. De prevalentie is een belangrijke term in de epidemiologie en verwijst naar het procentueel voorkomen van de aandoening in een bepaalde populatie.

Stel, alle reizigers die van vakantie terugkomen moeten een SARS-CoV-2 PCR-test ondergaan. Nemen we aan dat te allen tijde 0,1% van de bevolking geïnfecteerd is, een aannemelijke prevalentie.^{42,52} Een ingevulde tabel voor een positieve test op 25 cycli zou er dan zo kunnen uitzien:

		Werkelijkheid		
		De aandoening is:		
		Aanwezig	Afwezig	
Het test- resultaat is:	Positief	Echt positief 80	Vals positief 24975	Totaal positief getest 25055
	Negatief	Vals negatief 20	Echt negatief 74925	Totaal negatief getest 74945
		Totaal infectie 100	Totaal zonder infectie 99900	10000

Tabel 3: Verwachte aantallen echt/vals positieven en echt/vals negatieven voor honderdduizend testen bij een sensitiviteit van 80%, een specificiteit van 75% (25 cycli-PCR) en een infectieprevalentie van 0,1%

In dit scenario is de positief voorspellende waarde (PVW) $80/24975 = 0,3\%$ en de negatief voorspellende waarde (NVW) zo goed als 100% ($=74925/74945$).

Wanneer we een hogere drempelwaarde gebruiken, zoals 35 cycli, dan krijgen we voor een tabel met dezelfde ziekteprevalentie een PVW van 0,1% en een NVW van 99,9%. Een PVW van 0,1% impliceert dat 1000 zouden mensen moeten getest worden om 1 echt positieve persoon te detecteren.

		Werkelijkheid De aandoening is:		
		Aanwezig	Afwezig	
Het test- resultaat is:	Positief	Echt positief 99	Vals positief 97902	Totaal positief getest 98001
	Negatief	Vals negatief 1	Echt negatief 1998	Totaal negatief getest 1999
		Totaal infectie 100	Totaal zonder infectie 99900	10000

Tabel 4: Verwachte aantallen echt/vals positieven en echt/vals negatieven voor honderdduizend testen bij een sensitiviteit van 99%, een specificiteit van 2% (35 cycli) en een infectieprevalentie van 0,1%

De situatie verandert volledig wanneer de prevalentie van de aandoening in een groep stijgt. Als in een dokterspraktijk enkel mensen worden getest die een klinisch beeld vertonen dat overeenkomt met een SARS-CoV-2 infectie en de arts stelt met een geoefend inschattingvermogen in ongeveer de helft van de keren de juiste diagnose (= een prevalentie van 50%), dan kan een tabel er ongeveer zo uitzien:

		Werkelijkheid De aandoening is:		
		Aanwezig	Afwezig	
Het test- resultaat is:	Positief	Echt positief 198	Vals positief 196	Totaal positief getest 394
	Negatief	Vals negatief 2	Echt negatief 4	Totaal negatief getest 6
		Totaal infectie 200	Totaal zonder infectie 200	400

Tabel 5: Verwachte aantallen echt/vals positieven en echt/vals negatieven voor honderdduizend testen bij een sensitiviteit van 99%, een specificiteit van 2% (35 cycli) en een infectieprevalentie van 50%

In een dergelijke situatie stijgt voor een drempelwaarde van 35 cycli de PVW ineens tot 50% en de NVW 67% (tabel 5). Het verlagen van de drempelcyclus tot het niveau van 25 zou beide parameters zelfs op respectievelijk 76% en 79% brengen (tabel 6). In plaats van eenmaal op de 1000, treft de test nu in minstens drie kwart van de keren doel.

		Werkelijkheid De aandoening is:		
		Aanwezig	Afwezig	
Het test- resultaat is:	Positief	Echt positief 160	Vals positief 50	Totaal positief getest 210
	Negatief	Vals negatief 40	Echt negatief 150	Totaal negatief getest 190
		Totaal infectie 200	Totaal zonder infectie 200	400

Tabel 6: Verwachte aantallen echt/vals positieven en echt/vals negatieven voor honderdduizend testen bij een sensitiviteit van 99%, een specificiteit van 2% (35 cycli) en een infectieprevalentie van 50%

Bovenstaande voorbeelden laten zien dat, samen met de voorafgaande evaluatie van een goed ontwikkelde klinische intuïtie, een matige PCR-test toch zijn nut kan bewijzen. Niet voor niets staat

daarom in de richtlijnen en handleidingen van PCR-kits om de testuitslagen alleen in combinatie met het klinische beeld te interpreteren.^{22,50}

Een overschat risico

Wat we in bovenstaande tabellen eigenlijk hebben gedemonstreerd is dat de waarde van een diagnostische test in de praktijk afhangt van de mate waarin een ziekte voorkomt. Of anders geformuleerd: iemand die deskundig genoeg is om op basis van klinische symptomen al een voorselectie te maken, kan de waarde van de testresultaten laten toenemen. Deze selectie gebeurt op basis van een voorlopige inschatting van de kans dat iemand met SARS-CoV-2 besmet is, in technische termen een “a priori kans”, of op basis van de door de deskundige ingeschatte ziekteprevalentie in een bepaalde subgroep van patiënten (= zij met COVID-19 symptomen). De bijhorende PVW en NVW geven na het bekend worden van het testresultaat dan aan hoe groot de kans is dat de test een echt positieve of negatieve patiënt gedetecteerd heeft. Deze aangepaste kansen worden de “a posteriori kansen” genoemd.

Omrekenen van a priori naar a posteriori kansen is een intuïtief proces dat iedereen in het dagelijkse leven in allerlei situaties zonder veel moeite toepast (we gebruiken onze ervaring om beter te kunnen inschatten of een bepaalde actie succes zal hebben of niet). In de kliniek kan het omrekenen van a priori kansen in a posteriori kansen ook formeel gebeuren, zoals uitgelegd in bijgevoegd kader.

Een voorwaarde voor het formeel omrekenen van a priori in a posteriori kansen is een juiste inschatting van het voorkomen van de aandoening in een bepaalde groep in een bepaalde situatie: wat is de kans dat iemand met symptomen van COVID-19 die samenwoont met gezinsleden die allemaal dezelfde symptomen vertonen COVID-19 heeft, versus een reiziger die symptomeloos en bruingebrand uit het zuiden terugkeert. Een andere voorwaarde is de kennis van de diagnostische parameters van de test (met name sensitiviteit en specificiteit).

In 2020 hebben Watson e.a. een dergelijk voorbeeld berekend. De vraag was hoe groot de kans was dat een denkbeeldige gezondheidszorgwerker na blootstelling aan COVID-19 patiënten met COVID-19-

achtige symptomen maar met een negatieve PCR-test, toch aan COVID-19 zou kunnen lijden.⁴⁵ Zij kenden aan dit symptoombeeld een a priori kans op COVID-19 van 90% toe. Samen met een aangenomen sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 95% (afgeleid uit labtechnische validering van PCR-testen, die een gemiddelde drempelwaarde van 35,5 hadden),²⁷ krijgt deze gezondheidszorgmedewerker door Watson een a posteriori kans toegeschreven van 74% om alsnog COVID-19 te hebben, ondanks de negatieve PCR-test.

Zelf a priori-kansen in a posteriori-kansen omzetten kan direct vanuit de sensitiviteit en specificiteit. Daarvoor wordt een formule uit de Bayesiaanse statistiek gebruikt.⁵³

$$\text{odds}_{\text{post-test}} = \text{odds}_{\text{pre-test}} * \text{positieve 'likelihood ratio'}$$

Odds zijn een andere manier om probabiliteiten voor te stellen, die meer gebruikelijk is in de wereld van de kansspelen. Ze stellen de kans voor (als proportie gepresenteerd tussen 0 en 1) dat iets zou kunnen gebeuren tegenover het niet gebeuren ervan, dus “kans/(1-kans)”. Odds kunnen weer in kansen omgezet worden via de omgekeerde algebra “ $\text{Odds}_{\text{post-test}} / (1 + \text{Odds}_{\text{post-test}})$ ”.⁵⁴

Een positieve likelihood ratio verwijst naar de proportie juist geïdentificeerde patiënten die positief testen, gedeeld door de proportie vals geïdentificeerde die positief testen, en kan berekend worden als sensitiviteit / (1-specificiteit).

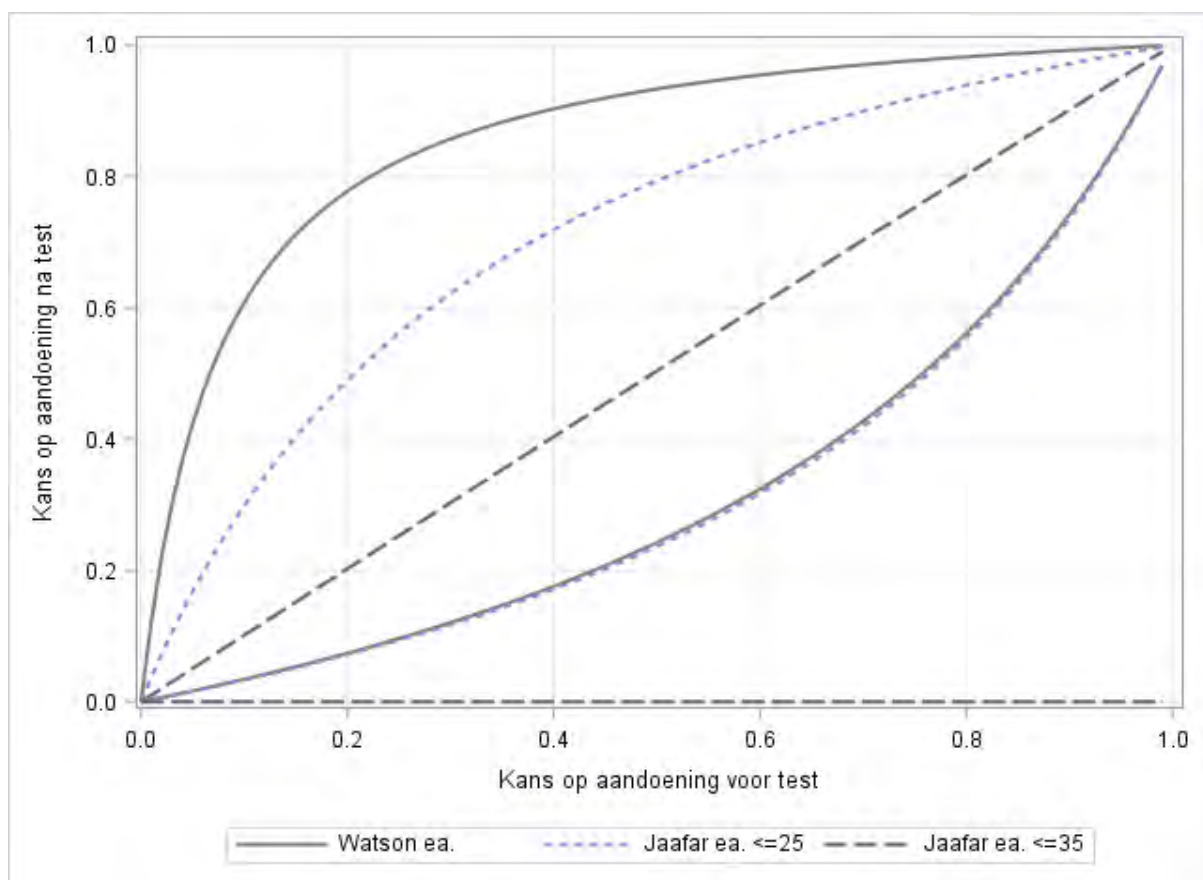
Een negatieve likelihood ratio is de proportie echt zieke patiënten die negatief testen gedeeld door de proportie zonder de ziekte die negatief testen, berekend als (1-sensitiviteit) / specificiteit. Positieve likelihood ratio's zijn hoger dan 1 en negatieve likelihood ratio's tussen 0 en 1. Een test die voldoende discrimineert heeft een likelihood ratio die ver van het neutrale getal één ligt.

Afgezien van de vraag of de prevalentieschatting van 90% wel met de werkelijkheid overeenstemt (een andere bron schat de a priori kans in een vergelijkbare situatie bijvoorbeeld op 30%),⁵⁵ vertekent de aanname van een onwaarschijnlijk hoge specificiteit de kans op daadwerkelijke infectie.

Wanneer we zelf narekenen (zie tabel 7) op basis van de klinisch geobserveerde sensitiviteiten en specificiteiten (uit tabel 2) en een cyclusedrempel van 25 hanteren, blijkt de a posteriori kans inderdaad op 74% te liggen. Echter, bij een drempelwaarde van rond de 35, waar Watson e.a. zich op beroepen, krijgen we een a posteriori kans op COVID-19 van 0%. Met andere woorden, zelfs als een patiënt ziekteverschijnselen vertoont conform COVID-19, is de kans op een SARS-CoV-2 infectie op dit testniveau bij een negatieve PCR-test nagenoeg nihil, en niet 74%. Uitgaan van een verkeerde specificiteit leidt dus tot een onderwaardering van negatieve PCR-uitslagen. Nochtans wordt een negatieve test eerder met ongeloof bejegend dan een positieve test.

A priori kans	Test-resultaat	Sensitiviteit	Specificiteit	Pre-test odds	Likelihood ratio	Post-test odds	A posteriori kans
90%	Cyclus 25	74,8%	80,5%	9,00	3,836 ⁽⁺⁾	34,56	97,2%
90%	Cyclus 34	99,9%	5,5%	9,00	1,057 ⁽⁺⁾	9,54	90,5%
90%	Cyclus 35	100,0%	1,6%	9,00	1,016 ⁽⁺⁾	9,18	90,2%
90%	Watson ⁴⁵ ≈35	70,0%	95,0%	9,00	14,00 ⁽⁺⁾	126,0	99,2%
90%	Cyclus 25	74,8%	80,5%	9,00	0,313 ⁽⁻⁾	2,79	73,6%
90%	Cyclus 34	99,9%	5,5%	9,00	0,018 ⁽⁻⁾	0,18	15,3%
90%	Cyclus 35	100,0%	1,6%	9,00	0,000 ⁽⁻⁾	0,00	0,0%
90%	Watson ⁴⁵ ≈35	70,0%	95,0%	9,00	0,316 ⁽⁻⁾	2,79	73,6%

Tabel 7: Berekening van a posteriori kansen uit a priori kansen voor een PCR test die positief wordt beschouwd op de aangegeven cyclus. ⁽⁺⁾ Positieve likelihood ratio; ⁽⁻⁾ negatieve likelihood ratio



Figuur 4: Bladgrafiek om a postiori-kansen uit a priori-kansen af te leiden

Laten we eens de andere kant van de medaille bekijken. In welke mate zijn positieve uitslagen zeker? Een bladgrafiek maakt het gemakkelijk a posteriori kansen voor alle mogelijke a priori kansen af te leiden, en dit voor de verschillende drempelwaarden. Figuur 4 toont deze pre-post testfuncties voor zowel positieve als negatieve testen bij 25 cycli, 35 cycli en voor de studie van Watson (± 35 cycli). Als de sensitiviteits- en specificiteitsaannames van Watson zouden kloppen, dan zou een testresultaat vrij veel invloed hebben op de a posteriori kans. De geadverteerde positieve likelihood ratio van 14 (tabel 7) vertelt ons dat – bij een positieve test – de odds om werkelijk positief te zijn 14 keer hoger zou liggen dan de odds op vals-positiviteit. Een positieve test zou dus zeer goed een vooraf bestaand vermoeden al dan niet COVID-19 te hebben kunnen bijsturen.

Echter, de observaties uit de Franse studie laten een haast diagonale lijn op de grafiek zien, wat erop wijst dat de kennis van een al dan niet positieve test (op 35 cycli) slechts weinig bijdraagt aan het verfijnen van het a priori vermoeden van ziekte. Een positieve likelihood ratio van 1,016 betekent dat bij een positieve test de odds om werkelijk positief te zijn slechts 1,6% hoger ligt dan de odds op vals-positiviteit. Een bijhorend 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,1% – 2,2% maakt dit nog net iets accurater dan het opgooien van een muntje. Een verhouding van 1 zou namelijk betekenen dat een positief testresultaat een a priori vermoeden niet kan verbeteren. In zo'n geval zou de arts de diagnose even goed op het klinische beeld kunnen baseren zonder een test te laten uitvoeren. Het nut van de PCR-test voor COVID-19 om te beoordelen of iemand al dan niet een actieve infectie doormaakt staat of valt dus met de kennis over het aantal cycli waarbij een patiënt positief werd (of juist niet). De administratief gehanteerde drempelwaarden zijn te hoog om toegevoegde waarde te hebben.

Wat gebeurt er met de uitslagen?

Het hanteren van hoge drempelwaarden en foute diagnostische parameters heeft niet alleen gevolg voor de praktijk, ook de statistieken worden er door vertekend. Wereldwijd worden COVID-19 gevallen als volgt ingedeeld: Een *verdacht geval* op basis van klinische criteria, een *waarschijnlijk geval* op basis van klinische én labtechnische criteria, maar een *bevestigd geval* wordt énkél beoordeeld aan de hand van de labtechnische (PCR-) tests.⁵⁶ Wat in de statistieken van een land verschijnt is de laatste categorie.

Het gevolg is dan ook dat er studieresultaten opduiken waarbij onder de *bevestigde* COVID-19 gevallen er 81% asymptomatisch zijn,⁵⁷ een vreemde situatie omdat er zonder symptomen geen ziekte te bevestigen valt. Gepubliceerde besmettingscijfers zijn in een dergelijke situatie vooral een functie van het aantal uitgevoerde testen, met vertekening naar boven. Hoe meer testen, hoe meer positieven (waarvan het overgrote deel vals-positief is). Een 'geval' verwijst niet meer naar een zieke patiënt, maar naar een positieve test ... of die nu correct is of niet. In combinatie met een waaier aan ongestandaardiseerde PCR-testprotocollen en gespeend van de filter van klinische beoordeling, kunnen de COVID-19 statistieken moeilijk als betrouwbaar beschouwd worden in het bepalen van het aantal geïnfecteerden.⁵⁸ Uit deze statistieken kan niet worden opgemaakt of iemand enkel is besmet (= het virus, of een deel ervan is ter hoogte van de slijmvliezen gedetecteerd, maar de persoon is niet besmettelijk voor anderen), dan wel een infectie doormaakt met intracellulaire virusreproductie en dus wel besmettelijk is naar zijn omgeving toe.

Wettelijke erkenning

Volgens de EU-verordening nummer 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, aangenomen op 26 mei 2022, moeten medische diagnostische testen aan een aantal voorwaarden voldoen om een CE-classificatie te bekomen en daarbij hoort een validatie met klinische monsters.⁹⁶ Van geen van de huidig gebruikte PCR-, noch sneltesten is op dit moment diagnostische sensitiviteits- en specificiteitsverificatie gebeurd, waardoor ze niet volgens deze richtlijn geclassificeerd kunnen worden en dus geen officiële goedkeuring genieten.⁹⁷⁻⁹⁸ Aanwending ervan kan enkel onder een gedoogbeleid.

Snel even testen

Er bestaan alternatieven voor het testen van SARS-CoV-2 via de genetica, of op eiwitten (antigenen) die aan de buitenkant van een viruspartikel aanwezig zijn, of op de gevormde antilichamen (IgM, IgG) tegen deze antigenen, of – minder gebruikelijk – op uitingen van het adaptief immuunsysteem (vb. T-celrespons).^{55,59} Sommige testen zijn als sneltest beschikbaar en geven de mogelijkheid om immunochromatografisch zonder tussenkomst van een laboratorium binnen het half uur resultaat te hebben. Dit zijn de bekende testjes die te koop zijn bij de drogist of apotheker. Daartoe wordt een monster op een stuk papier dat in een plastieken hoesje zit aangebracht ('lateral flow device'). Een kleurreactie geeft aan wanneer antigenen/-lichamen in voldoende concentratie met het testreagens binden.⁶⁰

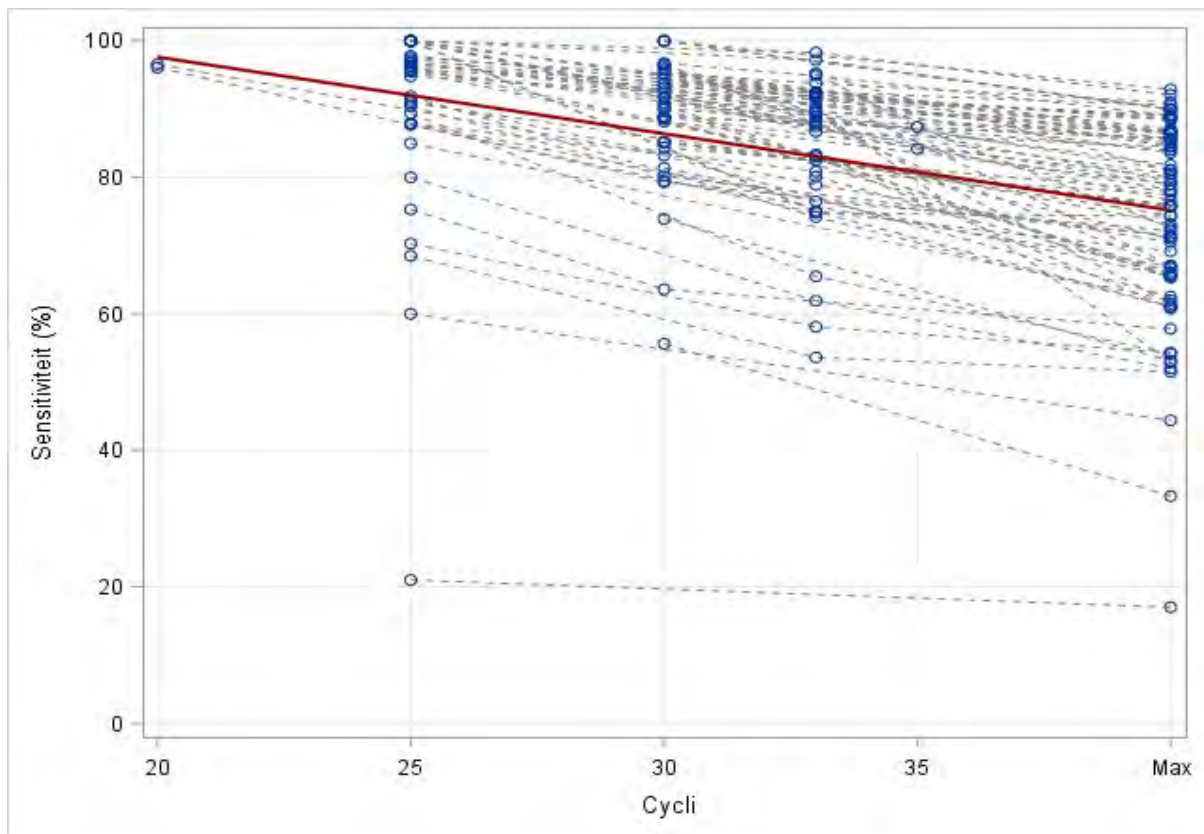
Sneltesten waarbij alleen d.m.v. bloed van een vingerprik antilichamen worden bepaald, worden als screeningsinstrument afgeraden, aangezien antilichamen zich pas naderhand ontwikkelen, met individuele variatie in de tijd en in antilichamen zelf. Bovendien is er mogelijk kruisreactie met andere coronavirussen.⁶¹

Sneltesten die antigenen detecteren, zoeken naar directe bewijzen van het virus, en kunnen vanaf een aantal dagen na infectie tot de patiënt geneest positief tekenen. Ze kunnen hun nut bewijzen om een vroege en/of acute infectie op te sporen, op voorwaarde dat ze gevoelig genoeg zijn. Uit een literatuurstudie van het RIVM zou blijken dat antigeentesten wel een goede specificiteit hebben, maar een lage sensitiviteit, m.a.w. ze genereren een groot aantal vals-negatieve resultaten.⁶²

Een Nederlands onderzoek in een tijdschrift voor huisartsen meldt dat antigeentesten een sensitiviteit van slechts 66% bereiken.⁶³ Evaluatie gebeurde per PCR, met een drempelwaarde van 45 cycli, op slechts één van de twee of drie geteste genen (drie zou beter zijn, want dit is vereist voor een levensvatbaar virus).¹⁶ Nu weten we dat een PCR-test met 45 cycli vooral vals-positieve uitslagen geeft. Het is dus niet verwonderlijk dat antigeentesten met hoge PCR-drempelwaarden niet meer positief testen. Met het beschouwen van een PCR-test als gouden standaard waaraan antigeentesten worden gevalideerd, wordt hier dus de fout gemaakt dat de vals-positieve testresultaten van de PCR op rekening geschreven worden van de antigeentesten maar dan als vals-negatieven van de antigeentest. Aangezien de auteurs van het onderzoek ook vermelden dat virusreproductie (dus besmettelijkheid) niet meer mogelijk is boven de 32 cycli, geven ze impliciet toe deze denkfout te maken. Ondanks het feit dat de auteurs aangeven dat bij 32 cycli de sensitiviteit op 81% komt te staan, is dit noch het besluit, noch de titel van het artikel. Hun suggestie "om een negatieve uitslag van een sneltest bij patiënten die klachten hebben altijd te bevestigen met een PCR-test" hanteert de logica dat een slecht afgestelde test kan worden gebruikt om een andere test te evalueren.

Het uitzetten van een reeks vergelijkbare onderzoeken verzameld door het RIVM in een grafiek laat zien dat de gemiddelde sensitiviteit van antigeentesten inderdaad niet zo slecht blijkt wanneer vergeleken met een PCR-test met referenties tussen de 20 en 30 cycli (figuur 5), hoewel er wel variatie bestaat in gevoeligheidsinstelling van de verschillende sneltesten.⁶²

Enkele studies die antigeentesten vergelijken met zowel een viruscultuur als een PCR-test, tonen aan dat de gevoeligheid voor detectie van SARS-CoV-2 hoger is wanneer geëvalueerd wordt met behulp van een cultuur dan met de PCR-test. Dit suggereert dat culturen een betere gouden standaard zijn dan de PCR.⁶⁴⁻⁶⁶ Antigeentesten aan cultuur getoetst hoeven niet onder te doen voor de PCR, integendeel.⁶⁷ De idee dat het antigeentesten aan gevoeligheid ontbreekt is echter in beleid en media doorgedrongen, met als gevolg dat een negatieve sneltest doorgaans niet naar juiste waarde geschat wordt.⁶⁸



Figuur 5: Sensitiviteit van antigeentesten die bij een verschillend aantal PCR cyclussen zijn geëvalueerd.⁶²

Implicaties

Het opvolgen van een overdraagbare ziekte vereist geloofwaardige statistieken, met een accurate meting als noodzakelijke voorwaarde. Bovendien moeten, om geloofwaardige schattingen te kunnen opleveren, deze metingen op representatieve steekproeven onder de bevolking worden gehouden om via statistische inferentie naar de populatie te worden veralgemeend. Indien dit niet gebeurt zijn de cijfers slechts een functie van het aantal uitgevoerde testen. Bovendien zijn, om de echte prevalentie te kennen, verschillende onafhankelijke testprocedures nodig. Alleen afgaan op het gekozen RT-qPCR-referentieprotocol, samen met de keuze voor een foutenmarge in het voordeel van de sensitiviteit en ten koste van de specificiteit zorgen ervoor dat, wanneer in een grotendeels symptoomloze groep getest, cijfers naar boven worden vertekend. Massatesten is in een dergelijke situatie weinig efficiënt,^{49,69} niet alleen omdat slechts bij 0,7% van de contacten daadwerkelijk transmissie plaatsvindt,^{28,70} maar ook omwille van het feit dat de meerderheid van positieven ten onrechte als dusdanig bestempeld worden en zonder wezenlijke reden aan vrijheidsbepalende maatregelen kunnen worden onderworpen.

De doelmatigheid van een teststrategie binnen een doelgroep kan wellicht verbeterd worden door bron- en contactonderzoek, maar dan nog is de specificiteit van de gehanteerde drempelwaarden te laag om massale inzet van deze middelen voor een dergelijke aanpak te rechtvaardigen, zelfs indien de testen optimaal zijn.^{43,44} Ook de voorgestelde sneltests, gevolgd door bevestiging via een PCR-test,^{42,59} is een weinig zinnige strategie, aangezien op een screeningstest met een idealiter hoge sensitiviteit, een confirmerende test met een hoge specificiteit zou moeten volgen. Dit bieden de gebruikte PCR-protocollen met hun overmaat aan vals-positieven niet.

Het gevaar op vals-positieve uitslagen is de reden waarom de ontwikkelaar van de PCR-test, Kary Mullis, zijn uitvinding afraadde als diagnostisch instrument.⁷¹ Dit is tevens de reden waarom het Hof van Beroep in Lissabon de PCR-aanpak niet in staat acht SARS-CoV-2 infecties correct genoeg te

bepalen.⁷² Het is bekend dat té gevoelig gekalibreerde PCR-testen de perceptie van een epidemie kunnen voeden of zelfs tot vermeende epidemieën kunnen leiden.

Illustratief is een vermeende uitbraak van kinkhoest in 2006 die, in weerwil van cultuurresultaten en antilichaamonderzoeken, een Amerikaans ziekenhuis maanden lang op stelten heeft gezet met 100% vals-positieve PCR-resultaten.⁷³ Kliniek, sneltesten, antistoftesten en andere differentiaal-diagnostische methoden overboord gooien om een *vermoedelijke* infectie als *bevestigde* te categoriseren is een ongebruikelijke gang van zaken in een gezondheidszorgsysteem, waarin niet alleen het aantonen van een ziekteverwekker, maar ook het verifiëren en uitsluiten van alternatieve verklaringen standaardprocedures zouden moeten zijn.⁷⁴ Het gebrek aan deze differentiaaldiagnose maakt het onmogelijk om de oorzaak van de klachten te bepalen. Alle aandacht richten op slechts één mogelijkheid,⁷⁵ met een ongevalideerd geijkte test, is niet de optimale, noch de normale gang van zaken en doet vermoedens rijzen van niet onthulde agenda's en belangenverstrengeling.

Dat de configuratie van de SARS-CoV-2 PCR-testen zorgt voor onbetrouwbare statistieken is intussen tot het reguliere medialandschap doorgedrongen;⁷⁶ een discussie over de implicaties ervan echter nog niet. Onder die implicaties vallen zowel cijfers over omvang van de pandemie als het toewijzen van een oorzakelijk verband (de diagnose) bij zowel zieken als overledenen. Door het spelen met de testconfiguraties en het veranderen van de ijkingsvoorwaarden kan de waarneming van dreigingen voor de volksgezondheid beïnvloed worden en de indruk gewekt worden van opeenvolgende ziektegolven.⁷³ De daardoor bewerkstelligde systematische overschatting van de cijfers heeft het mogelijk gemaakt de bevolking grootschalig en ongegrond dwangmaatregelen op te leggen. Ook heeft deze overschatting geleid tot gederfde medische behandelingen (bij 'niet-essentiële' medische prestaties, of bij verkeerde COVID-19 diagnoses), en eveneens het in infectiegevaar brengen van vals-positief geteste personen door ze bij echte COVID-19 patiënten onder te brengen. Dan is nog niets gezegd over de schade aangebracht door het onnodig opzadelen van de maatschappij met de dure testkosten, het verbieden van economische activiteit, of het raken aan de grondrechten die misbruik van echte of vermeende noodtoestanden juist zouden moeten voorkomen.⁷⁷ Het zwaaien met prevalentiecijfers die weinig voeling hebben met de werkelijkheid heeft bij de bevolking daarenboven gezorgd voor een vertekend beeld van de risico's verbonden aan de afgekondigde pandemie. Een slecht geïnformeerde bevolking maakt bijgevolg ook slecht geïnformeerde beslissingen over hoe best gezond te blijven.

Infectieverlooptheorie

Besmettelijke virussen verspreiden zich in een populatie. Soms wordt beargumenteerd dat als we niets zouden doen, een hele populatie binnen de kortste tijd geïnfecteerd kan raken met het virus en dat dan een grote groep mensen tegelijkertijd ziek zal worden. Hierdoor zouden de ziekenhuizen overbelast raken en zouden, mede door gebrek aan zorg, grote aantallen mensen sterven. Om dit te voorkomen zouden maatregelen genomen moeten worden om de verspreiding van het virus tegen te gaan. Denk bijvoorbeeld aan vrijheidsbeperkende maatregelen zoals het beperken van het aantal contacten, samenscholingsverboden, afstand houden en het verplicht dragen van mondkapjes.

Het “tegengaan” van de verspreiding van het virus door middel van vrijheidsbeperkende maatregelen klinkt op zich als een logische stap. Mede afhankelijk van het effect van de maatregelen is het echter de vraag hoe de verspreiding van het virus zal plaatsvinden. Vanuit conceptueel opzicht zijn er in principe drie scenario's mogelijk. Deze kunnen we duiden aan de hand van een vereenvoudigd wiskundig model.

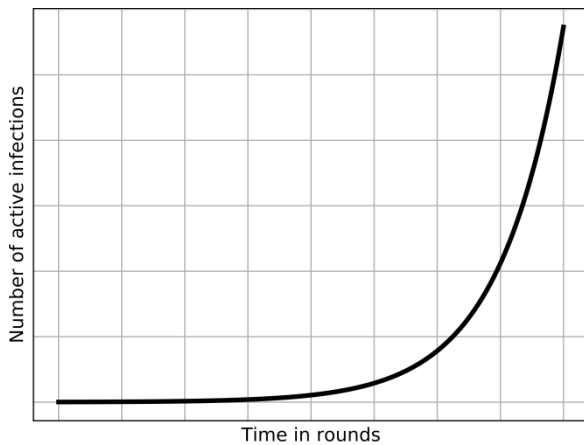
Gegeven is de situatie dat het virus rondgaat in een land en op dit moment bij een onbekend N aantal mensen aanwezig is. We nemen aan dat al deze geïnfecteerde mensen ook infectieus zijn, en het virus dus kunnen doorgeven aan anderen. Een verwaarloosbaar klein deel van de inwoners van het land ($< 1\%$) is al in contact gekomen met het virus. Het infectieverloop in het land kan vervolgens als volgt worden gemodelleerd:

$$I = t_i * N$$

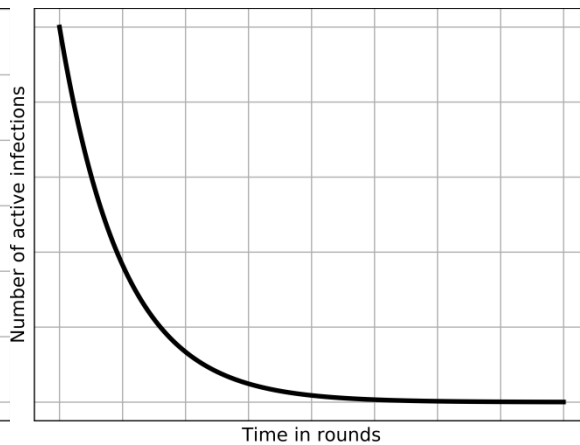
We nemen aan dat het infectieverloop gebeurt in rondes. In de praktijk zal een ronde ongeveer gelijk staan aan de incubatietijd, bijvoorbeeld 5 dagen. In ronde 1 is N mensen geïnfecteerd. In ronde 2 zijn I mensen geïnfecteerd geraakt door toedoen van N . N wordt in ronde 2 vervolgens buiten beschouwing gelaten (isolatie, genezing of overlijden). Tussen I en N zit t_i , wat we de verspreidingsfactor noemen. Als we bijvoorbeeld $N = 100$ hebben en $t_i = 1,20$, dan hebben we in ronde 2 $I = 120$ nieuwe geïnfecteerden. Deze 120 nieuwe geïnfecteerden zullen vervolgens in ronde 2 op hun beurt een groep nieuwe mensen infecteren. Als dan deze groep de nieuwe N wordt met dezelfde $t_i = 1,20$, dan krijgen we in ronde drie $I = 144$ geïnfecteerden. Enzovoort. In een recursieve stijl kunnen we de vergelijking dan ook als volgt opstellen:

$$N = t_i * (N - 1).$$

In de praktijk zal t_i elke ronde weer anders zijn en schommelen binnen bepaalde grenzen voor een reeks van meerdere rondes. Voor ons is vooral van belang of deze t_i groter of kleiner is dan 1. Als t_i groter is dan 1, zal elke nieuwe ronde meer geïnfecteerden tellen en breidt het virus zich dus uit. We spreken dan van een exponentiële groei. Is t_i kleiner dan 1, dan zullen er elke ronde minder geïnfecteerden zijn en verliest het virus terrein. We spreken hier van een exponentiële afname. In de onderstaande figuren is te zien hoe het aantal geïnfecteerden zich ontwikkelt bij een groei ($t_i > 1$) respectievelijk bij een afname ($t_i < 1$).



Figuur 6: Exponentiële groei met $t_i > 1$

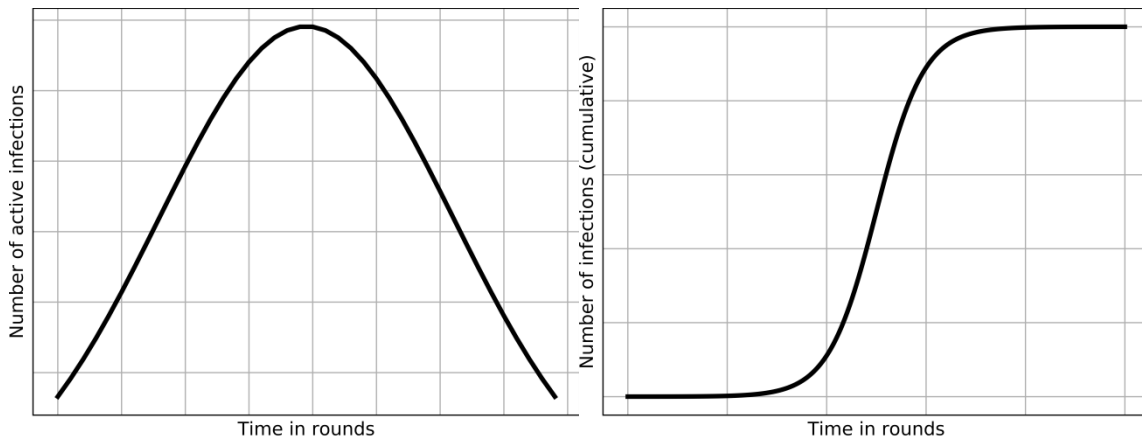


Figuur 7: Exponentiële afname met $t_i < 1$

De exponentiële afname is redelijk vanzelfsprekend: Als per ronde steeds minder nieuwe mensen met het virus geïnfecteerd raken, zal het virus op een gegeven moment uitdoven. Het patroon dat hier wordt gevolgd is dat we in het begin met een relatief snelle afname te maken hebben en dat naarmate de tijd vordert deze afname zal afremmen. Vanuit de wiskunde hebben deze exponentiële afnames de eigenschap dat de lijn die ze benaderen (hier de denkbeeldige lijn met nul actieve infecties) in theorie nooit bereikt wordt. In feite loopt de curve oneindig door naar rechts. In de praktijk zijn mensen echter niet in kommagetallen uit te drukken, en zal er vroeg of laat wel een moment komen waarop er geen actieve infecties meer zijn. De bedoeling is dan om het virus uit te roeien waarbij we zo min mogelijk infecties in totaal zullen hebben gehad. In de volksmond noemt men deze strategie ook wel 'zero-COVID'. Er schuilt hier echter wel een gevaar in: Zolang het aantal infecties niet letterlijk nul is, kunnen we bij een uitbraak of plotselinge opleving van het virus na een maandenlang proces van afname weer opnieuw beginnen met het proces.

Als we met exponentiële groei te maken hebben, gaat dit in theorie oneindig lang door met een steeds sneller verloop omdat het absolute aantal nieuwe infecties per ronde steeds toeneemt. In de praktijk zal deze exponentiële groei echter niet oneindig ver door kunnen gaan, omdat we altijd te maken hebben met een eindige populatie aan mensen. Ook zal door een samenspel van factoren niet iedereen een gelijke kans hebben om met het virus in aanraking te komen. Zo zal een groep actieve deelnemers aan de samenleving in het begin elkaar snel kunnen vinden en infecteren, waarna echter binnen die kring nog nauwelijks mensen over zullen blijven. De mensen die minder actief deelnemen aan de samenleving zullen moeilijker en meestal pas later geïnfecteerd raken, of zullen erin slagen om een contact volledig te ontlopen. Een groot deel van de populatie zal logischerwijs al zijn blootgesteld aan het virus en immuun geworden zijn. Er blijven dus telkens minder mensen over die geïnfecteerd kunnen raken, en het zal telkens lastiger worden om de mensen te bereiken die nog niet geïnfecteerd waren.

We beginnen met een groei aan infecties die steeds sneller verloopt. Deze groei wordt echter op een gegeven moment afgeremd, waarna we een afname aan infecties krijgen. Dit fenomeen wordt ook wel 'groepsimmunitet' genoemd. Het aantal nieuwe infecties volgt een normale verdeling, terwijl het totaal aantal mensen dat geïnfecteerd raakt een zogenoemde logistische curve benadert. Het duurt aanvankelijk even voordat de groei op gang komt, deze loopt vervolgens een tijd lang stabiel op en remt daarna af (zie onderstaande figuren).



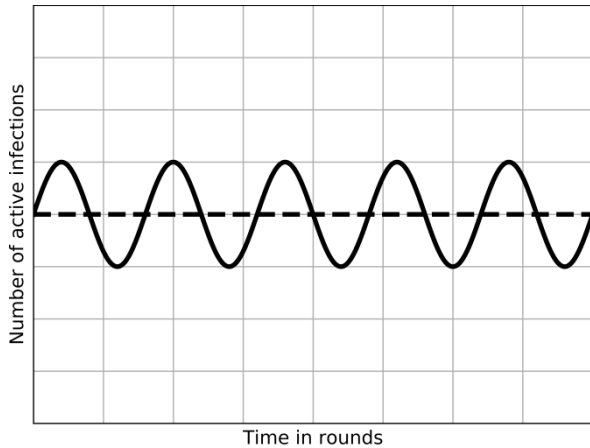
Figuur 8: Infectieverloop bij een eindige populatie **Figuur 9: Cumulatief aantal infecties bij een eindige populatie**

Het virus zal uiteindelijk alleen kunnen verdwijnen als het aantal actieve infecties gelijk is aan nul. Dit kan op twee manieren gebeuren:

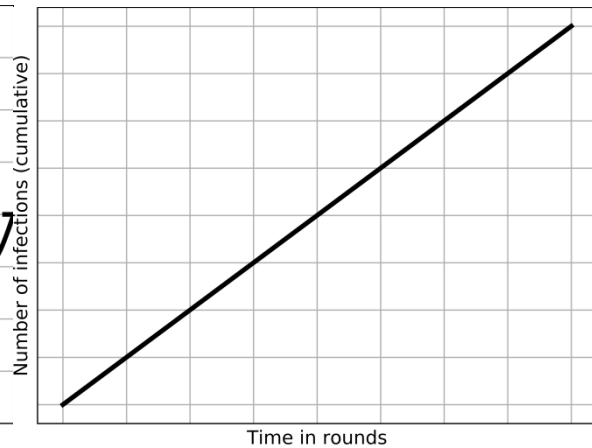
- 1) We kunnen het virus bewust vrij laten verspreiden, waardoor (bijna) de gehele populatie een keer blootgesteld raakt aan het virus. Bij gebrek aan gastheren dooft de infectiegolf uit.
- 2) We kunnen proberen om het virus vroegtijdig uit te laten doven zonder dat de hele populatie hoeft te worden blootgesteld aan het virus. Hiervoor zullen mogelijk ingrijpende maatregelen nodig zijn om het aantal contacten, en daarmee het nieuwe potentiële aantal geïnficeerden, binnen de populatie te beperken.

Dan is er nog een derde scenario. Als t_i gelijk is aan 1 dan hebben we te maken met een constant verloop. Het aantal geïnficeerden is dan elke ronde exact gelijk, of het aantal geïnficeerden blijft gemiddeld constant over een periode van meerdere rondes. Dit scenario heeft net als bij exponentiële afname het voordeel dat het aantal geïnficeerden relatief laag blijft. Echter aangezien het aantal geïnficeerden niet afneemt, zal het virus pas kunnen verdwijnen als net als bij de exponentiële groei uiteindelijk bijna de gehele populatie bereikt is. De duur hiervan is eenvoudig uit te rekenen door de totale populatie te delen door het aantal actieve infecties en dit te vermenigvuldigen met de duur van een ronde. Als we bijvoorbeeld uitgaan van een totale populatie van 17,5 miljoen inwoners in Nederland en we 1000 actieve infecties per ronde hebben, dan zouden we 17.500 rondes nodig hebben om de gehele populatie te bereiken. Als een ronde 5 dagen duurt dan beslaat dit een periode van 200 jaar. Aangezien onze populatie constant wordt vervangen door sterfte en geboorte, zou het virus in dat geval theoretisch voor altijd kunnen blijven rondcirkelen zolang er geen trendbreuk plaatsvindt.

In de praktijk zal er niet elke ronde exact hetzelfde aantal aan infecties plaatsvinden. Vaak zal er een opleving van het virus plaatsvinden, waarna deze onder controle wordt gebracht en het aantal nieuwe infecties omlaag gaat, totdat er een nieuwe opleving komt. Dit patroon zal zich herhalen, waardoor er een gemiddeld aantal infecties per ronde ontstaat dat in dit geval een constant aantal zou zijn. Dit kan zowel kleinschalig als grootschalig van toepassing zijn. Zo kan er op een dag een uitbraak plaatsvinden onder een groep mensen, die vervolgens in quarantaine gaat en geen andere mensen meer kan aansteken. De stijging en daling in het aantal nieuwe infecties heffen elkaar dan op. Ook kan men de jaarseizoenen naast elkaar leggen, waarbij in de herfst en winter het aantal infecties gemiddeld hoog ligt en in de lente en zomer het aantal infecties gemiddeld laag ligt. Onder de streep zou dan een constant gemiddeld aantal infecties per ronde uitgerekend kunnen worden. In de onderstaande figuren zien we hoe dit patroon tot stand komt en hoe het totale aantal infecties zich in de loop der tijd ontwikkelt binnen een populatie. Bij een constant aantal nieuwe infecties per ronde is het verloop lineair. In theorie kan dit dus oneindig doorlopen als het gemiddelde aantal infecties per dag dusdanig laag is dat de meeste mensen al zijn overleden voordat ze met het virus in aanraking zijn gekomen.



Figuur 10: Constant aantal nieuwe infecties



Figuur 11: Totaal aantal infecties bij constant verloop

De t_i als verspreidingsfactor is dus bepalend als het gaat om het infectieverloop binnen een bepaalde populatie. Tevens is deze verspreidingsfactor bepalend voor de strategieën om met het virus om te gaan. Een overheid kan bijvoorbeeld besluiten tot het nemen van contactbeperkende maatregelen in de hoop de t_i tot een gewenst niveau te manipuleren. Nemen we nu aan dat op een dag een virus uitbreekt in een land met een bepaalde populatie en zich verspreidt met een stabiele $t_i > 1$. De volgende strategieën zijn nu mogelijk:

- 1) Status-quo of niets doen: Dit is het standaardscenario waarin het virus de vrije loop wordt gelaten, zoals voor 2020 in feite altijd al werd gedaan bij de verspreiding van influenza. Het nadeel hier is dat binnen korte tijd relatief veel mensen ziek kunnen worden, waardoor het gezondheidswezen overbelast kan raken. Onnodig veel mensen zouden hierdoor vroegtijdig kunnen overlijden. Het voordeel is echter wel dat zodra een grote ziektegolf achter de rug is, de samenleving relatief snel van het virus af is.
- 2) Containment: Als er nog maar een relatief kleine groep mensen geïnfecteerd is en we precies weten wie dat zijn, zouden we kunnen besluiten om al deze mensen tijdelijk in quarantaine te brengen, zodat binnen deze groep het virus binnen korte tijd kan uitdoven. Deze strategie moet relatief snel worden ingezet, want als er ook maar één actieve infectie zich buiten de groep beweegt kan deze strategie niet meer worden gebruikt.
- 3) Harde mitigatie: Dit is in feite containment, maar dan op grotere schaal. Als er geïnfecteerden ontsnappen vanuit een groep die in quarantaine zit, worden deze opgespoord en alsnog, desnoods met dwang, in quarantaine gebracht in de hoop om het virus binnen meerdere in quarantaine geplaatste groepen te kunnen laten uitdoven. Hiervoor zijn mogelijk zeer ingrijpende maatregelen noodzakelijk om ontsnappingen op te sporen en grootschalige uitbreiding van het virus te voorkomen.
- 4) Zachte mitigatie: Dit is mitigatie in een zachtere vorm, waar duidelijk minder ingrijpende vrijheidsbeperkingen hoeven te worden opgelegd aan een populatie. Weliswaar zal aan opgespoorde geïnfecteerde mensen worden gevraagd in quarantaine te gaan, maar zonder strenge handhaving zal het virus dan regelmatig ontsnappen. Het virus zal zo in een beperkte mate blijven rondcirkelen binnen een bepaalde populatie. Periodes van afnames van de aanwezigheid van het virus zullen worden afgewisseld met regelmatige oplevingen, die snel kunnen worden aangepakt. Hierdoor blijft het aantal geïnfecteerden per keer weliswaar laag, maar zal het relatief lang duren voordat het virus uiteindelijk kan verdwijnen.
- 5) Opportunistische mitigatie: Hier wordt zachte mitigatie toegepast, maar uitgangspunt is dat op een bepaald moment in de toekomst er een sterke afname in infecties zal plaatsvinden. Dit komt bijvoorbeeld door de introductie van een effectieve vaccinatie of door te speculeren op het ontstaan van een mutatie. Deze mutatie is dan weliswaar besmettelijker dan het oorspronkelijke virus, maar wel minder dodelijk. Als er dan een vaccinatie beschikbaar is of er

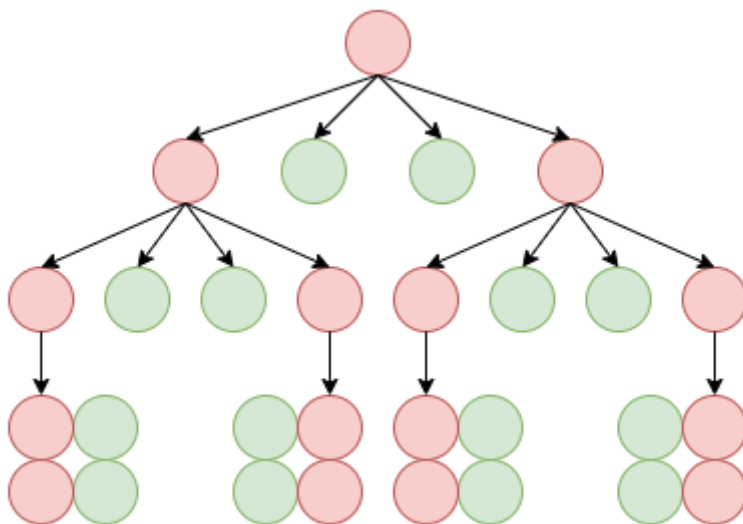
is een dergelijke mutatie dominant, kan het virus vervolgens veilig onder de bevolking rondgaan met een minimaal aantal slachtoffers. Het nadeel van deze strategie is echter dat niet zeker is of zo'n vaccinatie wel voldoende effect heeft. Ook is onduidelijk of en wanneer zo'n mutatie precies zal komen. Dit proces zal dan ook een relatief lange tijd kunnen duren.

Er zijn uiteraard meer mogelijke strategieën te verzinnen, maar deze vijf zijn de meest voordehand liggende mogelijkheden. Ze zijn elk te koppelen aan een van de eerdergenoemde mogelijke verlopen. Zo beoogt de strategie status-quo exponentiële groei om snel tot groepsimmunitet te komen. Containment en harde mitigatie richten zich op een exponentiële afname, maar deze twee ingrijpende strategieën kunnen mislukken bij een ontsnapping van het virus. De zachte migratie en opportunistische mitigatie richten zich op een gemiddeld constant verloop. Dit is minder ingrijpend voor de populatie, maar het is onduidelijk wanneer en of het virus op den duur zal kunnen verdwijnen. Zolang men geen opleving wil riskeren, moeten vrijheidsbeperkingen actief blijven. Dit noemt men in de volksmond "het onder controle houden van het virus".

CoronaMelder-app

Voor alle mitigatiestrategieën zijn er legio mogelijkheden om deze vorm te geven en te handhaven. Een van de mogelijkheden is het aanbieden van een zogenoemde contact-tracing app op de telefoon. Als iedereen binnen een bepaalde populatie deze app actief zou gebruiken om op te slaan met wie iemand allemaal in contact is geweest, zou dit kunnen helpen bij het zogenoemde bron- en contactonderzoek (BCO). In het kort werkt dit als volgt:

Als een actieve gebruiker van de app op een dag positief wordt getest, kan dit worden aangegeven in de app en zullen alle opgeslagen contacten een bericht krijgen dat ze mogelijk in contact zijn geweest met een positief getest iemand. Deze mensen kunnen dan uit voorzorg in quarantaine gaan en zich laten testen. Op deze manier kunnen infectieketens worden onderbroken en zou de verspreiding van het virus kunnen worden beperkt. Niet alle contacten zullen uiteraard daadwerkelijk geïnfecteerd zijn, maar deze zullen dus wel een bericht krijgen en preventief in quarantaine gaan. Een visuele representatie is te vinden in de onderstaande figuur. De geïnfecteerde personen zijn rood, de contacten die niet zijn geïnfecteerd zijn groen.

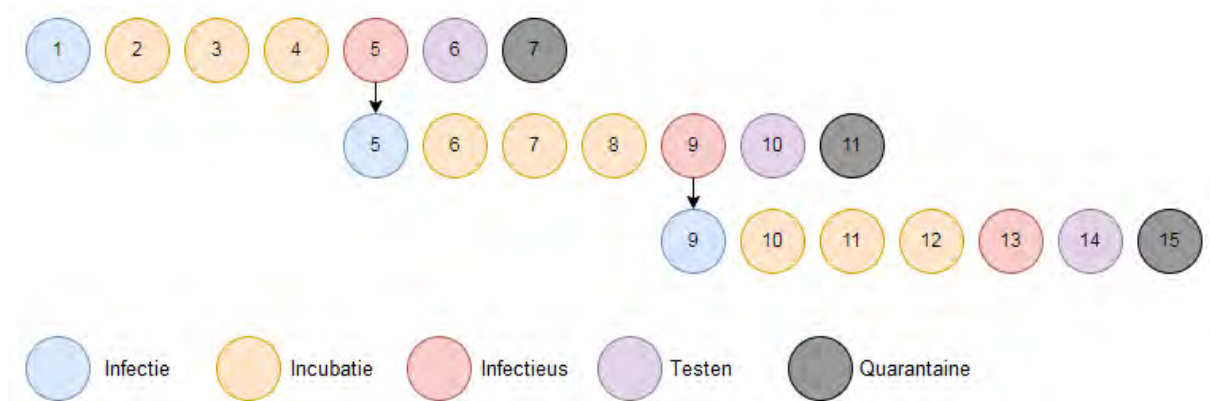


Figuur 12: Infectieverloop in Pyramidevorm

Elk niveau in de boomstructuur komt overeen met de eerder beschreven rondes, die bijvoorbeeld vijf dagen kunnen duren. Alhoewel in de praktijk de rondes elkaar natuurlijk zullen overlappen, kunnen we vanuit theoretisch oogpunt beschrijven hoe zo'n verloop van dag tot dag eruit ziet. Dit is bijvoorbeeld als volgt:

- Dag 1: Begin infectie (iemand loopt ergens het virus op)
- Dag 2-4: Incubatietijd
- Dag 5: Begin besmettelijkheid
- Dag 6: Testen + begin quarantaine
- Dag 7: Ontvangst testuitslag en quarantaine

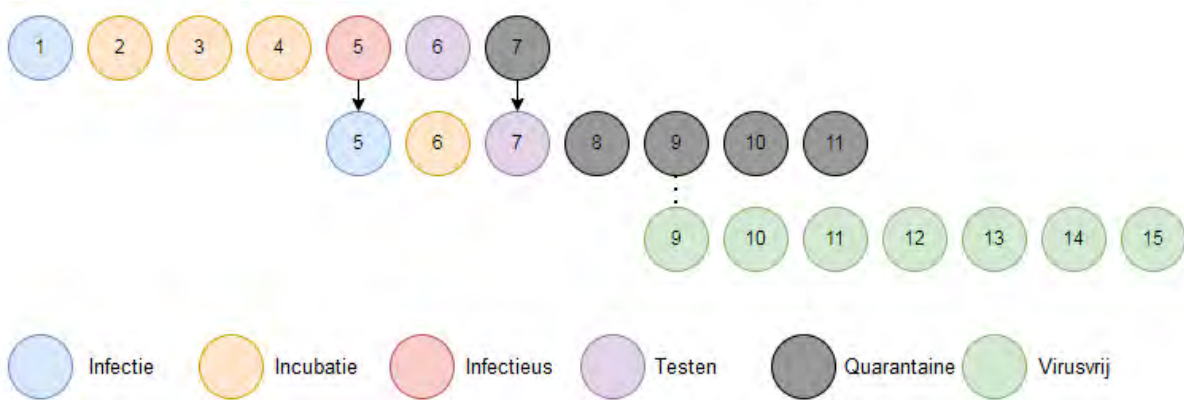
Bij een positieve uitslag, waarbij we voor het gemak van een juist-positief testresultaat uitgaan, zal iemand direct in quarantaine gaan. Deze kan daarna geen andere mensen meer infecteren. Voor het gemak rekenen we huisgenoten niet mee, of gaan we ervan uit dat deze ook mee in quarantaine gaan. Ongeacht het al dan niet overleven van de geïnfecteerde in quarantaine, wordt de infectieketen in ieder geval onderbroken. Hieronder kunnen we zo'n infectiecyclus grafisch weergeven:



Figuur 13: Onderbroken infectieketen

We kunnen ons voorstellen dat pas op de zesde dag een geïnfecteerd iemand klachten krijgt, en zich vervolgens laat testen. Op dag 5 kan hij het virus echter al hebben doorgegeven aan iemand anders, een onbewuste drager die zich net als zijn bron waarschijnlijk pas laat testen bij het ontwikkelen van klachten, in dit geval op dag 10. Ook hier is het virus mogelijk al doorgegeven op dag 9, voordat een test plaatsvindt. En deze cyclus zal zich bij de nieuwe geïnfecteerde waarschijnlijk ook herhalen, waarbij het virus op dag 13 wordt doorgegeven, voordat op dag 14 een test plaatsvindt. We kunnen hier spreken over een oneindige cyclus, waarbij het virus uiteindelijk maar zal blijven voortbestaan.

De enige mogelijkheid om de cyclus te onderbreken om zo de verspreiding van het virus tegen te gaan is de geïnfecteerde personen reeds in isolatie zien te brengen voordat ze de kans hebben gekregen om het virus door te geven aan anderen. Hier kan de app een oplossing bieden: Wat als we een geïnfecteerd iemand tijdens zijn incubatietijd kunnen waarschuwen dat hij in contact is geweest met een geïnfecteerd iemand, zodat hij zich op tijd kan laten testen en in isolatie kan gaan voordat hij anderen kan infecteren? Stellen we ons voor dat er met behulp van de app een contact is geregistreerd tussen twee mensen, en een van de twee heeft een positieve testuitslag gekregen. De ander wordt via een bericht op de telefoon gewaarschuwd om zich direct te laten testen en daarna in isolatie te gaan. Als de uitslag positief is blijft deze persoon in isolatie en zal geen anderen meer infecteren die hij anders wel had geïnfecteerd. In dat geval ziet de infectiecyclus er zo uit:



Figuur 14: Onderbroken infectieketen

Het contact dat anders had plaatsgevonden op dag 9, vindt nu dus niet meer plaats. De derde persoon, voorgesteld door de derde rij aan bolletjes, zal in deze cyclus virusvrij blijven. Deze infectieketen hebben we in ieder geval succesvol weten te onderbreken aan de hand van de app die de tweede persoon op tijd heeft weten te waarschuwen.

Mede met deze opzet in het achterhoofd werd begin april 2020 in meerdere landen, waaronder Nederland, het idee gelanceerd om een ‘corona-app’, de CoronaMelder, te ontwikkelen (hierna de app).⁷⁸ Aan de hand van deze app konden mensen dus opslaan met wie ze in contact waren geweest in hun dagelijkse leven en kon er worden gewaarschuwd als men positief testte op het virus. De ontvangers van de waarschuwing kunnen dan een test ondergaan, en daarna vrijwillig in quarantaine gaan of zichzelf in ieder geval isoleren van anderen. Bij een positieve uitslag zit men dan de quarantaine uit en bij een negatieve uitslag kan men de quarantaine afbreken.

Over zowel de ontwikkeling als de privacy-aspecten en het praktische gebruik van de app zijn veel discussies geweest. Wij willen ons in deze paragraaf echter vooral richten op het conceptuele idee achter de app. In hoeverre kan zo’n app nuttig zijn bij het verlagen van de infectiecijfers? Onder welke omstandigheden zou zo’n app wel of niet een significante bijdrage hieraan leveren? Welke aannames spelen hierbij een rol? Is de app überhaupt een effectief middel?

Allereerst moeten we vanuit technisch oogpunt weten hoe de app ongeveer werkt. Met deze app wordt via een decentraal privacyvriendelijk protocol bijgehouden met wie je in contact bent geweest tijdens je dagelijkse leven.^{79,80} De app registreert een ‘contact’ door te kijken wie er tenminste 15 minuten lang in de buurt is geweest bij de gebruiker van de app. Hierbij wordt er gebruik gemaakt van de Bluetooth-technologie.⁸¹ Uiteraard moeten andere mensen dan ook de app gebruiken, en wordt er bij hen tevens een contact geregistreerd. De technische details zijn op dit vlak niet relevant en we gaan er ook vanuit dat de app zodanig is geprogrammeerd dat alle contacten netjes worden geregistreerd. Wel is één aspect belangrijk om te benoemen: De afstand waarop Bluetooth contact met andere apparaten kan maken is weliswaar binnen de directe omgeving van een gebruiker, maar dit is niet per se anderhalve meter, wat lange tijd als standaard voor een veilige afstand werd gehandhaafd. Als we ervan uitgaan dat infecties tussen twee mensen alleen binnen anderhalve meter kunnen plaatsvinden, dan zal Bluetooth soms ten onrechte een niet-contact registreren (fout-positief) of ten onrechte een echt contact niet registreren (fout-negatief). Omdat Bluetooth niet afgesteld kan worden op precies anderhalve meter, is het dus niet zeker of een contact c.q. een infectie daadwerkelijk heeft plaatsgevonden of dat, als deze wel plaatsvindt, deze wordt geregistreerd. Fout-positieven kunnen ontstaan als Bluetooth over een te grote afstand een contact registreert. De personen in kwestie zouden bijvoorbeeld tot 10 meter uit elkaar kunnen staan, of ze staan dichter dan anderhalve meter bij elkaar, maar met een muur tussen hen in. Fout-negatieven kunnen ontstaan als een infectie wel

plaatsvindt, maar deze niet wordt geregistreerd, bijvoorbeeld door onvoldoende signaalsterkte of te veel weerstand (in vakjargon ook wel path loss of attenuation genoemd), waardoor de apparaten van beide personen niet met elkaar in contact kunnen komen.

Als iemand de app niet gebruikt, dan is dit in feite ook een fout-negatieve situatie. Een contact c.q. een infectie vindt dan plaats zonder dat dit aan één kant of beide kanten wordt geregistreerd. Sommige mensen zullen de app sowieso niet installeren, en anderen zullen de app misschien na een tijd van actief gebruik weer verwijderen. Het is denkbaar dat mensen dit bijvoorbeeld uit frustratie doen na een fout-positieve melding, waardoor ze een keer onnodig in quarantaine zijn gegaan. Maar zelfs als de app wel wordt gebruikt, moet men de telefoon ook wel daadwerkelijk bij zich hebben tijdens het contactmoment. Als men tijdens een moment van infectie de telefoon niet bij zich heeft, wordt het contact immers niet geregistreerd. Aan de andere kant zou men de telefoon ergens kunnen laten liggen waar een geïnfecteerd iemand langs is geweest, zonder de eigenaar te hebben ontmoet. Er wordt dan een contact geregistreerd dat niet heeft plaatsgevonden. Dat is dan weer een fout-positief geval. Enkele papers kaarten dan ook aan dat de mogelijkheid op fout-positieven en fout-negatieven reëel is.^{82,83}

Het gebruik van de app in ons land kunnen wij aan de hand van twee conceptuele modellen simuleren, en de resulterende effecten daarbij bespreken. Ten eerste kunnen we beredeneren wat er zou gebeuren als we de app gebruiken in het geval dat alle omstandigheden ideaal zijn, en als tweede kunnen we beredeneren wat er gebeurt als de omstandigheden niet ideaal zijn c.q. meer samenhangen met de werkelijkheid die we hebben geobserveerd in 2020 nadat de app werd gelanceerd.

Theoretische, ideale omstandigheden

Bij het aanbieden van de app hebben we natuurlijk een voorstelling van hoe deze in het ideale geval gebruikt zou moeten worden. Samengevat gaan de theoretische, ideale omstandigheden uit van de volgende drie aannames.

- 1) Binnen de populatie waarin het virus rondcirkelt hebben letterlijk alle inwoners de app gedownload op hun telefoon en gebruikt iedereen deze actief.
- 2) De app registreert iedereen die minstens 15 minuten lang binnen een straal van 1,50 meter om de gebruiker heen aanwezig is geweest. Er zijn geen fout-positieven of fout-negatieven. (We nemen voor het gemak aan dat Bluetooth perfect op 1,50m afstand afgesteld kan worden.) Geïnfecteerde personen kunnen presymptomatisch vier dagen na infectie anderen aansteken (aanname gebaseerd op de incubatietijd).⁸⁴
- 3) Alle positieve testresultaten zijn geen vals-positieve uitslagen. Deze worden na de bekendmaking direct in de app ingevoerd, en alle contactpersonen worden direct geïnformeerd. Alle contactpersonen die een melding krijgen, laten zich direct testen en gaan daarna direct in quarantaine. Iedereen die in officieel in quarantaine hoort te zitten houdt zich netjes aan de quarantainevoorschriften.

Onder deze theoretische, ideale omstandigheden zal het dus mogelijk zijn om letterlijk elk contact dat plaatsvindt te registreren. Als vervolgens alle contacten worden geregistreerd, zullen ook alle infecties worden geregistreerd. De test, die 100% accuraat is, kan vervolgens uitsluitel geven over of er wel of niet een infectie heeft plaatsgevonden. Als dan letterlijk alle positief geteste mensen zich perfect aan de quarantainevoorschriften houden en niemand anders infecteren, dan zou het virus ook zeer snel moeten verdwijnen.

Praktische omstandigheden

De bovengenoemde ideale omstandigheden zijn zoals men misschien al vermoedt niet erg realistisch. In de praktijk werkt het natuurlijk anders. We kunnen van elk van de drie aannames onderzoeken waarom deze niet houdbaar zijn, en beredeneren wat voor invloed dit heeft op het infectieverloop.

1) Hoeveel mensen gebruiken de app?

Ten eerste zou het ideaal zijn als iedereen binnen een bepaalde populatie de app downloadt en deze actief gebruikt. We kunnen hier Nederland als voorbeeld nemen. Volgens enkele nieuwsartikelen heeft slechts een minderheid van enkele miljoenen mensen de app gedownload op hun telefoon.^{85,86} Aangezien vanuit de playstores van Google en Apple alleen het aantal downloads te vernemen is, is onduidelijk hoeveel mensen de app daadwerkelijk actief gebruiken of inmiddels alweer verwijderd hebben. Omdat Nederland in totaal zo'n 17,5 miljoen inwoners telt, is in ieder geval duidelijk dat een meerderheid van de mensen de app niet gebruikt. Zelfs in het meest gunstige geval zal maximaal een derde van de gehele bevolking de app actief gebruiken.

Wanneer slechts een fractie van de populatie de app gebruikt, bijvoorbeeld een derde, valt al een groot deel van het proces in het water. Los van de technologie van Bluetooth ontstaan er een hoop fout-negatieve gevallen alleen al door het feit dat het grootste deel van de mensen de app niet gebruikt: Veel infecties vinden dus wel plaats, maar worden niet geregistreerd en blijven daardoor onopgemerkt. Hooguit wordt de aanwezigheid van het virus eerst opgemerkt nadat er klachten ontstaan en iemand zich laat testen, maar dan is het virus misschien al doorgegeven aan anderen. Ook zullen presymptomatische infecties volledig onder de radar blijven als er niet wordt getest en niemand wordt gewaarschuwd. Op deze manier zal het virus ongemerkt worden verspreid en kan de app geen ondersteuning bieden om de verspreiding tegen te gaan.

Een tweede probleem hier is nog dat de Nederlandse bevolking geen vaste populatie heeft, maar onderhevig is aan constante migratie en toerisme vanuit voornamelijk andere Europese landen. We weten ook dat ieder land zijn eigen app heeft, die niet altijd gegevens kan uitwisselen met apps van andere landen.⁸⁷ Frankrijk wordt bijvoorbeeld niet ondersteund, waardoor een geïnfecteerde Fransman in Nederland andere mensen kan infecteren zonder dat dit contact wordt vastgesteld. Andersom zal een Nederlander in Frankrijk zonder dat hij het weet het virus kunnen oplopen. Mogelijk kan men dit probleem oplossen door vóór de inreis naar een ander land een test te ondergaan, echter niet iedereen zal dit doen waardoor sommige infecties onopgemerkt de grens over zullen gaan.

2) Infectieoverdracht

We gingen ervan uit dat een infectie alleen plaatsvindt binnen een straal van anderhalve meter als tenminste 15 minuten lang contact plaatsvond. We gaven eerder al aan dat Bluetooth niet afgesteld kan worden op anderhalve meter, en alleen al daardoor niet alle contactmomenten juist kan registreren. Sommige infecties zullen worden gemist en tegelijkertijd kunnen twee mensen als contact worden aangemerkt terwijl er geen contact plaatsvond.

Feit is echter ook dat we tot op de dag van vandaag nog niet met 100% zekerheid weten hoe het virus zich wel én niet verspreidt. Het idee dat we anderhalve meter afstand van elkaar moeten houden is vooral op de zogenoemde grote-druppel-theorie gebaseerd. Een infectieus persoon zou grote druppels kunnen uitscheiden die maximaal anderhalve meter

ver kunnen komen. Als dat letterlijk de enige manier is waarop het virus zich zou kunnen verspreiden, zou het logisch zijn om streng op het aanhouden van voldoende afstand te letten. De app kan dan als hulpmiddel fungeren voor het geval het aanhouden van voldoende afstand niet kan worden gewaarborgd in bepaalde situaties, zoals bijvoorbeeld in het openbaar vervoer.

Naast enkele esoterische ideeën over hoe het virus zich verspreidt, is er ook nog de aerosolentheorie. Aerosolen zijn kleine druppeltjes die virus kunnen bevatten en voor een bepaalde tijd binnen een ruimte in de lucht kunnen blijven hangen, afhankelijk van de mate van ventilatie en luchtverversing. Zo is in de buitenlucht het risico op een infectie erg laag, maar kan in een slecht geventileerde binnenruimte het risico erg hoog worden. De afstand tussen mensen is in dit geval niet of nauwelijks meer relevant. Ook hoeven mensen zich zelfs niet tegelijkertijd in dezelfde binnenruimte te bevinden om een infectie te laten plaatsvinden. Het is dus mogelijk dat iemand geïnfecteerd kan raken via aerosolen die iemand anders eerder op een dag heeft uitgescheiden in dezelfde binnenruimte, zonder dat deze twee mensen daadwerkelijk bij elkaar in de buurt zijn geweest. Ook zouden deze aerosolen zich via de ventilatie van een gebouw overal kunnen verspreiden als de lucht in de ventilatie niet wordt ververst met lucht van buiten. Vervolgens zou het dan mogelijk worden om vanuit een bepaalde ruimte andere mensen in andere ruimtes te infecteren, zonder dat ze bij elkaar in de buurt zijn geweest. De corona-app registreert echter alleen contacten tussen mensen die fysiek bij elkaar in de buurt zijn geweest. Wanneer een infectie wel plaatsvindt maar het contact niet wordt geregistreerd, heeft een app in zo'n geval weinig nut.

Hoe de verspreiding precies plaatsvindt is in deze context niet erg van belang. Van belang is vooral het gegeven dat, zelfs als ook maar een klein deel van alle infecties via aerosolen gaat, dan niet alle infecties kunnen worden geregistreerd door de app. Er zullen dus infecties plaatsvinden zonder dat deze worden opgemerkt.

Een andere vraag is nog of presymptomatische mensen überhaupt anderen kunnen infecteren c.q. ziek kunnen maken. Voor het infectieverloop kijken we niet naar de hoeveelheid virus die door iemand wordt uitgescheiden, terwijl dit wel een relevante vraag kan zijn. Immers, als presymptomatische mensen wel het virus kunnen overdragen aan anderen, maar niet een dusdanige hoeveelheid om een ander daadwerkelijk ziek te maken, dan zou het op zich 'veilig' zijn om het virus de vrije loop te laten. Als niemand ziek wordt van het virus is er ook geen epidemiologisch probleem, en als er geen probleem is dan hebben we in dit geval ook geen oplossing nodig in de vorm van maatregelen of een speciale app. Indien alleen symptomatische mensen anderen ziek kunnen maken, hebben we ook geen app nodig, de symptomen zijn immers zichtbaar. We kunnen infecties vermijden door de symptomatische persoon vriendelijk te verzoeken om thuis te blijven totdat de symptomen over zijn. Vaak zullen symptomatische personen ook uit zichzelf thuis willen blijven, zonder dat daar een quarantainevoorschrift voor nodig is.

3) Positieve testresultaten

In de paragraaf over de PCR-test hebben we al uitgebreid de eigenschappen besproken van deze test, die wordt ingezet om te bepalen of iemand drager is van het virus. In het ideale geval zouden we een test hebben die ons met 100% zekerheid kan vertellen of iemand het virus bij zich draagt of niet. De PCR-test kan dit om meerdere redenen niet.

Geen enkele laboratoriumtest, waaronder de PCR-test, geeft altijd perfect de juiste uitslag. Afhankelijk van verschillende factoren zullen er altijd fout-positieve en fout-negatieve uitslagen zijn. De test kan niet uitwijzen of iemand ziek is of symptomen heeft. Ook kan de test niet vertellen of er sprake is van

een actieve infectie, of dat een infectie in het verleden heeft plaatsgevonden. Er kan dus ook niet met zekerheid worden vastgesteld of en in hoeverre iemand besmettelijk is. De PCR-test geeft een non-binaire uitslag, terwijl wij alleen werken met binaire uitslagen (positief of negatief). De test geeft namelijk een bepaalde hoeveelheid aan PCR-cycli terug die vertaald moet worden in een positieve of negatieve uitslag. De vraag is echter vanaf hoeveel cycli iemand als positief mag worden bevonden. Hier lijkt geen eenduidig antwoord op te zijn, en in de praktijk lijken laboratoria zelf een willekeurig getal te kiezen als grenswaarde. Dit getal kan bijvoorbeeld op 35 tot 40 cycli liggen, terwijl het doorgaans het verstandigst is om de grenswaarde tussen 25 en 30 cycli te leggen.

Als we bijvoorbeeld stelselmatig 100.000 mensen per week testen, zullen er enerzijds honderden tot duizenden mensen ten onrechte een positieve uitslag krijgen en misschien enkele honderden ten onrechte een negatieve uitslag krijgen. Mensen met een fout-positieve uitslag kunnen onder de regels van het zogenoemde 3G- of 2G-beleid een bewijs krijgen van herstel, waardoor ze maandenlang zijn vrijgesteld van testen. Infecties die bij deze mensen dan plaatsvinden, zullen dan onopgemerkt kunnen worden doorgegeven. Anderzijds zullen mensen met een fout-negatieve uitslag niet in quarantaine gaan terwijl dat wel zou moeten. Hierdoor kunnen ze – zich in schijnzekerheid wanend – het virus ongemerkt verder verspreiden. Mensen die een fout-positieve uitslag krijgen kunnen ook onnodig met het virus in contact komen, omdat de kans dan groot is dat ze samen met werkelijk positieven worden afgezonderd.

Crisismanagement

We bespraken eerder dat er meerdere strategieën kunnen worden gekozen om met de uitbraak van een virus om te gaan. We willen nu de situatie bekijken vanuit het perspectief van een crisismanager die in opdracht van een overheid kan bepalen welke strategie er moet worden gevolgd om met het virus om te gaan zodra het rondcirkelt binnen de onder haar verantwoordelijkheid vallende populatie. Zo kan er besloten worden om verregaande vrijheidsbeperkingen in te stellen, in de hoop dat het infectieverloop binnen de populatie beïnvloed kan worden. Het is vanzelfsprekend dat dit nooit perfect kan en dat er fouten gemaakt zullen worden. Echter, dit betekent niet dat dit een vrijbrief is om fouten te maken, vooral als bijvoorbeeld een beleidskeuze evident onlogisch is of zelfs aantoonbaar tegenstrijdig met het gestelde doel. In dit geval willen we de strategie voor de omgang met het coronavirus in Nederland vooral vanuit conceptueel opzicht analyseren, en zullen we ons niet richten op cijfers van infectieaantallen, ziekenhuisbezetting en sterftegevallen.

Ongeveer vanaf februari 2020 kwam het virus aan in Nederland. Rond die tijd waren er nog geen vrijheidsbeperkende maatregelen actief en werd er nog niet op grote schaal getest. Hierdoor kon het virus zich in ieder geval wekenlang vrij verspreiden, ook al was dit nog maar in beperkte mate. Het nemen van vrijheidsbeperkende maatregelen was nog niet aan de orde. Dit is logisch: Er was nog niet veel bekend over het virus, en het zou best kunnen dat het virus niet veel erger zou zijn dan een griep. Met wat geluk zou het vanzelf uitdoven. Dan is het belangrijk om rustig te blijven en zich vooral te richten op de mensen die allicht op korte termijn acute zorg nodig hebben na een infectie met het virus.

Medio maart 2020 leek de situatie echter steeds te verergeren. Minister-president Mark Rutte hield een toespraak op televisie waarin hij uitlegde wat de Nederlandse bevolking de komende maanden staat te wachten. Een citaat:⁸⁸

“De realiteit is, dat het coronavirus onder ons is en voorlopig ook onder ons zal blijven. Er is geen eenvoudige of snelle uitweg uit deze zeer moeilijke situatie. De realiteit is ook dat de komende tijd een groot deel van de Nederlandse bevolking met het virus besmet zal raken. Dat is wat de deskundigen ons nu vertellen. En wat zij ons ook zeggen, is dat we in afwachting van een vaccin of medicijn de

verspreiding van het virus kunnen afremmen en tegelijkertijd gecontroleerd groepsimmunititeit op kunnen bouwen.”

Het wordt duidelijk in deze passage dat het te laat is om het virus te laten uitdoven (containment) omdat het zich daarvoor al te ver heeft uitgebreid. Er wordt uitgelegd dat we ons moeten richten op “groepsimmunititeit”. Dit komt overeen met de eerder besproken exponentiële groei aan infectiegevallen, waardoor het virus zich onder de populatie verspreidt. Het nadeel is dan dat binnen relatief korte tijd veel mensen ziek kunnen worden met een mogelijke overbelasting van de ziekenhuizen als gevolg. In ieder geval is het doel duidelijk. In de volgende passage wordt uitgelegd hoe dit er concreet uit komt te zien en welke afweging er is gemaakt tussen drie mogelijke scenario's:

“Maar we moeten ons wel realiseren dat het maanden of zelfs langer kan duren om groepsimmunititeit op te bouwen en in die tijd moeten we mensen die een groter risico lopen zoveel mogelijk afschermen. Alles overziend, zijn er 3 mogelijke scenario's.

Het 1e scenario is: het virus maximaal controleren. Dat leidt tot een beheerste verspreiding, onder groepen die het minste risico lopen. Dat is het scenario van onze keuze. Maximaal controleren betekent dat we proberen met maatregelen de piek in het aantal besmettingen af te vlakken en uit te smeren over een langere periode. Met deze aanpak waarin de meeste mensen alleen lichte klachten zullen krijgen bouwen we immunititeit op en zorgen we dat de zorg het aankan. Met als doel dat de verpleeghuizen, de thuiszorg, de ziekenhuizen en vooral de intensive care-afdelingen niet overbelast raken. Zodat er steeds voldoende capaciteit is de mensen te helpen die het meest kwetsbaar zijn.

Het 2e scenario is dat we het virus onbeheerst zijn gang laten gaan. Daarmee zou ons zorgsysteem in de piek van de besmetting volkomen overvraagd worden, waardoor er niet genoeg capaciteit zou zijn om kwetsbare ouderen en andere patiënten met een hoog risico te helpen. Dat moeten we uiteraard koste wat kost voorkomen.

Het 3e scenario is dat we eindeloos proberen het virus tegen te houden. Dat betekent dat het land helemaal op slot gaat. Zo'n rigoureuze aanpak kan op het oog aantrekkelijk lijken, maar deskundigen wijzen erop dat het bepaald geen kwestie van dagen of weken zou zijn. In dat scenario zouden we ons land feitelijk een jaar of zelfs langer moeten platleggen, met alle gevolgen van dien. En als het praktisch al zou kunnen - om mensen zo lang alleen met toestemming hun huis uit te laten komen - dan nog kan het virus meteen weer de kop opsteken als de maatregelen worden ingetrokken.

Nederland is een open land en zolang er geen vaccin is, zal het coronavirus als een golf door de wereld blijven gaan en ons land niet overslaan. Alle adviezen tot nu toe, alle maatregelen die eerder zijn afgekondigd zijn op het 1e scenario van 'maximaal controleren' gericht.”

De scenario's zijn dus samengevat als volgt:

- 1) Exponentiële groei met lichte maatregelen voor een kleine vertraging.
- 2) Vrije exponentiële groei, status-quo (geen maatregelen).
- 3) Exponentiële afname met behulp van ingrijpende maatregelen. Er vindt mitigatie plaats totdat er bijvoorbeeld een vaccin of een minder virulente variant komt.

Rutte legt uit dat er voor scenario 1 is gekozen. Dit is niet onlogisch: Er was toen ook al bekend dat veel mensen weinig tot geen last hebben van het virus, en als juist deze mensen zich zouden kunnen infecteren met een relatief lage ziektelast, dan zou het virus de risicogroepen lastiger kunnen bereiken. Met wat geluk zou het virus dan binnen enkele maanden tijd kunnen verdwijnen en kunnen we teruggaan naar 'normaal'.

Echter, kort na de toespraak werd er alsnog besloten tot het de facto uitvoeren van scenario 3. Er werden ingrijpende, vrijheidsbeperkende maatregelen ingesteld in de vorm van een lockdown en de verplichting om anderhalve meter afstand van elkaar te houden. Op dat moment was het virus al verspreid over het hele land, lagen de ziekenhuizen vol en werd het idee van groepsimmunitet terzijde geschoven. Door een aantal weken in lockdown te gaan zouden we de verspreiding van het virus kunnen afremmen: “Two weeks to flatten curve”.

Begin april 2020 gingen de infectiecijfers omlaag, maar bleven de maatregelen actief. Over groepsimmunitet werd niet meer gesproken, en in plaats daarvan werd verteld dat we zullen moeten wachten op een vaccin. Het doel leek te zijn verschoven naar een zachte mitigatie. Maatregelen werden telkens in stappen van enkele weken verlengd, en burgers werd opgedragen om zich er streng aan te houden in de hoop het virus te kunnen laten uitdoven. In de zomer van 2020 daalden de infectiecijfers. De CoronaMelder-app werd rond deze tijd gelanceerd, mensen konden deze downloaden op hun telefoon. Ondanks dat de infectiecijfers maar bleven dalen, lukte het niet om het virus volledig te laten verdwijnen.

De zomer van 2020 is een sleutelmoment waarop men opnieuw zou kunnen nadenken over waar men heen wil met het virus, met meerdere mogelijke scenario's:

- 1) Harde mitigatie/containment: Met een relatief laag aantal gevallen zou een harde lockdown afgekondigd kunnen worden om met een laatste inspanning de overgebleven gevallen uit te roeien. Dit is een gok, omdat er uiteindelijk maar enkele gevallen hoeven te ontsnappen om de poging tot uitroeiing teniet te doen. Waarschijnlijk zouden zulke maatregelen ook weinig draagkracht vinden onder de bevolking, waardoor deze lastiger te handhaven wordt. Bovendien heeft het weinig zin als andere Europese landen niet meedoen.
- 2) Het loslaten van alle maatregelen waardoor voor de herfst en winter alsnog snel groepsimmunitet opgebouwd kan worden.
- 3) Doorgaan met mitigatie: De maatregelen blijven van kracht en worden waar nodig aangepast.

In de zomer van 2020 wordt vervolgens besloten tot scenario 3: We houden de maatregelen aan en we wachten op het vaccin. De maatregelen die actief waren, werden ook weer in stappen van enkele weken verlengd, tot het voorjaar van 2022.

Resultaten

Uit beschikbare gegevens over het verloop van de pandemie kunnen we evalueren hoe de gekozen strategie van de overheid heeft uitgepakt en kunnen we deze vergelijken met onze scenario's. Het is in ieder geval niet gelukt om middels exponentiële afname het virus te laten uitdoven. Tot aan het eind van 2021, voor de opkomst van de omikronvariant, lijkt er eerder een beleid uit te zijn gekomen dat het meest overeenkomt met een constant verloop. Dit wordt weergegeven in de cijfers van het RIVM dat het zogenoemde R-getal bijhoudt en wat overeenkomt met de eerdergenoemde t_i als verspreidingsfactor. Hierbij moet wel de kanttekening gemaakt worden dat het R-getal niet erg betrouwbaar is, omdat dit zich baseert op de uitslagen van de eerder besproken PCR-test en bovendien een functie is van het aantal testen dat wordt uitgevoerd. Desondanks kunnen we op de website van het Coronadashboard bestuderen hoe dit R-getal zich ontwikkelt over tijd.⁸⁹ Ook kunnen we op de website van het RIVM zien hoeveel infecties (positieve tests) zijn gemeld bij de GGD's.⁹⁰ De cijfers zijn van eind december 2021. Zie onderstaande figuren.

Het reproductiegetal door de tijd heen



Deze grafiek laat het reproductiegetal door de tijd heen zien. De laatste twee weken ontbreken in de grafiek, omdat na 14 dagen een volledige berekening van het reproductiegetal gemaakt kan worden.

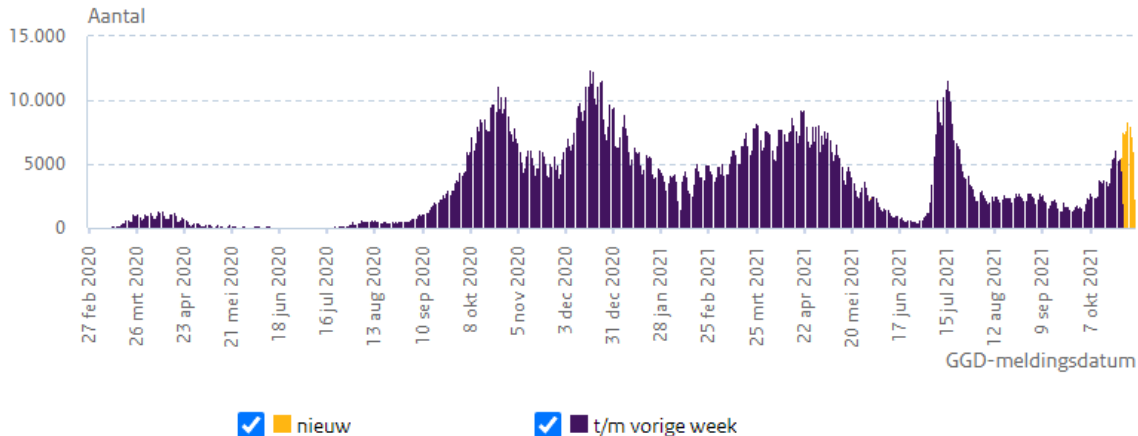


Waarde van dinsdag 28 december - Bron: RIVM

Figuur 15: Verloop van reproductiegetal t/m eind 2021

GGD Meldingen positief geteste personen per dag vanaf 27 februari 2020

Bron: RIVM



Figuur 16: Aantal infecties per dag t/m eind 2021

Het R-getal is uiteraard nooit constant, maar op het eerste gezicht valt uit de grafiek op te maken dat het R-getal gemiddeld rond de 1 zit, met periodes waar dit afwisselend eronder en erboven ligt, naast enkele uitschieters zoals de uitbraak na "Dansen met Janssen". Ook spelen enkele factoren een rol, zoals het seizoen en het aantal tests dat überhaupt wordt uitgevoerd. Dit zien we ook terug in het aantal dagelijkse positieve uitslagen dat afhankelijk van deze factoren kan variëren van enkele honderden tot meer dan tienduizend in een dag. Meermaals is er een exponentiële groei te zien, deze is echter meestal van korte duur. Ook zien we meermaals een exponentiële afname. Over het algemeen kunnen we spreken van een stabiliteit. Als we naar de uitslagengrafiek kijken, zouden we bijvoorbeeld voor het gemak kunnen aannemen dat er gemiddeld ca. 5.000 positieve testuitslagen per dag zijn. Dan kunnen we uitrekenen hoelang het in dit tempo zou duren voordat het virus alle 17,5

miljoen inwoners van Nederland heeft bereikt. Als we een deelsom maken, zou dit bijna 10 jaar kunnen duren (herinfecties niet meegerekend). De duidelijk meer infectieuze omikronvariant die in het begin van 2022 heerst wordt hier buiten beschouwing gelaten.

Misschien had de CoronaMelder-app nog een positieve bijdrage kunnen leveren aan de exponentiële afname. Maar zoals eerder besproken kan de impact niet groot zijn geweest vanwege het feit dat slechts een minderheid van de bevolking deze gebruikt of heeft gebruikt. In de loop van 2021 vond een evaluatie plaats door een groep academici om te beoordelen wat de app precies heeft opgeleverd.⁹¹ In hun beknopte rapport wordt gesteld dat het R-getal met 12,7% is afgenomen en daarmee een “kleine, maar merkbare toegevoegde waarde” heeft. Er wordt niet ingegaan op hoe dit getal precies tot stand is gekomen.

Ook wordt hier een denkfout zichtbaar. Een afname in het R-getal wordt gezien als iets positiefs. Dit is echter niet positief zolang het virus niet naar letterlijk nul gevallen gaat. Het virus kan zich immers nog altijd verspreiden, tot het uiteindelijk de hele populatie heeft bereikt. Een afname in het R-getal is integendeel juist funest. Een laag aantal infecties per keer zou immers betekenen dat de levensduur van het virus alleen maar verder wordt verlengd, het duurt dan juist langer voordat het virus ooit zal verdwijnen!

Als we aannemen dat de afname met 12,7% klopt, dan kan eerder de vraag gesteld worden of deze app meer kwaad dan goed heeft gedaan. Als we aannemen dat het R-getal vanaf de zomer 2020 tot aan de zomer van 2021 ongeveer constant rond de 1 lag en de maatregelen dezelfde bleven, dan zou dat betekenen dat zonder de app het R-getal rond de 1,10 zou kunnen liggen. In dat geval zouden geïnfekteerde, maar presymptomatische mensen het virus ongemerkt hebben verspreid binnen de samenleving, daar waar ze mét de app zich zouden laten testen en bij een positieve uitslag in quarantaine zouden gaan.

Aan de hand van integraalrekening kan berekend worden hoe lang het zou kunnen duren om de gehele populatie te bereiken. De vergelijking die we dan moeten oplossen is:

$$17.500.000 = \int_0^x A * t_i^{\wedge}(x) dx$$

Met trial-and-error kunnen we x proberen uit te rekenen, dat het aantal infectierondes voorstelt.⁹² Als we dan uitgaan van $A = 1.000$ initiële infecties in de zomer van 2020 en $t_i = 1,10$ dan komen we op een x tussen 77 en 78 rondes. Als elke ronde 5 dagen duurt, zitten we op iets meer dan een jaar. In de praktijk zou het infectieverloop echter als een normale verdeling verlopen, zoals we eerder al bespraken, waardoor het waarschijnlijk iets minder dan een jaar zou duren om het gros van de populatie te bereiken. In de zomer van 2021 zou er dan groepsimmunitet zijn geweest. Men zou dus kunnen vermoeden dat de app ondanks alle goede intenties eerder schade heeft berokkend en de kans op het bereiken van groepsimmunitet heeft verspeeld.

Conclusie

In de introductie vroegen we ons af wat nou eigenlijk het doel was van het beleid tijdens de COVID-19 pandemie en op welke manier dit doel bereikt zou moeten worden. Het doel dat aanvankelijk, in maart 2020, werd voorgesteld (groepsimmunitet), werd al snel vervangen door een minder duidelijk doel dat afwisselend werd beschreven met retoriek als “het coronavirus verslaan” en “het coronavirus onder controle houden”.

Het virus zou alleen kunnen verdwijnen als er letterlijk nul actieve infecties zijn. In principe kan dit op twee manieren bereikt worden: Óf het virus verspreidt zich middels exponentiële groei door de gehele

populatie, zodat deze met het virus in aanraking komt en natuurlijke immuniteit opbouwt, óf het virus zou voortijdig uitgedoofd kunnen worden door middel van het nemen van maatregelen ter beperking van het aantal contacten tussen mensen.

We bespraken eerder dat het echter om meerdere redenen niet mogelijk is om middels exponentiële afname het aantal infectiegevallen van het virus naar nul te brengen. Hiertoe zou men bijvoorbeeld de CoronaMelder-app kunnen gebruiken als de sleutel bij het zogenoemde bron- en contactonderzoek, zodat vermoedelijk geïnfekteerde mensen uit voorzorg in quarantaine kunnen gaan om infectieketens te onderbreken. Deze app kan, theoretisch gezien, alleen effectief zijn wanneer de gehele populatie deze actief gebruikt en er geen fout-positieve of fout-negatieve geregistreerde contacten zijn. Dat laatste is echter onmogelijk, mede doordat de gebruikte Bluetooth-technologie alleen contacten in de buurt kan registreren, wat echter niet altijd goed gaat. Ook wordt daarbij slechts uitgegaan van één manier van verspreiding van het virus via grote druppels (de grote-druppel-theorie) terwijl niet is uitgesloten dat ook aerosolen in min of meerdere mate verantwoordelijk zijn voor de verspreiding (aerosolentheorie). Zelfs al zouden aerosolen slechts een marginaal aandeel hebben in de verspreiding, dan zou dit alle moeite teniet doen. Het virus is immers pas weg bij letterlijk nul infecties en als er kort voor dit aantal weer een opleving komt, kan men weer opnieuw beginnen.

Mogelijk zouden we nog een kans hebben als we een test hadden die met 100% zekerheid kan uitwijzen of iemand al dan niet geïnfecteerd en/of infectieus is. Er bestaat echter geen enkele test die nooit fout-positieve of fout-negatieve uitslagen geeft. De PCR-test, waarvan de uitslagen worden gebruikt voor de infectiestatistiek en als grondslag dient voor alle corona-gerelateerde maatregelen, heeft op dat vlak ernstige tekortkomingen. Zo zal er altijd een kans bestaan op fout-positieve of fout-negatieve uitslagen. De PCR-test geeft daarbij een non-binaire uitslag in de vorm van het aantal gedraaide cycli. Deze moet worden vertaald in een binaire (positieve of negatieve) uitslag. De vraag is dan ook waar precies de grens moet worden getrokken. De praktijk leert dat verschillende laboratoria andere richtlijnen hanteren rondom het interpreteren van de uitslag.

Als exponentiële afname niet werkt en tegelijkertijd exponentiële groei wordt tegengegaan, komt men uit op een beleid, waarin er elke dag een relatief laag aantal nieuwe infecties plaatsvindt. Dit heeft weliswaar als voordeel dat de zorg niet overbelast kan raken met ziektegevallen, het nadeel is echter dat het virus niet op de korte termijn zal verdwijnen. Mark Rutte gaf dat eerder in zijn toespraak ook al toe: *“In dat scenario zouden we ons land feitelijk een jaar of zelfs langer moeten platleggen, met alle gevolgen van dien.”* Dit staat haaks op wat men vervolgens aan het volk heeft gecommuniceerd, namelijk het idee dat alles telkens nog maar een paar weken zou duren als men zich braaf aan de door de overheid ingestelde maatregelen zou houden.

In de zomer van 2020 komen we op een kantelpunt in de crisis. De schrik vanuit maart 2020 is eraf en het aantal actieve infecties is laag. De overheid moet vervolgens beslissen of de maatregelen worden behouden of worden afgeschaft en er kan worden teruggegaan naar de normale situatie, waarbij in dat geval het virus met exponentiële groei onder de bevolking zou kunnen circuleren. Uiteindelijk is er gekozen om de maatregelen te behouden en te speculeren op de spoedige komst van een vaccin. Het volk werd, geparafraseerd, uitgelegd dat ze slechts twee prikken zouden hoeven te nemen om hun vrijheid terug te krijgen.

Deze strategie is echter aantoonbaar niet eerlijk tegenover het volk, en daarbij roekeloos. Doordat de regering een vrije verspreiding van het virus niet toestond, en er bovendien geen beleid werd ingezet om teruggang naar nul infecties mogelijk te maken, ontstond het beleid van het constante verloop, dat als eigenschap heeft dat het virus nog jarenlang binnen de populatie circuleert. Men wist dus van tevoren al dat het niet een kwestie zou zijn van een paar weken of maanden, zoals het volk wel telkens werd voorgehouden om steun te vergaren voor het beleid. Mogelijk had het volk anders gereageerd op de maatregelen als het zich bewust zou zijn geweest van het feit dat het niet anders kon, en dat

men nog jarenlang vrijheidsbeperkende maatregelen zou ondervinden zolang het virus nog circuleert en de overheid weigert om het de vrije loop te laten.

Uiteindelijk heeft de overheid vooral gespeculeerd op een snelle komst van een goed vaccin met het idee om mensen massaal van immuniteit te voorzien zonder geïnfecteerd te worden met het coronavirus. Als een groot deel van de bevolking dan het vaccin heeft gehad, zou het verantwoord zijn om de maatregelen los te laten en het virus de vrije loop te laten. Het virus zou zich dan niet goed meer kunnen verspreiden en vervolgens binnen korte tijd uitdoven. Los van hoe goed de vaccinaties in de praktijk uiteindelijk hebben gewerkt, was het roekeloos om destijds te speculeren op de komst van een vaccin. Doorgaans duurt het 5 à 10 jaar voordat een vaccin na ontwikkeling op de markt wordt toegelaten. Deze keer werd daarbij ook grootschalig ingezet op een nieuwe mRNA-techniek waarvan nog volledig onduidelijk was in hoeverre deze effectief én voldoende veilig is. Aangezien het onmogelijk is om binnen een zeer kort tijdsbestek langetermijnstudies te doen omtrent effectiviteit en veiligheid, heeft men bewust het risico genomen om in te zetten op een vaccin dat mogelijk helemaal niet effectief of helemaal niet veilig is. Om deze redenen zou het vaccin niet gegeven mogen worden. Het risico dat de vaccinaties zouden falen was dus extreem groot. In beide gevallen zou dat betekenen dat het virus niet kan worden beteugeld en dat de maatregelen onder hetzelfde beleid dus nog jarenlang door zouden moeten gaan, voordat het virus een keer uitdooft.

We hebben dus uiteindelijk te maken met een evident onjuiste beleidskeuze dat geen enkel doel kán dienen behalve het overeind houden van de vrijheidsbeperkende maatregelen op lange termijn. Dit staat haaks op het idee dat de maatregelen tijdelijk zouden zijn. De Nederlandse overheid wist, of kon weten, dat dit beleid niet kon leiden tot een redelijke oplossing van de crisis binnen een afzienbare termijn zoals van de overheid had mogen worden verwacht. De andere keuze, het streven naar groepsimmunitet, had duidelijk de voorkeur moeten genieten. Hier had uiteindelijk ook voor gekozen moeten worden, aangezien de andere keuzes als optie geëlimineerd zijn. De Nederlandse overheid heeft dit, bewust of onbewust, nagelaten en is dan ook volledig aansprakelijk voor alle niet-nader gespecificeerde nevenschade die is voortgevloeid uit deze verkeerde beleidskeuze.

Schrijvers

Dit rapport is onderdeel van een project rondom de analyse van de gebeurtenissen tijdens de coronacrisis en is geschreven in opdracht van stichting Viruswaarheid Nederland. De schrijvers die hebben meegewerkt aan dit rapport deden dit op persoonlijke titel en op vrijwillige basis.

dr. Kris Denhaerynck, die de bijdragen rond de definities en de PCR-test vormgaf, heeft aan de universiteit van Basel (CH) een doctoraat in de richting epidemiologie behaald en houdt zich beroepshalve bezig met het analyseren van gegevens voor wetenschappelijke studies binnen het gebied van de gezondheidszorg.

ir. Marijn Scholtens heeft zich gewijd aan de bijdrage rondom de infectieverlooptheorie en een analyse van de inzet van de CoronaMelder-app. Hij bezit een Master Informatica van de Technische Universiteit München en is in het dagelijks leven actief als softwareontwikkelaar en analist in het Duitse bedrijfsleven.

Afkortingen

BCO – Bron- en contactonderzoek
CDC – Centers for Disease Control
CTB – Coronatoegangsbewijs
COVID – Coronavirus disease
DNA – Desoxyribonucleic acid; desoxyribonucleïnezuur
IgM, IgG – Immunoglobuline M, -G
GGD – Gemeentelijke Gezondheidsdienst
NVW – Negatief voorspellende waarde
PVW – Positief voorspellende waarde
RIVM – Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RNA – Ribonucleic acid; ribonucleïnezuur
ROC – Receiver Operating Characteristic
RT-qPCR – Reverse transcription, quantitative polymerase chain reaction
SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome coronavirus

Referenties

1. RIVM. Gripeepidemie in Nederland. 2020; <https://www.rivm.nl/nieuws/gripeepidemie-in-nederland-1>. Geraadpleegd op 11feb2022.
2. Sciensano (Belgisch Instituut voor Gezondheid). Influenza. 2020; <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/influenza#wat-is-een-gripeepidemie-of-griepandemie>. Geraadpleegd op 11feb2022.
3. WHO. Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR). 2008; <https://web.archive.org/web/20080110194303/http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/index.html>. Geraadpleegd op 01jan2022.
4. WHO. THE WHO PANDEMIC PHASES. 2009; <https://web.archive.org/web/20200421161230/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143061/>. Geraadpleegd op 21apr2020.
5. WHO. International Health Regulations (2005) - 2nd ed. 2008; <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580410>. Geraadpleegd op 29dec2021.
6. WHO. Constitution of the World Health Organization. 2006; https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf. Geraadpleegd op 29dec2021.
7. Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. J Travel Med 2020;27.
8. UN. Vienna Convention on the Law of Treaties. In: Nations U, ed1969.
9. WHO. World Health Assembly agrees to launch process to develop historic global accord on pandemic prevention, preparedness and response. 2021; <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-world-health-assembly-agrees-to-launch-process-to-develop-historic-global-accord-on-pandemic-prevention-preparedness-and-response>. Geraadpleegd op 03jan2022.
10. Zarocostas, J. WHA sees changes to health regulations and WHO funding. The Lancet 2022;399.
11. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed 2020;91:157-160.
12. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020; <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Geraadpleegd op 01jan2022.
13. WHO says it no longer uses 'pandemic' category, but virus still emergency [press release]. Reuters, February 24, 2020 2020.

14. Zhu H, Zhang H, Ni S, Korabecna M, Yobas L, Neuzil P. The vision of point-of-care PCR tests for the COVID-19 pandemic and beyond. *Trends Analyt Chem* 2020;130:115984.
15. Jessa Ziekenhuis. Het principe van PCR. 2022; <https://www.jessazh.be/deelwebsites/moleculaire-diagnostiek/moleculaire-diagnostiek/wat-is-moleculaire-diagnostiek/de-polymerase-chain-reaction-pcr/het-principe-van-pcr>. Geraadpleegd op 17jan2022.
16. Borger P, Malhotra B, Yeadon M, et al. Review report Corman-Drosten et al. *Eurosurveillance* 2020. 2021; file:///C:/Users/denhaery/Downloads/Review%20report%20Corman-Drosten%20et%20al.%20Eurosurveillance%202020%20E2%80%93%20CORMAN-DROSTEN%20REVIEW%20REPORT.htm. Geraadpleegd op 17dec2021, 2021.
17. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25.
18. Zhang Y-Z, Wu F, Chen Y-M, et al. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.2>. Geraadpleegd op 26dec2021.
19. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269.
20. CDC. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. 2020; <https://www.fda.gov/media/134922/download>. Geraadpleegd op 26dec2021.
21. CDC. 07/21/2021: Lab Alert: Changes to CDC RT-PCR for SARS-CoV-2 Testing. 2021; https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2021/07-21-2021-lab-alert-Changes_CDC_RT-PCR_SARS-CoV-2_Testing_1.html. Geraadpleegd op 26dec2021.
22. CDC. CDC's Influenza SARS-CoV-2 Multiplex Assay and Required Supplies. 2021; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/multiplex.html>. Geraadpleegd op 03jan2022.
23. Yeadon M. The Covid Lies. 2022; <https://doctors4covidethics.org/wp-content/uploads/2022/04/The-Covid-Lies-updated.pdf>. Geraadpleegd op 30apr2022.
24. Blanca J. La estafa se constata: la PCR no detecta el SARS-CoV-2. *DSalud* 2020;242.
25. Viruswaarheid. Onderzoek naar de diagnostiek van covid-19 met behulp van PCR testen in het teststraattraject. 2021; https://viruswaarheid.nl/wp-content/uploads/2020/09/Rapport_PCRtest_SARS-CoV-2_definitief_23aug2020.pdf. Geraadpleegd op 17dec2021.
26. Lee SH. Testing for SARS-CoV-2 in cellular components by routine nested RT-PCR followed by DNA sequencing. *International Journal of Geriatrics and Rehabilitation* 2020;2:69-96.
27. FIND. SARS-COV-2 MOLECULAR ASSAY EVALUATION: RESULTS. 2020; https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/07/FIND_SARS-COV2_molecular-assay-evaluation-results_03Jul2020.pdf.
28. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156-1163.
29. André E, Bottieau E, Cuyppers L, et al. Interpretatie van een RT-PCR resultaat met enkel sporen van SARS-COV-2. 2021; http://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/20210531_Advice_RAG_Interpretation%20of%20traces%20of%20SARS-CoV-2_NL.pdf. Geraadpleegd op 10Feb2022.
30. Puii T. Scientists identify zoo animals using solely DNA sucked from the air — and this could forever change how we monitor biodiversity. 2022; <https://www.zmescience.com/ecology/animals-ecology/edna-for-air-zoo-samples-0532532/>. Geraadpleegd op 17jan2022.
31. Strong JE, Feldmann H. The Crux of Ebola Diagnostics. *J Infect Dis* 2017;216:1340-1342.
32. Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract* 2021;221:153443.

33. Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction-Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. *Clin Infect Dis* 2021;72:e921.
34. 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;39:1059-1061.
35. Tanner WP, Jr., Swets JA. A decision-making theory of visual detection. *Psychol Rev* 1954;61:401-409.
36. Bonten M. Covid-19: een fout-positieve PCR-testuitslag. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2020;164:C4670.
37. CDC. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. 2020; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>. Geraadpleegd op 14aug2020.
38. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020;25.
39. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, et al. Viral Dynamics and Immune Correlates of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity. *Clin Infect Dis* 2021;73:e2932-e2942.
40. Hannecart A, Litzroth A, Kabamba B, et al. Interpretation of PCR results and infectivity. 2020; https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/30300630_Advice_RAG_interpretation%20PCR.pdf. Geraadpleegd op 10dec2020.
41. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020;71:2663-2666.
42. Adlhoch C, Broberg E, Ciancio B, et al. Population-wide testing of SARS-CoV-2: country experiences and potential approaches in the EU/EEA and the United Kingdom. 2020; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-population-wide-testing-country-experiences.pdf>. Geraadpleegd op 22dec2021.
43. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniowski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med* 2020;8:1167-1168.
44. Mayers C, Baker K. Impact of false-positives and false-negatives in the UK's COVID-19 RT-PCR testing programme. 2020; https://web.archive.org/web/20201101025107/https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895843/S0519_Impact_of_false_positives_and_negatives.pdf. Geraadpleegd op 06jan2020.
45. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 2020;369:m1808.
46. Huys E. PCR-test blijft betrouwbaar, ondanks kleine kans op vals-positieven. 2020; <https://factcheck.vlaanderen/factcheck/pcr-test-blijft-betrouwbaar-kleine-kans-op-vals-positieven>. Geraadpleegd op 21jan2022.
47. Institut Pasteur. Protocol: Real-time RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2. 2020; https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2v. Geraadpleegd op 10feb2022.
48. Mandavilli A. Your Coronavirus Test Is Positive. Maybe It Shouldn't Be. *The New York Times*. 29aug2020, 2020.
49. Jefferson T, Dietrich M, Brassey J, Heneghan C. CG Report 7: PCR Testing in the UK During the SARS-CoV-2 Pandemic – Evidence From FOI Requests. 2022; <https://collateralglobal.org/article/pcr-testing-in-the-uk-during-the-sars-cov-2-pandemic/>. Geraadpleegd op 24mrt2022.
50. Public Health England. Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR: A guide for health protection teams. 2020; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data

- [a/file/926410/Understanding_Cycle_Threshold_Ct_in_SARS-CoV-2_RT-PCR_.pdf](#).
Geraadpleegd op 20dec2020.
51. Sluimer J, Goderski G, van den Brink S, et al. External Quality Assessment of laboratories Performing SARS-CoV-2 Diagnostics for the Dutch Population. 2021; https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-05/LEQA2%20of%20February%202021_V3_20210520_Final.pdf.
 52. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
 53. Bayes T, Price R. An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances. *Philosophical Transactions* 1763;53:370-418.
 54. Gardner IA, Greiner M. Receiver-operating characteristic curves and likelihood ratios: improvements over traditional methods for the evaluation and application of veterinary clinical pathology tests. *Vet Clin Pathol* 2006;35:8-17.
 55. FIND. RAPID DIAGNOSTIC TESTS FOR COVID-19. 2020; https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/05/FIND_COVID-19_RDTs_18.05.2020.pdf.
 56. Spencer E, Jefferson T, Brassey J, Heneghan C. When is Covid, Covid? 2020; <https://www.cebm.net/covid-19/when-is-covid-covid/>. Geraadpleegd op 03jan2022.
 57. Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax* 2020;75:693-694.
 58. Department of Health & Social Care. Vivaldi 1: COVID-19 care homes study report 2020; <https://archive.is/k0G0V>. Geraadpleegd op 04jan2022.
 59. CDC. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. 2021; https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html?ACSTrackingID=USCDC_2146-DM61940&ACSTrackingLabel=Lab%20Alert%3A%20Changes%20to%20CDC%20RT-PCR%20for%20SARS-CoV-2%20Testing&deliveryName=USCDC_2146-DM61940. Geraadpleegd op 25dec2021.
 60. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. 2020; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>. Geraadpleegd op 20dec2021.
 61. RIVM Serology Taskforce. Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use. 2020; https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-01/Status%20validation%20POC%20Ab%20tests_20200715_final.pdf. Geraadpleegd op 15Jul2020.
 62. RIVM Centrum Infectieziektebestrijding. Status validatie SARS-CoV-2-antigeensneltesten 19 juli 2021. Status validatie SARS-CoV-2-antigeensneltesten 19 juli 2021. 2021; https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2021-07/Status%20validatie%20SARS-CoV-2%20antigeensneltesten_19%20juli%202021.pdf. Geraadpleegd op 20dec2021.
 63. Smits F, Torensma B, Groenwolf R, et al. De SARS-CoV-2-antigeentest is niet accuraat genoeg. *Huisarts en Wetenschap* 2021;64:42-44.
 64. Homza M, Zelena H, Janosek J, et al. Five Antigen Tests for SARS-CoV-2: Virus Viability Matters. *Viruses* 2021;13.
 65. Pekosz A, Parvu V, Li M, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis* 2021;73:e2861-e2866.
 66. Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA, Divisenko EV, et al. The Value of Rapid Antigen Tests for Identifying Carriers of Viable SARS-CoV-2. *Viruses* 2021;13.
 67. Love J, Wimmer MT, Toth DJA, et al. Comparison of antigen- and RT-PCR-based testing strategies for detection of SARS-CoV-2 in two high-exposure settings. *PLoS One* 2021;16:e0253407.
 68. edm. Dit zijn de nieuwe quarantaineregels. *De Standaard*. 05jan2022, 2022.
 69. RIVM. Beleid SARS-CoV-2-PCR bij personen zonder klachten. 2020.

70. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Jr., Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2031756.
71. Mullis K. Kary Mullis discusses the PCR Test. <https://www.youtube.com/watch?v=-ueVTcOSD1k>. Geraadpleegd op 04jan2022.
72. Ramos de Almeida M, Paramés A. In: Lisboa TdRd, ed. Vol Proc. 1783/20.7T8PDL.L1. Lisboa2020.
73. Kolata G. Faith in Quick Test Leads to Epidemic That Wasn't. *The New York Times*. 22Jan2007, 2007.
74. Bhat V, Chavan P, Khattry N, Gupta S. Dynamics of viral RNA load, virus culture, seroconversion & infectivity in COVID-19 patients: Implications on isolation policy. *Indian J Med Res* 2021;153.
75. Desmet M. In de coronacrisis is de publieke opinie in de greep van absurde oordelen. In. *Knack*2020.
76. Macfarlane J. Did flawed PCR tests convince us Covid was worse than it really was? Britain's entire response was based on results - but one scientist says they should have been axed a year ago. 2022; <https://www.dailymail.co.uk/health/article-10606107/Did-flawed-tests-convince-Covid-worse-really-was.html>. Geraadpleegd op 30mrt2022, Mail on Sunday.
77. Deeks JJ, Brookes AJ, Pollock AM. Operation Moonshot proposals are scientifically unsound. *BMJ* 2020;370:m3699.
78. Coronamelder. <https://www.coronamelder.nl/nl/>.
79. Coronamelder technisch. <https://web.archive.org/web/20210124160809/https://www.coronamelder.nl/nl/faq/6-hoe-werkt-de-app-technisch-precies/>.
80. Specificatie Apple&Google. <https://covid19-static.cdn-apple.com/applications/covid19/current/static/contact-tracing/pdf/ExposureNotification-BluetoothSpecificationv1.2.pdf>.
81. Bluetooth. <https://www.bluetooth.com/learn-about-bluetooth/key-attributes/range/>.
82. Pandl KD, Thiebes S, Schmidt-Kraepelin M, Sunyaev A. How detection ranges and usage stops impact digital contact tracing effectiveness for COVID-19. *Nature Scientific Reports* 2021;11:9414.
83. Leith DJ, Farrell S. Coronavirus Contact Tracing: Evaluating The Potential Of Using Bluetooth Received Signal Strength For Proximity Detection. 2020; <https://arxiv.org/abs/2006.06822>.
84. RIVM. Richtlijnen & Draaiboeken. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
85. Schenk W. Hoe succesvol is de corona-app? *Trouw* 2020; <https://www.trouw.nl/binnenland/hoe-succesvol-is-de-corona-app~bbe88a94/>.
86. RTLNieuws. CoronaMelder is effectief, maar we downloaden hem maar weinig. 2021.
87. Coronamelder in andere landen. <https://www.coronamelder.nl/nl/faq/1-7-werkt-coronamelder-ook-met-apps-uit-andere-landen>.
88. Rijksoverheid. TV-toespraak van minister-president Mark Rutte. 2020; <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/toespraken/2020/03/16/tv-toespraak-van-minister-president-mark-rutte>.
89. Coronadashboard. <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/reproductiegetal>.
90. RIVM. Ontwikkeling SARS-CoV-2 in grafieken. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/grafieken>.
91. Coronamelder. CoronaMelder: de resultaten. https://www.coronamelder.nl/media/Samenvatting_evalatie_CoronaMelder_na_9_maanden.pdf.
92. Integral calculator. <https://www.integral-calculator.com/>.
93. Seedorf J. *Epidemiologisches Bulletin* 39 (p. 8). 2020; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/39_20.pdf?__blob=publicationFile. Geraadpleegd op 18mei2022.
94. NIVEL. <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/actuele-weekcijfers-aandoeningen-surveillance>. Geraadpleegd op 20mei2022.

95. Shirato K, Yano T, Senba S, et al. Detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Virology* 2014;11:139.
96. Europees Parlement en de Raad.2022; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&qid=1653473221794&from=NL>. Geraadpleegd op 30Mei2022.
97. Meijer, A. Validatierapport Coronavirus 2019 n-CoV detectie PCR. 2020; <https://wobcovid19.rijksoverheid.nl/publicaties/9fc738ac90f640f248b85f8b11b1aec6/bijlagen-bij-besluit-wob-verzoek-aangaande-rivm-in-de-periode-mei-2020-i.pdf>. Geraadpleegd op 30Mei2022.
98. Wijsman, L. Verification of qRT-PCR assay for detection of SARS-CoV-2. 2020; <https://wobcovid19.rijksoverheid.nl/publicaties/9fc738ac90f640f248b85f8b11b1aec6/bijlagen-bij-besluit-wob-verzoek-aangaande-rivm-in-de-periode-mei-2020-i.pdf>. Geraadpleegd op 30Mei2022.