

# PCR-testen

Voor een onderbouwde visie met betrekking tot testen tracht **Luchtvaart Covid Collectief** belanghebbende partijen met dit document meer informatie te verschaffen over de gebruikte diagnostische methoden. PCR is het fundament van de genomen maatregelen met betrekking tot het SARS-CoV-2 virus. De PCR-test vormt het fundament voor de statistieken van het aantal positieve testen, besmettelijke personen, R-waarde, ziekenhuisopnames, IC-opnames, sterfgevallen en de vele modellen.

Het fundament kan dan maar beter ijzersterk zijn. Basiskennis en begrip van PCR en met name van de beperkingen van PCR, zal doen begrijpen dat we op vele vlakken bochten aan het afsnijden zijn. Dit heeft enorme maatschappelijke gevolgen.

## Wat is 'PCR'?

De afkorting PCR staat voor 'polymerase chain reaction', een polymerasekettingreactie. Het is een techniek die in diverse laboratoria gebruikt wordt. Met deze techniek kunnen onderzoekers een minuscule hoeveelheid DNA vermeerderen, tot er genoeg van is om te detecteren, onderzoeken, gebruiken of te analyseren. De ontdekking van PCR heeft bijvoorbeeld forensisch onderzoek enorm vooruitgeholpen. PCR is kort gezegd, een laboratoriumtechniek.

## Hoe werkt het?

Met PCR kan specifiek genetisch materiaal (een stukje DNA) worden verdubbeld door middel van een gecontroleerde temperatuurverhoging en -verlaging. Deze verdubbelingstap heet een 'cycle'. Hoe meer cycles uitgevoerd worden, des te meer kopieën er ontstaan van het stukje DNA. Iedere cycle levert daarmee een exponentiële toename op van de hoeveelheid genetisch materiaal.

Om aan te geven hoe snel het aantal vermeerderingen gaat ten opzichte van de hoeveelheid beginmateriaal:

- 1 cycle: 2 x
- 2 cycles: 4 x
- 10 cycles: 1024 x
- 20 cycles: 1.048.576 x
- 30 cycles: 1.073.741.824 x
- 40 cycles: 1.099.511.627.776 x
- 45 cycles: 35.184.372.088.832 x

Door middel van PCR is een niet-detecteerbare hoeveelheid DNA te vermeerderen tot een detecteerbare hoeveelheid. Is er DNA aanwezig waarnaar je opzoek bent? Dan ga je dat, met PCR, kunnen vinden.

Omdat het SARS-CoV-2 virus een zogenaamd RNA-virus is, dient dit RNA door enzymen omgezet te worden in DNA alvorens vermenigvuldigd te kunnen worden. Het enzym dat hiervoor zorgdraagt heet 'reverse transcriptase' (RT). Om die reden wordt in het geval van vermeerdering van RNA-virusmateriaal gesproken over RT-PCR.

## **Wat toont PCR aan?**

Een 'positieve' PCR-test is de bevestiging dat er een stukje DNA (gen) in het monster van de geteste persoon zat. Er wordt getest op 'aanwezigheid' van een gen op de eerste verdedigingslinie van het lichaam, de slijmvliezen. Niets meer, niets minder.

Het aantal cycles dat benodigd is alvorens het specifieke gen gedetecteerd kan worden, heet de 'cycle threshold' ofwel de Ct-waarde. De Ct-waarde geeft zo een indicatie voor de hoeveelheid van het gezochte gen in het afnamemonster. Bij een lage Ct-waarde (minder cycles) was er in beginsel meer van het gezochte gen aanwezig. Zijn er veel cycles benodigd alvorens het gen gedetecteerd kon worden, dan was de beginhoeveelheid klein.

## **Wat toont PCR niet aan?**

De kern van het SARS-CoV-2 coronavirus bestaat uit RNA, opgebouwd uit vele genen. Onder andere N-, S-, E-, RdRP- en ORF1a/b-genen.[1] De detectie van een enkel stukje gen, bijvoorbeeld E-gen, betekent niet dat alle andere noodzakelijk genen, benodigd voor een intacte RNA-kern, óók aanwezig zijn. De RNA-kern van het coronavirus wordt omgeven door een eiwitmantel. Ook deze wordt niet gedetecteerd door PCR. PCR toont dus nooit intact virus aan.

Een positieve test zegt ook niet of het virus daadwerkelijk jouw cellen is binnengedrongen en ook niet of het virale materiaal zich actief vermenigvuldigt. Zonder uit te sluiten of er mogelijk andere pathogenen (bijvoorbeeld andere virussen) aanwezig zijn, kan de oorzaak van de klachten niet toegewezen worden aan enkel een positieve PCR uitslag. Ook zegt een positieve test niet of je besmettelijk bent voor een ander.

Een PCR-testuitslag is daarmee nadrukkelijk op zichzelf geen klinische diagnose. De fabrikanten van PCR-testkits zijn hier heel duidelijk over in de gebruiksinstructies: *"Positive results are indicative of the presence of SARS-CoV-2 RNA; clinical correlation with patient history and other diagnostic information is necessary to determine patient infection status. Positive results do not rule out bacterial infection or co-infection with other viruses. The agent detected may not be the definite cause of disease."* [2]

## PCR-resultaten versus celkweek

Met betrekking tot publieke gezondheid zou de enige, relevante vraag moeten zijn: wanneer is iemand besmettelijk? Besmettelijkheid is een situatie van hoge virusload en hangt in sterke mate samen met openlijke klachten, zoals neusverkoudheid of hoesten. Hierbij worden druppeltjes en aerosolen geproduceerd waarin zich intact viraal materiaal kan bevinden.[3]

Door middel van celkweek kan in een lab worden vastgesteld in hoeverre iemand intact virus bij zich draagt en daarmee mogelijk besmettelijk is.[3] Celkweek-onderzoek is tijdrovend (1 tot 2 weken) en kan enkel plaats vinden in labs met een minimaal veiligheidsniveau (BSL-3). Om deze redenen kunnen lang niet alle laboratoria dit soort onderzoek doen en celkweek is daarmee op grote schaal onmogelijk.

Diverse celkweekstudies hebben een verband gelegd tussen Ct-waarde en in hoeverre deze persoon mogelijk nog intact virus bij zich draagt.[4][5][6] In september 2020 is er een uitvoerige studie gepubliceerd die het verband legt tussen 3790 positieve PCR-testen op het E-gen en de mate van kweekbaarheid.[4]

Dit zijn daarvan de resultaten:

- Bij Ct-waarde 20: tot 87% is kweekbaar;
- Bij Ct-waarde 25: tot 69% is kweekbaar;
- Bij Ct-waarde 30: tot 22% is kweekbaar;
- Bij Ct-waarde 35: tot 3% is kweekbaar;
- Bij Ct-waarde hoger dan 35: geen monsters kweekbaar.

Wat deze resultaten feitelijk aantonen is dat van iedereen die na 30 cycles positief test op het E-gen met PCR, 78% niet meer besmettelijk kan zijn. Bij 35 cycles loopt dit op naar 97%. Alle studies naar celkweek hebben één ding gemeen: hoe hoger de Ct-waarde, hoe kleiner de kans op intact virus.

## Interpretatie van resultaten

In een publicatie van maart 2021 stelt het RIVM: *“Momenteel onderzoekt het Erasmus MC het verband tussen de Ct-waarde, hoeveelheid viraal RNA en de mate van aanwezigheid van infectieus virus.”* [7] Het is op zijn zachtst gezegd bijzonder vreemd dat na meer dan anderhalf jaar gebruik van PCR voor de diagnostisering van COVID-19, dit onderzoek nog altijd uitgevoerd moest worden.[8] Ziet het RIVM een gebrek aan noodzaak?

Via antwoord op een WOB-verzoek laat het RIVM weten de Ct-waarden niet door te krijgen van laboratoria en geen kennis te hebben van de verdeling van Ct-waardes binnen de populatie.[9] Alle positieve PCR-resultaten worden echter vervolgens wel bij elkaar opgeteld. Tot en met 9 juli 2021 is daarmee op het Corona Dashboard een berekening van

het aantal besmettelijke personen gepresenteerd.[10] Zonder kennis van de Ct-waarden is de manier waarop deze cijfers tot stand zijn gekomen, voor eenieder met basiskennis van diagnostiek (en in het bijzonder PCR) onverdedigbaar.

Tot op heden is er nog altijd geen internationale standaard (SOP) in het onderscheiden van een infectieus en niet-infectieus persoon. PCR is verre van de 'gouden standaard' om dit onderscheid te kunnen maken.[4][5][6][8]

## **Testen in de luchtvaart**

Op dit moment dienen vele reizigers (en bemanningen) in de commerciële luchtvaart zich vooraf te laten testen. Dit zijn veelal passagiers en bemanningen zónder corona-gerelateerde klachten. Inmiddels betreffen dit al miljoenen uitgevoerde testen, waarbij geen enkele duiding is tussen mogelijke besmettelijkheid en een positieve uitslag. Het gevoerde beleid strookt daarbij geenszins met het beleid vanuit het RIVM, waarbij je je alleen bij corona-gerelateerde klachten laat testen.

Het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), het equivalent van het RIVM, schrijft kleurcoderingen van landen voor op basis van het aantal positieve testen ofwel 'cases'. [11] Met de kleuren groen, oranje, rood en donkerrood wordt de ernst van de situatie gepresenteerd. Eind juli 2021 kleurde Nederland donkerrood. Echter, een positieve test is nadrukkelijk géén diagnose en daarmee ook geen case. Een positieve test zonder de relatie met symptomen te leggen en een door een deskundige (arts) gestelde diagnose is een lege huls.

Op basis van een enorme hoeveelheid testdata, waarvan ook het RIVM niet lijkt te weten welk aandeel hiervan lege hulzen zijn, wordt beleid gevoerd waarvan de gevolgen gigantisch zijn. Niet alleen voor de luchtvaart, maar voor de samenleving als geheel.

## **Testuitslagen en publieke gezondheid**

Voor maatregelen met betrekking tot publieke gezondheid, zoals quarantaine verplichtingen of reisbeperkingen, is het volstrekt irrelevant of een persoon nog een fragment viraal RNA in zijn neus heeft zitten. Om iemand op basis van louter een positieve PCR-test in quarantaine te plaatsen of reisrestricties op te leggen is zelfs moreel verwerpelijk. Diverse studies tonen aan dat 50 – 75% van de positieve PCR-testen afkomstig zijn van post-infectieuze individuen.[12][13]

Gezonde mensen zonder klachten (asymptomatisch) zijn niet ziek en hebben dus per definitie geen COVID-19 (Corona Virus Disease). Gezonde mensen zonder symptomen dragen niet bij aan de verspreiding van het virus.

Uiteraard kan iemand zonder klachten die positief test, ook in een beginstadium van een infectie zitten en nog klachten gaan ontwikkelen (presymptomatisch). Besmettelijke overdracht bij niet-symptomatische personen is zeldzaam en bovenal zijn zij nooit de drijfveer van een pandemie, aldus zowel de WHO als Anthony Fauci. [14][15]

Het massaal testen van personen zonder klachten en zonder verdere diagnose van een arts is medisch en ethisch gezien een enorme dwaling. De vraag die hardop gesteld moet worden is of de wereld nu niet in een 'test-epidemie' verzeild is geraakt.

## COVID-ziekenhuisopnames

Op 26 juli 2021 kopte The Telegraph in het Verenigd Koninkrijk: *"Exclusive: Over half of Covid hospitalisations tested positive after admission."*[16]. Maar liefst 56% van de 'cases' waren niet gedetecteerd, alvorens men een standaard COVID-test afnam voor eenieder die voor welke reden dan ook werd opgenomen.

Prof Heneghan: *"When people hear about hospitalisations with Covid, they will assume that Covid is the likely cause, but this data shows something quite different – this is about Covid being detected after tests were looking for it."*

Sir Graham Brady: *"Counting all patients who test positive as Covid hospitalisations is inevitably misleading and gives a false picture of the continuing health impact of the virus."*

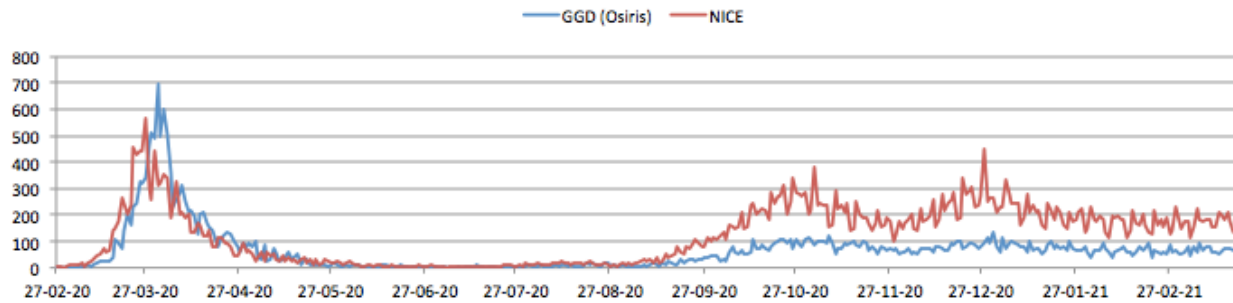
In Nederland is dit niet anders:

*"Tot en met 16 december 2020 gebruikte het dashboard cijfers uit de Osiris database. De gegevens in Osiris zijn voornamelijk afkomstig van de GGD'en. Osiris kent echter een aanzienlijke onderrapportage van ziekenhuisopnames doordat de GGD'en niet altijd meer informatie krijgen over ziekenhuisopnames van COVID-patiënten."*

*Het bestand van NICE is completer, maar hanteert ook een ruimere definitie van ziekenhuisopname. Osiris neemt alleen de patiënten mee die vanwege COVID-19 in het ziekenhuis liggen, terwijl NICE ook ziekenhuisopnames rapporteert van patiënten met COVID-19 die om een andere reden in het ziekenhuis zijn opgenomen."*[17]

Was er voorheen sprake van aanzienlijke onderrapportage óf is er momenteel sprake van overrapportage? Het moge duidelijk zijn waar deze manier van tellen toe kan leiden:[18][19]

## Ziekenhuisopnames GGD (Osiris) versus NICE



### Begrip voor elkaar

Wij hopen oprecht dat onze zorgen met betrekking tot het baseren van beleid op uitslagen van testen, een breder draagvlak vinden. Met grote maatschappelijke hiaten in kennis, is in ons opzicht enige terughoudendheid en voorzichtigheid bij de interpretaties ervan op zijn plaats.

Wij vragen begrip voor eenieder die de keuze maakt zich niet (langer) te laten testen. Tot slot verzoekt het **Luchtvaart Covid Collectief** de belanghebbende partijen om hun procedures scherp tegen het licht te houden.

Testuitslagen zijn op zichzelf staand, nietszeggend.

## Referenties:

- [1] RIVM, Covid-19 Richtlijn, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>
- [2] ThermoFisher, TaqPath, COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit, Instructions for use, [https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0019215\\_TaqPathCOVID-19\\_CE-IVD\\_RT-PCR%20Kit\\_IFU.pdf](https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0019215_TaqPathCOVID-19_CE-IVD_RT-PCR%20Kit_IFU.pdf)
- [3] RIVM, Toelichting Sars-CoV-2 PCR, 12 oktober 2020, [https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Toelichting%20PCR\\_RIVM.pdf](https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Toelichting%20PCR_RIVM.pdf)
- [4] Jaafar et al., Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates, Clinical Infectious Diseases (Volume 72, Issue 11, 1 June 2021, Page e921), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1491>
- [5] Bullard et al., Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples, Clinical Infectious Diseases (Volume 71, Issue 10, 15 November 2020, Pages 2663–2666), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
- [6] Singanayagam et al., Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020, Eurosurveillance (13 aug 2020), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- [7] RIVM, Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten, 10 maart 2021, <https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2021-03/Status%20validatie%20SARS-CoV-2%20antigeensneltesten%2010%20maart%202021.pdf>
- [8] New York Times, Your Coronavirus Test Is Positive. Maybe It Shouldn't Be., 29 aug 2020, <https://www.nytimes.com/2020/08/29/health/coronavirus-testing.html>
- [9] WOB-verzoek aan ministerie van VWS, door F.A. Lahr, <https://twitter.com/fritsander/status/1407307756588220419?s=20>
- [10] Rijksoverheid, Corona Dashboard, Besmettelijke mensen, <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/besmettelijke-mensen>
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Maps in support of the Council Recommendation on a coordinated approach to travel measures in the EU, <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/weekly-maps-coordinated-restriction-free-movement>
- [12] Stang et al., The performance of the SARS-CoV-2 RT-PCR test as a tool for detecting SARS-CoV-2 infection in the population, Journal of Infection (May 31, 2021), <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.022>
- [13] Mina et al., Clarifying the evidence on SARS-CoV-2 antigen rapid tests in public health responses to COVID-19, The Lancet (Volume 397, Issue 10283, P1425-1427, April 17, 2021), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00425-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00425-6)
- [14] WHO, Dr. Maria van Kerkhove, Asymptomatic transmission is very rare, <https://www.youtube.com/watch?v=NQTBlbx1Xjs>
- [15] NIAID, Anthony Fauci, Asymptomatic transmission has NEVER been the driver of outbreaks, <https://www.youtube.com/watch?v=vrAvjU2LBkg>

[16] The Telegraph, Exclusive: Over half of Covid hospitalisations tested positive after admission, 26 juli 2021, <https://www.telegraph.co.uk/news/2021/07/26/exclusive-half-covid-hospitalisations-tested-positive-admission/>

[17] Rijksoverheid, Corona Dashboard, Cijferverantwoording Ziekenhuizen, <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/verantwoording>

[18] Stichting NICE, Ziekenhuisopnames, <https://stichting-nice.nl/covid-19/public/zkh/new-intake/confirmed>

[19] GGD (OSIRIS), Ziekenhuisopnames, [https://data.rivm.nl/covid-19/COVID-19\\_aantallen\\_gemeente\\_per\\_dag.csv](https://data.rivm.nl/covid-19/COVID-19_aantallen_gemeente_per_dag.csv)