

# Diagnostiek COVID-19

Update 5 mei 2021. Vorige versie vastgesteld november 2020, nieuwe consultatie subcommissie diagnostiek volgt.

**De situatie verandert snel. Actuele zaken worden door middel van (Lab)inf@ctberichten gecommuniceerd. Bij discrepanties is het (Lab)inf@ctbericht leidend.**

## Indicaties voor diagnostiek

Vanaf 1 juni 2020 moet iedereen in heel Nederland met klachten passend bij COVID-19 thuisblijven. Iedereen met klachten kan zich laten testen. Zie de instructies van [Rijksoverheid.nl](https://rijksoverheid.nl). Voor kinderen tot en met 12 jaar kunnen andere regels gelden, zie de [Handreiking bij neusverkouden kinderen](#). Ook voor personen met een herinfectie kunnen andere adviezen gelden, zie paragraaf [Maatregelen](#). Het is extra belangrijk dat personen die voor kwetsbare personen zorgen zich bij klachten direct laten testen. Zie ook de bijlage [Testbeleid en inzet van zorgmedewerkers](#).

Een overzicht welke testen in welke situaties en voor welke doelgroepen het meest geschikt zijn, is [hier](#) te vinden.

## Directe diagnostiek

Detectie van het SARS-CoV-2-virus kan gedaan worden met (real-time) reverse-transcriptie-PCR (RT-PCR) of een andere nucleic acid amplification technique (NAAT) voor detectie van viraal RNA. Voorbeelden van andere NAAT zijn transcription-mediated amplification (TMA) en loop-mediated isothermal amplification (LAMP). Uiteraard dient voor een optimale detectie van het virus, onafhankelijk van de techniek, de monsterafname – diepe nasofarynx(neus)wat en orofarynx(keel)wat – op de juiste wijze plaats te vinden. SARS-CoV-2-RNA lijkt bij personen met COVID-19 iets beter aantoonbaar in nasofarynxuitstrijken dan in orofarynxuitstrijken. Het blijft belangrijk om beide af te nemen, omdat er personen zijn die alleen op een van de twee locaties positief zijn. Om materiaal te besparen is het mogelijk om met één wattenstok zowel neus als keel te bemonsteren, twee wattenstokken in één buis met verzendmedium te versturen, of materialen gepoold te testen. Voor toelichting, zie de bijlage [Aanvullende informatie diagnostiek](#) bij deze richtlijn. Voor directe diagnostiek bij kinderen en speciale doelgroepen zie de desbetreffende paragraaf verderop in deze richtlijn.

De gevoeligheid van de PCR op naso- en orofarynxuitstrijken lijkt het grootst vanaf de eerste dag tot dag 4 à 5 na start van klachten en neemt daarna geleidelijk af. Een deel van de personen is al positief in de PCR vóór het begin van de klachten (presymptomaten) en er blijkt een aanzienlijk aantal mensen te zijn dat volledig asymptomatisch blijft, maar wel PCR-positief is. De virale load blijkt niet veel te verschillen tussen asymptomaten, presymptomaten en mensen met klachten (Mizumoto 2020).

Bij personen met ernstige klachten met negatieve naso- en orofarynxuitstrijken hebben monsters uit de diepere luchtwegen zoals sputum of bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistof een grotere gevoeligheid. Op de website van de Federatie Medische Specialisten (FMS) staat een [leidraad voor diagnostiek](#), die vooral gericht is op patiënten in het ziekenhuis.

Ook kan, met name bij klachten die langer dan 7 dagen bestaan, een PCR op feces geprobeerd worden. Een PCR op feces is variabelere in positiviteit dan die op een naso-/orofarynxuitstrijk, met een trend dat de PCR op feces later positief wordt en langer positief blijft dan die op een naso-/orofarynxuitstrijk.

Sommige personen kunnen nog wekenlang, ook na resolutie van klachten, positief voor viraal RNA blijven in naso- of orofarynxuitstrijken, veelal met een lage virale load. Dit hoeft niet te betekenen dat ze ook infectieus zijn.

De PCR-testen voor SARS-CoV-2 in Nederland zijn oorspronkelijk gericht op twee targets: het E-gen en het RdRP-gen. Met de ervaring die daarmee is opgedaan, hebben de meeste laboratoria ervoor gekozen om alleen nog voor het meest gevoelige E-gen te testen om tijd te besparen en het gebruik van reagentia bij schaarste in te perken. Inmiddels zijn er protocollen waarin de originele 'Corman' RdRP-gen-PCR geheel SARS-CoV-2-specifiek en vergelijkbaar gevoelig als de E-gen-PCR gemaakt is (Corman 2020).

De amplificatiecurves dienen goed te worden beoordeeld (zoals bij iedere PCR-analyse en zeker bij hogere Ct-waarden boven Ct 35). Is de curve afwijkend, onbetrouwbaar of moeilijk te interpreteren, dan is zeker bij een epidemiologisch onverwachte positieve uitslag confirmatie nodig. Er is nu een diversiteit aan in-house en commerciële RT-PCR-testen die verschillende genen, één of meerdere, als target gebruikt. In validaties met kwaliteitspanels van het RIVM en kwaliteitsrondzendingen georganiseerd door het RIVM zijn deze vergelijkbaar gevoelig (zie voor meer detail de bijlage [Aanvullende informatie diagnostiek](#) en de rapportages van [november 2020](#) en [februari 2021](#)).

Een positieve PCR-uitslag met een hoge Ct-waarde is voor patiëntendiagnostiek en -behandeling onverminderd relevant. Voor screening in teststraten en in BCO kunnen positieve PCR-uitslagen met hoge Ct-waarden mogelijk duiden op een mindere besmettelijkheid van bijbehorende geteste personen, zoals o.a. wat langer na infectie. Om GGD'en handvatten te geven wordt geadviseerd aan het laboratorium om per workflow regelmatig de Ct-verdeling in kaart te brengen om de Ct-grens op het 90ste percentiel vast te stellen waarboven een PCR-resultaat als zwak-positief geduid kan worden. Bij rapportage van het PCR-resultaat in CoronIT kan dit in een commentaarveld bij de uitslag meegegeven worden. De zwak positieve testuitslag kan door de GGD-arts samen met de anamnese beoordeeld worden, om het verdere beleid te bepalen.

Een aantal laboratoria gebruikt een volautomatisch testsysteem dat op transcription-mediated amplification (TMA) is gebaseerd, een andere techniek dan PCR die ook viraal RNA aantoon, maar zonder reverse transcriptie zoals bij PCR. Het systeem meet 'relative light units' (RLU) en geeft kwalitatieve uitslagen (positief of negatief) in plaats van semi-kwantitatieve resultaten (Ct-waarden) zoals de PCR. Ook testsystemen die gebruik maken van loop-mediated isothermal amplification (LAMP) zijn in gebruik genomen. Deze techniek berust ook op de vermenigvuldiging van viraal RNA, nadat het met reverse transcriptie in DNA is omgezet. De LAMP is meestal sneller (resultaat binnen een uur) dan de meeste PCR's, afhankelijk van of de workflow extractie van viraal RNA uit het monster nodig heeft of niet. Betreft gevoeligheid zit de TNO-LAMP die in GGD teststraten gebruikt wordt tussen de reguliere PCR en de antigeentesten in.

Er zijn naast de reguliere NAAT-testen ook moleculaire point-of-care-testen (mPOCT) op de markt gekomen, die vooral worden gebruikt voor spoeddiagnostiek vanwege de snel beschikbare resultaten (binnen een uur). Ze zijn ook gemakkelijker uit te voeren, zodat

ze gebruikt kunnen worden op (laboratorium) locaties die niet over een routinematig moleculair diagnostisch laboratorium beschikken. Ze zijn vaak niet geschikt om grote monsteraantallen te verwerken. Deze testen zijn er van verschillende merken die wel of geen Ct-waarde leveren, in het laatste geval alleen een kwalitatieve uitslag (positief of negatief).

Zowel TMA als LAMP en sommige mPOCT zijn dus (meestal) niet in staat om zwak-positief van positief te onderscheiden, waardoor anamnese belangrijk is om te bepalen of het gaat om een acute/lopende infectie of om rest-RNA na een doorgemaakte infectie.

### **Antigeentesten**

Antigeentesten berusten op het aantonen van virale eiwitten (antigeen). Deze testen kunnen over het algemeen heel snel een resultaat geven (binnen 15 tot 30 minuten). De monsters die hiervoor gebruikt worden zijn neus-keel uitstrijken, net als bij de reguliere NAAT. Er zijn antigeentesten van een groot aantal fabrikanten. De testen kunnen sterk verschillen in prestaties. Het RIVM verzamelt de informatie uit de evaluatietrajecten naar de validatie van antigeensneltesten door de verschillende microbiologische laboratoria en rapporteert deze in een [overzicht](#). Algemeen gesproken zijn de antigeentesten minder gevoelig dan de PCR, maar neemt hun gevoeligheid toe bij een hogere virale loads (lagere Ct-waarde in de PCR).

### **Ademtest**

Een relatief recente vorm van diagnostiek is de ademtest, ook wel elektronische neus (eNose) genoemd. Deze methode is gebaseerd op elektronische analyse van uitademingslucht van SARS-CoV-2-geïnfecteerde patiënten waarbij een specifiek patroon van vluchtige stoffen als gevolg van (patho)fysiologische processen gemeten wordt. Validatie in de GGD-teststraatsetting heeft laten zien dat deze methode daar infecties betrouwbaar kan uitsluiten, maar minder specifiek is, waardoor voor verdachte personen vervolgdagnostiek met een specifieke confirmatietest plaats dient te vinden (de Vries 2021).

### **Directe diagnostiek bij kinderen en speciale doelgroepen**

Voor de GGD-teststraatsetting wordt geadviseerd om kinderen tot en met 12 jaar te bemonsteren via een orofarynxuitstrijk gecombineerd met een mid-turbinate-uitstrijk. Mid-turbinate bemonstering (bemonstering van het mid-inferieure deel van de onderste neusschelp) is een minder diepe neusbemonstering dan de nasofarynxuitstrijk. Dit is wel dieper dan het vestibulum nasi ('neuspeutergebied'). Indien gecombineerde orofaryngeale/mid-turbinate afname echt niet slaagt, is een ander alternatief mid-turbinate afname in beide neusgaten en niet orofaryngeale afname alleen, omdat deze meer sensitiviteitsverlies geeft (Palmas 2020). Veelal slaagt echter de orofaryngeale afname en een praktische oplossing kan zijn om desgewenst daarna een korte pauze in te lassen alvorens tot mid-turbinate afname over te gaan. Ook is speeksel verkregen met de 'sabbelwatten' in voorkomende gevallen een alternatief.

Bij jonge kinderen, bij wie niet altijd een neus-/keeluitstrijk afgenomen kan worden, kan immers overwogen worden om PCR te verrichten op speeksel afgenomen met een speeksel spons. Over de gevoeligheid van de PCR op speeksel t.o.v. een PCR op een naso-/orofarynxuitstrijk zijn in de literatuur wisselende berichten. Op de manier zoals speeksel met een speeksel spons afgenomen wordt in Nederland voor diverse studies en bij kinderen onder de 6 jaar, is er een goede correlatie tussen de uitslagen van de PCR op speeksel en naso- en orofarynxmonster. Bij laagste loads in nasofarynx en orofarynx bestaat de kans dat de PCR op speeksel negatief is.

Ook kunnen orofaryngeale/mid-turbinate bemonstering en speekseldiagnostiek in uitzonderlijke gevallen ingezet worden bij andere personen waarbij afname van een naso-/orofarynxuitstrijk niet mogelijk is (patiënten van alle leeftijden in de gehandicaptenzorg en in de (psycho)geriatrie).

Het is voor zo microbiologisch-adequate en prettig mogelijke testafname belangrijk om gerichte aandacht te besteden aan kinderen en hun ouders en andere speciale doelgroepen. Zie de paragraaf 'Afnametechniek en beschermingsmaatregelen' voor verdere informatie.

Voor kinderen tot en met 12 jaar kunnen voorts in de basis andere regels gelden, zie de [Handreiking bij neusverkouden kinderen](#).

### **Afnametechniek en beschermingsmaatregelen**

Voor afnametechniek van de oro-/nasofarynxmonsters, zie de bijlage [Afnametechniek specifieke virale diagnostiek](#). Voor orofaryngeale/mid-turbinate bemonstering in de GGD-teststraatsetting kunnen dezelfde wattenstokken gebruikt worden. Afhankelijk van het beleid van de GGD zal het om een tweetal of om 1 wattenstok(ken) gaan. Indien 2 wattenstokken gebruikt worden, wordt de keelwattenstok, zoals gebruikelijk, voor orofaryngeale bemonstering gebruikt en de nasofarynxwattenstok voor mid-turbinate bemonstering. Indien 1 wattenstok gebruikt wordt, kan de nasofarynxwattenstok voor orofarynxbemonstering gebruikt worden, waarbij het belangrijk is ook de keelbogen met de zijkant van de wattenstok te bemonsteren vanwege de kleinere kop. Monsterafname voor mid-turbinate bemonstering gebeurt op dezelfde wijze als de nasofaryngeale afname, alleen minder diep. Dat wil zeggen dat de wattenstok horizontaal (en niet verticaal) ingebracht dient te worden. Voor kinderen in de leeftijd tot en met 12 jaar dient het begin van de kop van de wattenstok, ofwel de overgang van steel naar afnamedeel 1-2 cm diep ingebracht te worden, of dient de wattenstok tot de eerste weerstand ingebracht te worden. Na inbrengen op de beoogde afstand wordt de wattenstok een paar (4-5) keer snel rondgedraaid.

Voor het afnemen van speeksel is een specifiek systeem geëvalueerd. Zie ook de bijlage [Aanvullende informatie diagnostiek](#).

Het is belangrijk bij testafname gerichte aandacht te besteden aan kinderen en hun ouders, en andere speciale doelgroepen. Voor handreikingen betreffende communicatie en orofaryngeale/mid-turbinate afnametechniek bij kinderen kan ook de online [NSPOH-trainingmodule](#) paragraaf 'Afname bij kinderen' geraadpleegd worden (ontwikkeld door de NSPOH in opdracht van GGD GHOR NL).

Voor hygiënemaatregelen bij afname, zie [Generiek draaiboek, bijlage 8: 'Hygiënemaatregelen'](#), paragraaf 'Bescherming bij monsterafname' (pagina 2). Het advies is om betreft mondneusmasker bij afname diagnostisch materiaal minimaal een chirurgisch mondneusmasker type IIR te gebruiken (of een FFP1 masker, mits beschikbaar).

### **Uitvoerende laboratoria**

Na de initiële gefaseerde opschaling van de diagnostiek, is er inmiddels een groot aantal laboratoria waar diagnostiek naar SARS-CoV-2 op neus- en keelmonsters kan worden uitgevoerd. Meerdere laboratoria kunnen ook een PCR op speeksel of feces uitvoeren. Neem hiervoor eerst contact op met het microbiologisch laboratorium of dat

daar mogelijk is. Voor speeksel hebben laboratoria hun technieken gevalideerd met kwaliteitspanels.

Voor een overzicht van de betreffende laboratoria en voor aanvullende informatie over transport, laboratoriumveiligheid en afnamematerialen, zie de bijlage [Aanvullende informatie diagnostiek](#).

### **Indirecte diagnostiek**

Er zijn diverse antistoftesten in ELISA-format ontwikkeld en geëvalueerd en beschikbaar voor diagnostiek. Er zijn testen voor IgM en IgG apart en testen die totaal-Ig meten. Omdat het enige tijd duurt voor een antistof is opgebouwd, zijn deze testen pas toepasbaar vanaf 10 tot 14 dagen na start van klachten en optimaal vanaf een week of drie. De antistofrespons lijkt minder te zijn bij mensen die milde klachten hebben gehad ([rapportage taskforce serologie, 15 juli 2020](#)). Hierdoor hebben ze maar beperkte toepassing voor acute patiëntenzorg of als ingang voor bron- en contactonderzoek (Wise 2020). Ook zijn er meerdere antistofsneltesten of point-of-care-testen ontwikkeld. In een gepoolde evaluatie door meerdere Nederlandse laboratoria, schieten deze testen tekort in gevoeligheid bij personen met milde klachten en bij recente klachten ([rapportage taskforce serologie, 15 juli 2020](#)).

Antistofbepalingen kunnen een indicatie geven van een doorgemaakte infectie, maar geven geen uitsluitsel over beschermende immuniteit. Ook is nog niet bekend in hoeverre de aanwezigheid van antistoffen transmissie voorkomt.

### **Niet-microbiologische diagnostiek**

Voor opgenomen patiënten kan een CT-scan een goede aanvulling zijn om klinische verdenking op COVID-19 en ernst van de infectie in te schatten ([FMS 2020](#)). Een CT-scan is geen vervanging van de meer specifieke PCR om een uiteindelijke diagnose te stellen.

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

Typeren met next-generation sequencing (NGS) is mogelijk voor (kiem)surveillance, uitbraakonderzoek en bron- en contactonderzoek bij het Erasmus MC en RIVM-IDS. Meer informatie over kiemsurveillance is [hier](#) te vinden op, met een verdere link naar informatie over gedetecteerde virusvarianten.

### **Virusvarianten en diagnostiek**

Het virus kan veranderen door mutaties. Afhankelijk van waar deze optreden kunnen de mutaties in virusvarianten invloed hebben op diagnostiek. Een recent voorbeeld uit de moleculaire diagnostiek is de zogenaamde 'S-gen dropout'. Dit betekent een signaalverlies van het S-gentarget bij bepaalde moleculaire testen, die (onder andere) dat target-gen dat codeert voor het spike (S)-proteïne gebruiken. Andere gentargets zijn dan nog wel positief. Hoewel dit daarmee een mogelijke aanwijzing kan zijn, is het niet exclusief voor zogenaamde variants of concern (VOC) die mutaties in het S-gen bevatten. Met toenemende evolutie van diverse varianten neemt het risico op uitvallen van targets door mutaties toe. Dit is al gebeurd met S-gen en N-gen target testen. Daardoor wordt het toenemend relevant om toch voor meer dan één target te testen. Zie verder [Varianten van het coronavirus SARS-CoV-2 | RIVM](#).

### **Aanvullende informatie ten aanzien van diagnostiek**

Zie de bijlage [Aanvullende informatie diagnostiek](#).

## Versiebeheer

- 05-05-2021: Onderdeel [Diagnostiek](#) is geheel herzien om de vele ontwikkelingen sinds de laatste versie van november 2020 te verwerken. O.a. is informatie toegevoegd betreffende directe diagnostiek bij kinderen en speciale doelgroepen; mid-tubinate bemonstering; de ademtest; virusvarianten en kiemsurveillance. De informatie over antigeentesten is uitgebreid.