

aan: Leden van de Eerste Kamer

betreft: Wet Publieke Gezondheid. Art 58b in relatie tot ontbrekende epidemiologische data

Den Haag, 3 februari 2023

Kenmerk: BMRK-EK2b

Geachte senatoren,

Graag informeren wij u naar aanleiding van een recente zitting bij de Raad van State, een zaak waarin Stichting Biomedische Rekenkamer de Minister vraagt om de verstrekking van naar onze mening cruciale epidemiologische data, over een voor de WPG zeer relevante kwestie. In deze zaak stelde de Minister dat deze Ct waarden van PCR testuitslagen naar zijn mening nadrukkelijk medisch níet relevant [A] zijn en dat hij deze data niet onder zich hoeft te hebben en ook niet naar deze data (bij laboratoria) hoeft te vragen.

Uit de medische praktijk¹ en diverse wetenschappelijke publicaties² en WHO adviezen³ blijkt echter zonder enige twijfel: Deze sterk met besmettelijkheid correlerende Ct waarden van een PCR uitslag zijn onontbeerlijk bij het bepalen van de kans op besmettelijkheid en transmissie, het maken van betrouwbare prognoses, het modelleren van deugdelijke scenario's [B] en in het bijzonder het selecteren van passende maatregelen op epidemiologisch niveau. In een prille fase van een epidemie kunnen deze Ct waarden zodoende een beter inzicht geven in het acute dreigingsgevaar, zodat weliswaar ingrijpende maar kennelijk noodzakelijke maatregelen objectief gerechtvaardigd kunnen worden en goed onderbouwd kunnen worden ingezet. Bij een afnemende ziektegolf daarentegen, of in een latere fase van een epidemie, kunnen Ct waarden snel inzicht verschaffen in de afnemende kans op besmettelijkheid en transmissie, zodat onnodig lange lockdowns en andere beperkende maatregelen achterwege kunnen blijven. Hieruit volgt dat Ct waarden ontegenzeggelijk een extra dimensie in de epidemiologische surveillance zijn: Onmisbaar gereedschap voor de minister en zijn adviseurs om een epidemie tijdig en geïnformeerd het hoofd te kunnen bieden, zonder de samenleving daarbij onnodig te belasten.

We zien dus een sterke discrepantie tussen de formele positie van de minister enerzijds en de medische werkelijkheid en wetenschappelijke consensus anderzijds

¹ Bijlage COVID beleid Amsterdam UMC, pdf

² Bijlage Wetenschappelijk artikel Ct waarden in Qatar, pdf

³ Bijlage WHO richtlijnen Ct waarden

Gelet op het bovenstaande en gezien de naderende behandeling van de aangepaste WPG door uw Kamer, zou ik u willen verzoeken nog eens stil te staan bij de volgende vraag: Hoe kan een Minister van Volksgezondheid maatregelen aan proportionaliteit conform Art 58b WPG toetsen, als hij er twee jaar lang alles aan doet om de bovenvermelde Ct waarden niet te hoeven opvragen bij de laboratoria? Een wet die de Minister zoveel beleidsruimte geeft, zou er ook in moeten voorzien dat de samenleving verzekerd is van onderbouwde, geïnformeerde en transparante besluitvorming.

Graag lichten wij deze kwestie nader toe en informeren u desgewenst over de mogelijke consequenties van de beleidsruimte die door deze bestendig nagestreefde en niet te verklaren omissie ontstaat als er in de toekomst opnieuw van een dreiging sprake zou zijn volgens de WPG.

Hoogachtend,



Stichting Biomedische Rekenkamer,
ir. C.M. Wentzel, voorzitter

[A] Citaat uit brief van landsadvocaat (d.d. 13-1-2023, ref. JPH/DvW/11019312, Hoger beroep minister van VWS/F.A. Lahr), onder randnummer 2.13 (vette nadruk aangebracht):

De Ct-waarde heeft dus (alleen) betekenis binnen de bedrijfsvoering van het laboratorium in combinatie met de type testkit en type apparatuur die gebruikt worden. De Ct-waarde wordt in de meeste gevallen niet bij de testresultaten vermeld, evenmin als de testresultaten vermelden met welk type testkit en welk type apparatuur de test is uitgevoerd. De hiervoor omschreven samenhang tussen de Ct-waarde en de testopstelling betekent ook dat, wanneer een laboratorium een nieuwe testopstelling aanschaft, met eenzelfde merk of type apparatuur en testkit, deze opstelling opnieuw gevalideerd moet worden, omdat de optimale Ct-waarde kan afwijken van de vorige/andere testopstelling en anders moet worden 'ingesteld'. Daartoe wordt bij het RIVM opnieuw een verklaring van prestatie aangevraagd (zie hierna bij randnr. 2.14). Uit het voorgaande volgt ook dat de Ct-waarden van verschillende testopstellingen van verschillende fabrikanten onderling niet zomaar vergelijkbaar zijn. [16]

De Ct-waarde heeft nadrukkelijk geen medische relevantie. Medische dossiers naar aanleiding van een testafpraak bij de GGD, bevatten daarom in principe alleen een positieve of een negatieve testuitslag en geen informatie over de Ct-waarde (en/of type testkit of testopstelling).

Zie voor de brief zelf, dit bestand in de internet-cloud:

<https://mega.nz/file/iqByQQyb#9DRwnbBRsTm7ISWkfd504Bmx2sV5FiAJozUKIT-EYQ>

[B]

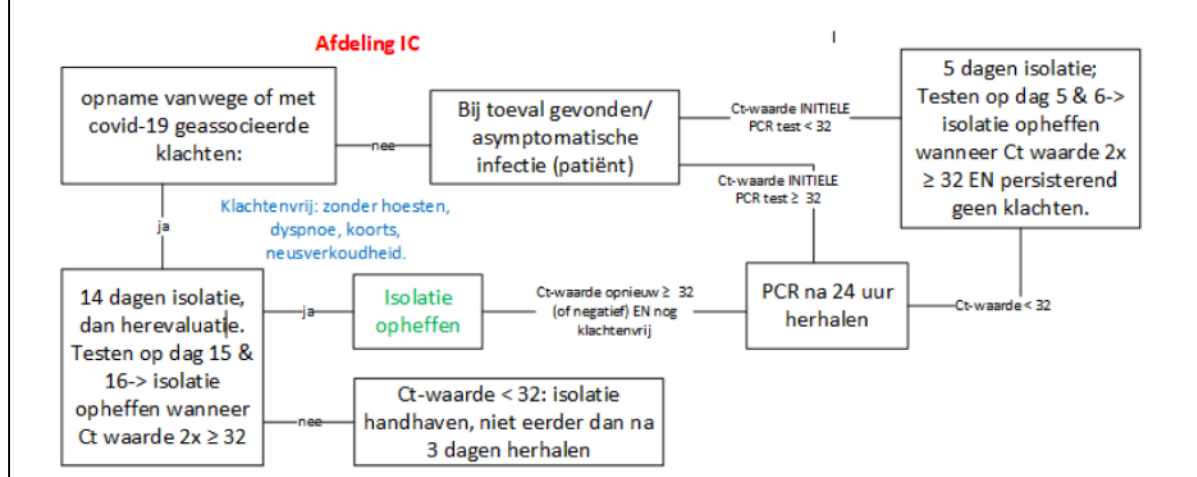
De door het RIVM ter ondersteuning van het beleid van VWS geproduceerde prognoses en scenario's, vinden plaats op basis van wiskundige modellen. In die modellen vormen positieve testuitslagen - de z.g. 'cases' - een van de belangrijkste variabelen. Welke case echter besmettelijk is en welke niet, volgt niet enkel uit een positieve testuitslag. Als bij elke case ook de Ct uitslag wordt bijgevoegd, dan kan de kans op besmettelijkheid en transmissie op individueel maar ook op collectief niveau beter worden bepaald.

Stichting Biomedische Rekenkamer heeft naast de Ct zaak nog een WOO procedure ingesteld bij het Ministerie van VWS om de wiskundige modellen die het RIVM in haar prognoses en scenario's gebruikt - maar helaas weigert te publiceren - inzichtelijk te krijgen. De vaak onverklaarbaar hoge aannames die het RIVM in haar corona scenario's deed, scenario's die de basis vormden voor tamelijk ingrijpende maatregelen, kunnen zijn ontstaan door het niet meewegen van Ct waarden in de modellering.

Bijlage 1 Covid beleid Amsterdam UMC (fragment uit Woo-document).
Deel van interne richtlijn Amsterdam Medisch Centrum. 17/2/2022.
“Medisch beleid Covid-19 protocol Amsterdam UMC, pagina 17/17.

Op IC:

- Bij patiënten **opgenomen vanwege of met COVID-19 geassocieerde klachten** wordt 2 weken na 1e ziektedag PCR gedaan:
 - Indien PCR Ct-waarde ≥ 32 (lage viral load) na 24 uur herhalen; wanneer opnieuw Ct-waarde ≥ 32 (lage viral load): isolatie kan worden opgeheven.
 - Indien Ct-waarde < 32 : na (minimaal) 3 dagen herhalen
- Bij patiënten opgenomen op de IC met een **onverwacht positieve SARS-CoV-2 PCR** (dus zonder COVID-19 klachten)
 - Lage Ct-waarde < 32 van de initiële PCR (= hoge viral load): 5 dagen isolatie; indien persisterend geen klachten: **testen op dag 5 en dag 6**; indien CT waarde ≥ 32 kan isolatie worden opgeheven.
 - Hoge CT waarde ≥ 32 (lage viral load) op initiële test: PCR na 24 uur herhalen -> indien 2e PCR opnieuw Ct-waarde van 32 of hoger (of negatief) en patiënt geen klachten ontwikkelt: isolatie opheffen. Zie ook: [Test en quarantainebeleid covid-19: patiënten en medewerkers- Amsterdam UMC](#)
 - Indien deze patiënt in de afgelopen 4 weken een vastgestelde/ bewezen SARS-CoV-2 infectie heeft doorgemaakt kan de isolatie direct worden opgeheven (bij een hoge Ct waarde).



Bijlage 2 Samenvatting van wetenschappelijk artikel:
Reporting of RT-PCR cycle threshold (Ct) values during the first wave of COVID-19 in Qatar improved result interpretation in clinical and public health settings in het Journal of Medical Microbiology, 16 Mei 2022.

ABSTRACT

Introduction.

The cycle threshold (Ct) value in real-time PCR (RT-PCR) is where a target-specific amplification signal becomes detectable and can infer viral load, risk of transmission and recovery. Use of Ct values in routine practice is uncommon.

Gap Statement.

There is a lack of routine use of Ct values when reporting RT-PCR results in routine practice.

Aim.

To automatically insert Ct values and interpretive comments when reporting SARS-CoV-2 RT-PCR to improve patient management.

Methodology.

Routine Ct values across three different RT-PCR platforms were reviewed for concordance at presentation and clearance in patients with COVID-19. An indicative threshold (IT) linked to viral clearance kinetics was defined at Ct30 to categorize Ct values as low and high, reflecting high and low viral loads respectively.

Results.

The different gene targets of each platform showed high correlation and kappa score agreement ($P < 0.001$). Average Ct values were automatically generated with values $\leq Ct30$ reported as positive and $> Ct30$ as reactive; interpretive comments were added to all reports. The new reporting algorithm impacted on: physician interpretation of SARS-CoV-2 results; patient management and transfer; staff surveillance; length of stay in quarantine; and redefinition of patient recovery.

Conclusion.

Incorporation of Ct values into routine practice is possible across different RT-PCR platforms and adds useful information for patient management. The use of an IT with interpretive comments improves clinical interpretation and could be a model for reporting other respiratory infections. Withholding Ct values wastes useful clinical data and should be reviewed by the profession, accreditation bodies and regulators.


Keywords

cycle threshold, real-time PCR (RT-PCR), SARS-CoV-2, COVID-19

Abbreviations:

IT = Indicative Threshold

Global Regions Search Select language



World Health Organization

Home Health Topics Countries Newsroom Emergencies Data About WHO

Home / News / WHO Information Notice for Users 2020/05

Français Español

WHO Information Notice for Users 2020/05

Nucleic acid testing (NAT) technologies that use polymerase chain reaction (PCR) for detection of SARS-CoV-2

20 January 2021 | Medical product alert | Geneva | Reading time: 1 min (370 words)

Product type: Nucleic acid testing (NAT) technologies that use polymerase chain reaction (PCR) for detection of SARS-CoV-2

Date: 13 January 2021

WHO identifier: 2020/5, version 2

Target audience: laboratory professionals and users of IVDs.

Purpose of this notice: clarify information previously provided by WHO. This notice supersedes WHO Information Notice for In Vitro Diagnostic Medical Device (IVD) Users 2020/05 version 1, issued 14 December 2020.

Description of the problem: WHO requests users to follow the instructions for use (IFU) when interpreting results for specimens tested using PCR methodology.

Users of IVDs must read and follow the IFU carefully to determine if manual adjustment of the PCR positivity threshold is recommended by the manufacturer.

WHO guidance [Diagnostic testing for SARS-CoV-2](#) states that careful interpretation of weak positive results is needed (1). The cycle threshold (Ct) needed to detect virus is inversely proportional to the patient's viral load. Where test results do not correspond with the clinical presentation, a new specimen should be taken and retested using the same or different NAT technology.

WHO reminds IVD users that disease prevalence alters the predictive value of test results; as disease prevalence decreases, the risk of false positive increases (2). This means that the probability that a person who has a positive result (SARS-CoV-2 detected) is truly infected with SARS-CoV-2 decreases as prevalence decreases, irrespective of the claimed specificity.

Most PCR assays are indicated as an aid for diagnosis, therefore, health care providers must consider any result in combination with timing of sampling, specimen type, assay specifics, clinical observations, patient history, confirmed status of any contacts, and epidemiological information.

Actions to be taken by IVD users:

1. Please read carefully the IFU in its entirety.
2. Contact your local representative if there is any aspect of the IFU that is unclear to you.
3. Check the IFU for each incoming consignment to detect any changes to the IFU.
4. Provide the Ct value in the report to the requesting health care provider.

Contact person for further information:

Anita SANDS, Regulation and Prequalification, World Health Organization, e-mail: rapidalert@who.int

References:

1. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Geneva: World Health Organization; 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6.
2. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ*. 1994 Jul 9;309(6947):102. doi: 10.1136/bmj.309.6947.102.

[Subscribe to our newsletters -->](#)

Regions

- Africa
- Americas
- Eastern Mediterranean
- Europe
- South-East Asia
- Western Pacific


Policies

- Cyber security
- Ethics
- Permissions and licensing
- Preventing sexual exploitation
- Terms of use

About us

- Careers
- Library
- Procurement
- Publications
- Frequently asked questions
- Contact us

[Subscribe to our newsletters](#)



World Health Organization

Privacy Legal Notice
© 2022 WHO