



Advies antigeen(snel)testen

12 oktober 2020

Samenvatting

De keuze voor antigeensneltesten vereist een goede validatie voor het doel waarvoor de testen ingezet zullen worden. Vergelijkende studies laten verschillen zien die gevolgen hebben voor het percentage personen dat nog besmettelijk is maar ten onrechte negatief zou testen. De kans op fout-negatieve testen van personen die besmettelijk zijn is relatief klein voor de geselecteerde sneltesten die momenteel in evaluatie zijn. De snelheid van de uitslag en het feit dat de testen eenvoudig zijn uit te voeren met een basale infrastructuur zijn voordelen ten opzichte van testen met PCR.

Nadelen van de antigeensneltesten zijn dat het afnemen van de monsters en het inzetten en aflezen van een test in totaal meer personele inzet en tijd kost dan bij een PCR-test, waarbij het tijdstip van aflezen nauw luistert. Ook kan de uitslag fout-negatief zijn bij een lage viral load (hoge Ct-waarde). De betrouwbaarheid van de testen bij a- of presymptomatische personen moet nog onderzocht worden. Omdat voor antigeensneltesten dezelfde swabs nodig zijn als voor de moleculaire diagnostiek, zijn de huidige sneltesten minder aantrekkelijk voor zelfgebruik tenzij validatie op zelf afgenomen swabs of speeksel goede resultaten laat zien. Er blijft dus een afname- en testlogistiek nodig. Inpassing in de teststraten betekent in elk geval meer personele inzet omdat de afgenomen swabs ter plaatse ingezet en afgelezen moeten worden voor de antigeensneltesten.

Op basis van de beschikbare gegevens is het OMT positief over inzet, mits dat gebeurt op basis van een zorgvuldig uitgewerkt implementatieplan en implementatiestudies. Het OMT doet aanbevelingen over testkeuze per doelgroep en over stappen die nodig zijn voor implementatie op grote schaal.

Aanleiding

Met de sterk toenemende testvraag – en de daaruit voortvloeiende knelpunten in het snel en tijdig inplannen, testen en terugrapporteren van diagnostiek – wordt de vraag om alternatieven steeds sterker. Daarbij zijn de doelen het snel opsporen van personen die zorg nodig hebben en terugdringen van de virustransmissie. Deze doelen kunnen op verschillende niveaus bereikt worden: op populatieniveau (teststraten), zorgniveau (intramurale & extramurale diagnostiek, VVT) en maatschappelijk niveau (inzetbaarheid personeel, deelname aan sport- en vrijetijdsactiviteiten, etc.). Een groot deel van de testcapaciteit gaat nu naar de GGD-teststraten, waar op grote schaal PCR-testen worden aangeboden. De huidige PCR-testcapaciteit in de GGD-teststraten is te beperkt om aan de volledige vraag te kunnen voldoen, waardoor prioritering van testen en BCO nodig is. Hiervoor is een prioriteringslijst

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 70 00
lci@rivm.nl

opgesteld (OMT 14 september) op basis van doelgroep (zorg, infectiepreventie, of bestrijding), risico en continuïteit vitale functies.

Het is wenselijk om zodra dat mogelijk is de testcapaciteit verder op te schalen om zicht te houden op het virus, bron-en-contact onderzoek te ondersteunen en verspreiding binnen zorginstellingen te voorkomen. Daarnaast is er behoefte aan testen met een korte doorlooptijd naar testresultaat, waarop snel gehandeld kan worden. Daarvoor is een overzicht gemaakt van innovatieve testen (OMT 14 september bijlage 77.3.1). In dit document wordt de mogelijk inzet van antigeensneltesten uitgewerkt.

Achtergrond

Bij de inschatting van de effectiviteit van testen moet rekening gehouden worden met de timing van testen in relatie tot de aanvang van klachten en doorlooptijd van de resultaten. Hierbij is van belang om onderscheid te maken tussen inzet voor het (snel) stellen van een diagnose, inzet in het kader van infectiepreventie, en inzet in het kader van pandemie bestrijding. Zo beschrijven Larremore et al. (2020) en Kretzschmar et al (2020) dat in hun modellen het reduceren van de tijd tussen optreden van symptomen en testen de grootste impact heeft op het voorkomen van verspreiding. Van belang is dat de inzet van testen voor de 3 bovengenoemde doelen overlapt en dat – bij schaarste – ook prioritering nodig is van inzet van antigeentesten. Daarnaast wordt in toenemende mate gediscussieerd over inzet van sneltesten bij personen onafhankelijk van klachten om de maatschappij open te houden. Deze toepassing is niet gevalideerd, en voorlopig niet mogelijk met de huidige beschikbaarheid van testen. De mogelijkheid wordt in onderstaand document wel genoemd, maar niet volledig uitgewerkt. Wel is te verwachten dat de markt en het bedrijfsleven dit zullen oppakken, waarbij, afhankelijk van de keuzes, dat ten koste zal gaan van de testcapaciteit ten behoeve van de bestrijding.

Stadium ontwikkeling antigeen sneltesten

Sinds het begin van de pandemie wordt een groot aantal antigeensneltesten ontwikkeld. Een systematische literatuurstudie tot medio mei vond gegevens van 8 beperkte evaluaties met 5 antigeentesten (Dinnes et al. 2020). De gemeten specificiteit was hoog (laag percentage fout-positieve testuitslagen) en de sensitiviteit was gemiddeld 56% (hoog percentage fout-negatieve testen) maar met grote variatie. De sensitiviteit van testen hangt mede af van het afnamemoment in relatie tot de eerste ziekte dag, aangezien bij hogere loads (rondom of kort na start symptomen) een hogere sensitiviteit is te verwachten. Daarmee kan de gemiddelde sensitiviteit wisselen per doelgroep, afhankelijk van hoe snel na de eerste ziekteverschijnselen de doelgroep getest wordt en van de detectielimiet van de gebruikte test. Aangezien voor antigeensneltesten hogere virale loads nodig zijn, is het van belang te weten wanneer tijdens het infectieproces de materialen zijn afgenomen voor een juiste interpretatie.

Findings						
Antigen tests						
Evaluations (studies)	Samples	Confirmed SARS-CoV-2 samples	Average sensitivity (95% CI) [Range]		Average specificity (95% CI) [Range]	
8 (5)	943	596	56.2 (29.5 to 79.8) [0% to 94%] ^a		99.5 (98.1 to 99.9) [90% to 100%]	
Average sensitivity and specificity applied to a hypothetical cohort of 1000 patients ^a						
Prevalence of COVID-19	TP	FP	FN	TN	PPV ^b	NPV ^c
5%	28 ^a	5	22 ^a	945	85% (68% to 95%) ^a	98% (97% to 99%)
10%	56 ^a	5	44 ^a	896	92% (82% to 97%) ^a	95% (94% to 97%) ^a
20%	112 ^a	4	88 ^a	796	97% (91% to 99%) ^a	90% (88% to 92%) ^a

Tabel 1. Gemeten sensitiviteit en specificiteit van antigeensneltesten, beschreven in een Cochrane systematic review.

De organisatie FIND DX in Genève heeft een oproep gedaan aan fabrikanten om hun testen aan te melden voor evaluatie. Inmiddels zijn 38 sneltesten aangemeld (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>) voor beoordeling en validatie.

Validatie van sneltesten: achtergrond

Validatie kent 2 stappen: technische validatie waarbij de analytische sensitiviteit en specificiteit worden bepaald door middel van testen met gestandaardiseerde viruseiwitten, gekweekte virussen en goed gedocumenteerde klinische monsters. Testen met voldoende uitkomsten bij technische validatie worden verder getest door middel van een klinische validatiestudie. Daarbij worden de testen uitgevoerd in parallel met de huidige referentiemethode, en in een specifieke doelgroep. Fabrikanten leveren met het aanbieden van een assay aan FIND DX of aan registratieautoriteiten al een beschrijving van de validatiestudies die zij zelf hebben uitgevoerd. Doorgaans is echter een aanvullende validatie nodig en moeten de specificaties worden bijgesteld voor de beoogde doelgroep.

FIND DX heeft validatieprojecten uitgezet met technische validatie bij Erasmus MC, het Charité Ziekenhuis in Berlijn en het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Liverpool, en projecten voor klinische validatie bij laboratoria in Duitsland, Engeland, Brazilië, en Peru. Waar beschikbaar worden deze technische validatiegegevens mede gebruikt voor het beoordelen van geschiktheid van antigeentesten voor screening (zie onder). Bijlage 1 geeft een update van de beschikbare data over de prestaties van SARS-CoV-2-antigeensneltesten.

Validatie antigeentesten voor diagnostiek

RIVM en VWS hebben op basis van technische validatie en potentiële beschikbaarheid 5 antigeensneltesten geselecteerd voor klinische validatie in Nederland (BD Veritor, Quidel, Abbott Panbio, Roche / SD biosensor F test; zie ook bijlage 1). Hiermee wordt geschiktheid beoordeeld voor diagnostiek. Dat kan zijn voor inzet in teststraten, maar ook bijvoorbeeld bij huisartsenposten en spoedafdelingen. Hiervoor worden bij UMCG, UMCU, Microvida, RIVM en Erasmus MC, in samenwerking met GGD'en,

testen vergeleken met de PCR. In Rotterdam wordt de antigeentest uitgetest in de routine van de teststraat met een eenvoudig mobiel laboratorium, waarbij ook wordt gekeken naar gebruiksgemak, veiligheidsaspecten voor degene die de test uitvoert, doorlooptijden en mogelijke gevolgen voor logistiek als de antigeentest in de teststraat zou worden uitgevoerd.

Deze validatie is gestart en wordt naar verwachting in oktober afgerond. Van de BD Veritor, Abbott Panbio, en Roche assay zijn de eerste resultaten van bezoekers van 4 teststraten (Utrecht, Breda, Rotterdam en Aruba) al gedeeld. De prevalentie van SARS-CoV-2 (op basis van de PCR-test) onder de onderzochte deelnemers was 9,8% (123/1257) in Utrecht, 32,8% (44/134) op Aruba, 4,8% (17/351) in Breda en 19,8% (47/237) in Rotterdam. In deze populaties was de specificiteit 99,5-100%. De sensitiviteit van de sneltesten varieerde van 73,2 tot 94,1%. Bij een aantal patiënten was de uitslag van de PCR-test zwak positief. Aanscherping van het afkappunt van de PCR-test, waardoor uitslagen met een hoge Ct-waarde (bijvoorbeeld >35) niet meer als positief gelden, verhoogt de sensitiviteit van de sneltesten tot minimaal 85%.

In Breda is daarnaast bij eerder positief bevonden personen een thuisbezoek afgelegd waarbij zowel voor antigeentest (BD Veritor) als PCR een keel-/neuswat is afgenomen. Een tussentijdse analyse toonde dat bij mensen die maximaal 7 dagen klachten hadden de gevoeligheid 90% was (44/49). Bij 47 mensen die langer klachten hadden waren er 30 positief, wat resulteert in een veel lagere gevoeligheid, namelijk 64%.

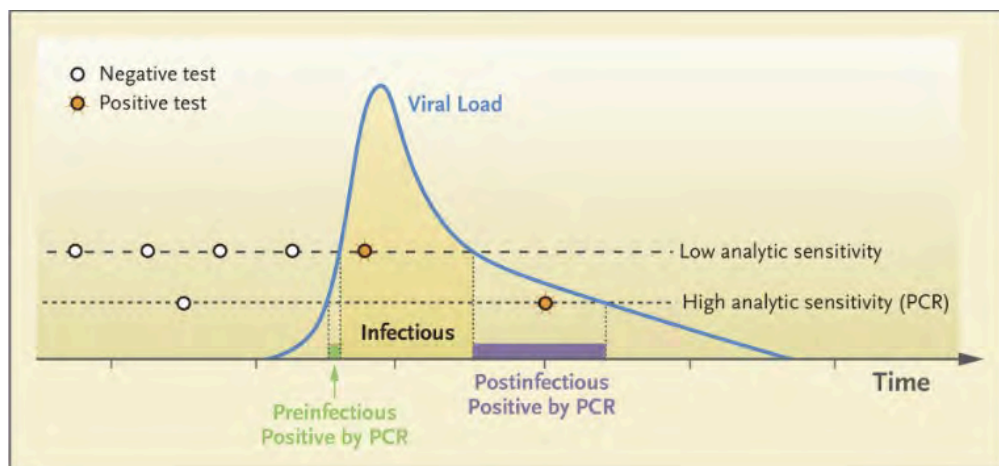
De evaluatie van de Roche assay is nog gaande. Op basis van de eerste 157 inclusies wordt daar een specificiteit van 100% en een sensitiviteit van bijna 90% gezien.

Validatie antigeentesten voor screening

Naast klinische validatie waarbij de toepasbaarheid van antigeentesten wordt geëvalueerd voor gebruik voor diagnostiek, kunnen antigeentesten worden ingezet voor gebruik voor bestrijding (screening). Een belangrijk verschil is het doel: screening wordt gebruikt om personen met milde klachten te testen waarvan belangrijk is dat snel onderzocht wordt wie besmet en besmettelijk zijn (hoewel het eerste doel blijft om bij nauw contact het quarantaineadvies te volgen). Omdat antigeentesten minder gevoelig zijn dan de PCR, wordt met screening door middel van antigeentesten een groep personen gedetecteerd met hogere virale loads, die potentieel het meest besmettelijk zijn op dat moment (Mina et al. 2020).

Bovendien geven antigeensneltesten sneller een uitslag dan PCR. Zo zou bij gebruik van antigeentesten contactonderzoek sneller kunnen worden gestart met de (op dat moment) meest besmettelijke groep patiënten. Daarbij is wel van belang dat patiënten kort na eerste ziektedag worden getest. De laagdrempeligheid – en de snelheid van afname, testen, resultaat – is in dit verband potentieel van duidelijk toegevoegde waarde. Vooral het snel verkrijgen van positieve resultaten is kritisch voor het verlagen van het transmissierisico (Kretzschmar et al. 2020). De klinische

validatiestudies zullen antwoord geven op de vraag welk deel van de PCR-positieve patiënten wordt opgepikt met de antigeensneltesten.



Figuur 1. Theoretische onderbouwing voor gebruik van minder gevoelige testen voor selectief detecteren van de meest besmettelijke individuen door middel van (frequente) screening (uit: Mina et al. 2020).

Beoordeling van antigeentesten in relatie tot PCR en viruskweek

Een belangrijke vraag voor de toepasbaarheid van de antigeensneltesten is welk deel van de antigeentest negatieve personen nog **potentieel besmettelijk** is. Deze vraag is te beantwoorden door prospectief epidemiologisch onderzoek waarbij een voldoende groot aantal eerste- en tweede-ring-contacten in detail wordt gevolgd en frequent getest. Dergelijk onderzoek is zeer lastig en er zijn geen publicaties van voldoende kwaliteit. Een pragmatische tussenstap is om de aanname in figuur 1 te valideren door te vergelijken welk deel van de personen met een positieve PCR een positieve viruskweek heeft en welk deel daarvan door middel van antigeentesten zou worden gedetecteerd. Deze vergelijkingen zijn zeer beperkt gedaan. Van Kampen et al. (2020) vonden kweekbaar virus in materiaal van **opgenomen patiënten met ernstige klachten** tot 15 dagen na start symptomen, en tot een virale RNA-load vanaf $6.7 \log_{10}$ copies viral RNA/mL (uit $<1\%$ van de monsters met een virale load lager dan deze cut-off is virus te kweken). Wolfel et al. konden samples van **opgenomen patiënten met milde klachten** tot maximaal 8 dagen na start symptomen kweken en met een gevoeligheid vanaf $5.4 \log_{10}$ copies viral RNA/mL. Bij kweken van neus-/keelwatten afgenomen bij **bezoekers met klachten in de teststraat** (Rotterdam Rijnmond) werd de hoogste gevoeligheid gemeten en werd virus gekweekt vanaf een virale RNA-load van $4.2 \log_{10}$.

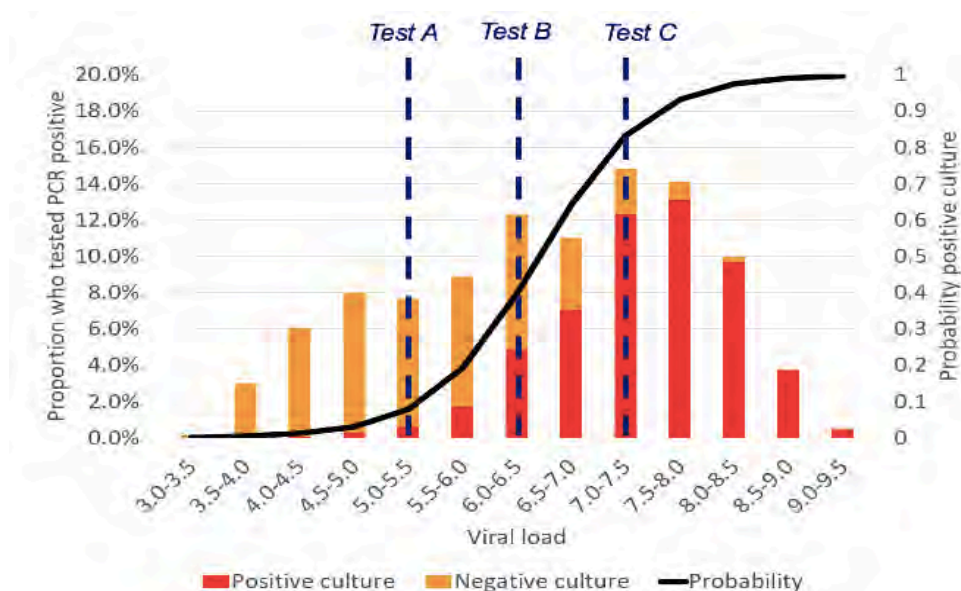
De resultaten van deze studies zijn vergeleken met de verdeling van de virale load van bij de GGD-teststraten van Rotterdam-Rijnmond afgenomen RT-PCR-positieve monsters. Op basis van de gevoeligheid van de antigeentesten is daaruit het percentage samples berekend dat antigeentest negatief test, maar wel gekweekt had kunnen worden, en waarbij deze patiënten dus waarschijnlijk nog infectieus waren op moment van diagnose (tabel 2). Antigeentest A (Abbott en BD Veritor) heeft de

hoogste gevoeligheid, en de laagste kans op het missen van infectieuze patiënten. De gegevens op basis van de teststraten zijn hierbij representatief voor het grootste deel van de patiënten die getest worden (figuur 2). De verschillen in de hoeveelheid kweekbaar virus zijn mogelijk te verklaren door de latere fase waarin opgenomen patiënten zijn in het ziekteproces, en de aanwezigheid van antistoffen (Geurts-van Kessel et al. 2020). De analyse laat zien dat antigeensneltesten van categorie A het minste risico hebben op fout-negatieve besmettelijke patiënten. Op basis van de eerste ervaringen met gebruik lijkt de gevoeligheid iets gunstiger te zijn. Onderstaande analyse zal herhaald worden zodra de validatie studies zijn afgerond.

Assay	Opgenomen, ernstig Median (min-max)	Opgenomen, mild Median (min-max)	Teststraat Median (min-max)
A	0.20% (0.03%-0.68%)	1.32% (0.19%-4.21%)	2.70% (0.23%-11.35%)
B	0.46% (0.03% - 2.55%)	2.57% (0.19% - 13.6%)	7.27% (0.23%-39.70%)
C	1.45% (0.03% - 11.47%)	8.30% (0.19% - 42.1%)	24.47% (0.23%-82.45%)

Tabel 2: Geschatte proporties samples met antigeentest-negatief resultaat van n=1754 PCR-positieve GGD-teststraatsamples, en deel samples antigeentest-negatief en mogelijk wel kweekbaar (deel gemiste potentieel infectieuze patiënten met alleen antigeentest).

Testen categorie A = Abbott and BD Veritor; Testen categorie B = Coris and Genbody; Test C = Rapigen. (Janko van Beek, Zsafia Igloi, David van de Vijver, Ewout Fanoy et al., niet gepubliceerde gegevens).



Figuur 2: Verdeling van RNA-loads (x-as) bij 1754 positieve patiënten gediagnosticeerd bij teststraten in de regio Rotterdam-Rijnmond, en geschat percentage dat kweek-positief is, op basis van meetgegevens van

de GGD-teststraat (Janko van Beek, Zsafia Igloi, David van de Vijver, Ewout Fanoy et al., niet gepubliceerde gegevens).

Mogelijkheden voor gebruik van antigeensneltesten

Bovenstaande afweging gaat uit van gebruik van een eenmalige antigeentest bij personen met klachten, waarbij een juiste interpretatie mogelijk is als de eerste ziektedag bekend is. Een tweede mogelijke toepassing is in de context van contactonderzoek, waarbij het blootstellingsmoment te schatten is. Voor gebruik van antigeentesten bij personen zonder klachten en zonder bekende blootstelling is een positieve antigeentest informatief, maar een negatieve antigeentest niet. Een specifiek risico is het ten onrechte aannemen dat men niet besmettelijk is als personen vroeg in de infectie worden getest (aangeduid als pre-infectious in figuur 1). Om dit te voorkomen zouden antigeentesten vaker herhaald moeten worden, of negatieve testen moeten (gepooled) alsnog met een PCR worden getest, wat gevolgen heeft voor de testcapaciteit. In bijlage 2 wordt de mogelijke inzet van antigeensneltesten uitgewerkt voor verschillende doelgroepen en toepassingen.

Voorwaarden voor toepassing van antigeensneltesten

Antigeensneltesten kunnen zowel in een laboratorium als op locatie (teststraten, huisarts, instellingen, etc.) worden uitgevoerd. Afwijking van deze voorwaarden moet in overleg met IGJ en de Raad voor Accreditatie geborgd worden. De huidige voorwaarden zijn:

- De test moet CE-markering hebben.
- De keel-neusuitstrijk wordt afgenomen door een hierop ingewerkt persoon met PBM.
- De uitvoering van de antigeensneltest vindt plaats in een flowkast of door personeel in PBM.
- Er moet worden zorggedragen dat monsters en cassette on dubbelzinnig traceerbaar zijn tot een geïdentificeerd persoon.
- Afnamemateriaal en antigeencassettes dienen als biologisch besmet materiaal afgevoerd te kunnen worden.
- Testresultaten worden vastgelegd in een (laboratorium)-informatiesysteem.
- Bij point-of-care (POC)-gebruik zijn afspraken over verantwoordelijkheid voor kwaliteitsborging van belang. Formeel dient voor POC-gebruik naast EN ISO 15189 ook aan de EN ISO 22870 te worden voldaan.
- Er dient goede (schriftelijke) communicatie naar de geteste persoon te zijn over de interpretatie van het testresultaat.

Qua locaties zijn veel verschillende mogelijkheden denkbaar, variërend van ziekenhuizen (SEH, polikliniek) tot huisartspraktijken, GGD-teststraten, bedrijven en thuissituaties.

Keuze voor inzet antigeentesten

De inzet van antigeentesten kan worden bekeken voor elk van de doelgroepen in de prioriteringslijst (tabel 1, bijlage 2). Daarbij kan per groep de vraag worden gesteld of antigeentesten worden gebruikt in aanvulling op PCR, ter vervanging van PCR, of als aanvulling op een nu niet bestaand testmoment, zoals bijvoorbeeld op dag 5 of 7 van

quarantaine. Ook valt te denken aan de groep van zorgmedewerkers of leraren die vanwege klachten meestal kort na de eerste ziektedag getest worden. Op dit moment moeten zij in afwachting van een testuitslag minstens 1 dag thuisblijven, hetgeen consequenties heeft voor de bedrijfsvoering in de zorginstelling of op scholen. Daarnaast vindt diagnostiek plaats bij kinderen en volwassenen met luchtwegklachten die om een andere reden worden opgenomen of gezien moeten worden op een polikliniek of SEH. Ook deze groep zou deels via een antigeensneltest getest kunnen worden. Vergelijkbare toepassingen zijn mogelijk in de huisartspraktijk of andere gezondheidsinstellingen. In afwijking op de prioriteringslijst beschreven in het OMT 14 september is hieraan het testen van personen met en zonder klachten die als contact gewaarschuwd worden bij gebruik van de CoronaMelder-app toegevoegd, waaraan in een pilot antigeentesten zullen worden aangeboden. Ten slotte zijn er buiten de populaties van de GGD-teststraten en contacten binnen het BCO andere groepen te bedenken waarbij, met name vanwege de snelheid van de antigeensneltesten, een toepassing van deze testen overwogen kan worden.

Bijlage 2 geeft een voorstel voor ordening van inzet PCR en antigeentest (NB. dat laatste mede afhankelijk van de resultaten validatie).

Uitgangspunten daarbij zijn:

1. Testen in het kader van een zorgvraag gebeurt bij voorkeur met PCR of in combinatie.
2. Bij uitvoering van antigeensneltesten door daartoe bevoegde personen en voor gebruik bij personen met klachten hoeft een positieve test niet bevestigd te worden.
3. Testen bij personen met een groter risico op complicaties gebeurt bij voorkeur met PCR
4. Voor screening in het kader van infectiepreventie bij de zorg voor kwetsbaren kunnen antigeentesten overwogen worden MITS ingebed in een specifiek test- en PBM-beleid.
5. Testen bij personen met milde klachten ten behoeve van voorkomen van verdere verspreiding kan in veel gevallen worden gedaan met antigeentesten MITS ingebed in een helder communicatiebeleid.
6. Testen bij personen zonder klachten en zonder bekende blootstelling gebeurt bij voorkeur pas als grootschalige eenvoudiger sneltesten beschikbaar zijn en na validatiestudies.

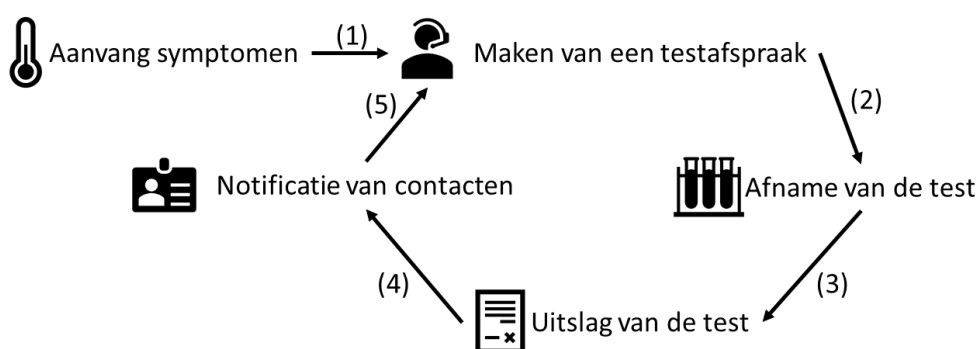
Inzetten sneltest in bron- en contactopsporing (BCO)

In eerdere modelanalyses (OMT over prioriteren van testen) hebben we gezien dat in de huidige omstandigheden de BCO beperkt effectief is. De effectiviteit kan worden vergroot door het verkorten van de tijdsintervallen in het proces van afspraak maken, testen, opsporen, informeren en testen van de contacten. Er kunnen 5 verschillende tijdsintervallen onderscheiden worden, met een inschatting van het gemiddelde duur voor eind juni:

1. tijd tussen aanvang symptomen en maken van een testafpraak: 1 dag;
2. tijd tussen maken van een testafpraak en afname van de test: 1 dag;
3. tijd tussen afname van de test en de uitslag van de test: 2 dagen;

4. tijd tussen uitslag van de test en notificatie van de contacten: 2 dagen;
5. tijd tussen notificatie van de contacten en maken van een testafspraak: 0 dagen.

In eerdere analyses (OMT over prioriteren van testen) lieten we het effect zien van de som van tijdsintervallen (2), (3) en (4) – waarbij we aannamen dat tijdsinterval (5) zeer kort is omdat bij notificatie van contacten direct een testafspraak gemaakt kan worden – op de afname van het aantal secundaire gevallen per besmettelijk geval:



De inschatting voor eind juni was dat de duur van het totale interval tussen het maken van een testafspraak en het inlichten van de contacten ongeveer 5 dagen was. Het gebruik van een antigeensneltest in plaats van PCR kan het tijdsinterval (3) bekorten, en eventueel ook tijdsinterval (4) indien bij een positieve test direct met BCO begonnen kan worden. Hiertegenover staat dat een antigeensneltest een lagere sensitiviteit heeft dan de PCR, waardoor mensen die wel besmet zijn niet worden opgepikt. Ook als de antigeensneltest sensitief is voor besmettelijke personen leidt dit tot een lagere effectiviteit, want de contacten van iemand die nog wel PCR-positief is maar niet meer besmettelijk worden nu niet meer opgespoord.

Op dit moment is nog niet bekend hoe sensitief de antigeensneltest is voor a- of presymptomatische patiënten. De figuur laat zien dat er ook winst te behalen valt met het testen van asymptomatische contacten, juist om de besmette contacten tijdig op te sporen als ze nog in de incubatieperiode zijn. Om de BCO effectiever te maken, zou een combinatie van de antigeensneltest en de PCR het beste zijn: eerst een antigeensneltest; bij een positieve uitslag kan men direct beginnen met contactopsporing, zodat het tijdsinterval tussen het maken van een testafspraak en het opsporen van contacten wordt verkort; bij een negatieve uitslag volgt een (gepoolde) PCR-test waarvan de uitslag, zoals nu, 1 of 2 dagen later komt.

Omdat niet bekend is hoe sensitief de antigeensneltest is voor a- of presymptomatische patiënten, is de test geen betrouwbare indicator om te bepalen of de quarantaine kan worden afgebroken of verkort. Dat is anders als het moment van blootstelling bekend is, zoals bijvoorbeeld bij

meldingen uit de CoronaMelder-app. Hiervoor zou een validatiestudie gedaan moeten worden.

De bovenstaande overwegingen gaan ervan uit dat de incidentie voldoende laag is, zodat bron- en contactopsporing goed kunnen worden uitgevoerd, en de snelheid van bron- en contactopsporing wordt bepaald door de snelheid van testen.

Inzetten van een antigeensneltest bij doorlopende monitoring van mensen zonder klachten en zonder bekende blootstelling

Er zijn nog geen gegevens bekend hoe sensitief de antigeensneltesten zijn voor mensen zonder klachten. We gaan uit van een veronderstelde sensitiviteit voor het detecteren van besmettelijke mensen van ca 70%. Als we eventuele transmissieketens in een groep mensen zonder klachten zouden willen onderbreken, zouden we iedereen regelmatig moeten testen met een tijdsduur tussen opeenvolgende testen kleiner dan de generatietijd van ca. 4 dagen, uitgaande van een reproductiegetal zonder interventie van ca. 3 secundaire gevallen per besmettelijk persoon. Dus om de 3 dagen testen geeft bescherming op groepsniveau (maar natuurlijk niet op individueel niveau).

Inzetten van een antigeensneltest bij screenen van bezoekers van een verpleeghuis (of ander kortdurend risicomoment)

Hier is het relevant om te weten of de antigeensneltest een hoge sensitiviteit heeft voor besmettelijke personen, met of zonder klachten. Als dat het geval is, dan vormen degenen die negatief testen geen besmettingsgevaar gedurende een korte tijd na de test.

Inzetten van een antigeensneltest bij screenen van reizigers uit risicolanden bij binnenkomst op de luchthaven (of ander langdurig risico)

Hier is het relevant om te weten wat de sensitiviteit is voor het opsporen van een recente besmetting die binnen enkele dagen kan resulteren in besmettelijkheid. Indien deze sensitiviteit laag is, is er weinig voordeel ten opzichte van het beleid om in isolatie te gaan bij klachten en je te laten testen, of in quarantaine te gaan bij afwezigheid van klachten.

Vragen voor validerings- en implementatiestudies

(zie ook bijlage 2)

Het OMT adviseert om bij de implementatie van antigeensneltesten een aantal validatiestudies te doen vergelijkbaar met de lopende onderzoeken, zoals aangegeven in bijlage 2, om tijdens de uitrol een aantal belangrijke antwoorden te krijgen waarmee de inzet geoptimaliseerd kan worden. Daarbij zijn ook implementatiestudies nodig.

Implementatievragen:

1. Zijn de antigeensneltesten in te passen in de GGD-teststraten? Zo ja, is dan vervolgglogistiek mogelijk waarbij de positiefgetesten ter plaatse hun uitslag krijgen en dan meteen begonnen wordt met het contactonderzoek? Het contactonderzoek zou ook ter plekke plaats kunnen vinden en/of de positiefgetesten krijgen schriftelijk informatie

met de instructie om hun contacten direct in beeld te brengen, bij voorkeur digitaal.

2. Wat is de betrouwbaarheid van de antigeentesten bij self-sampling en thuistesten?

Validatievragen:

Eerste prioriteit:

1. Kan de antigeensneltest ingezet worden als alternatief voor de PCR voor personen met klachten die contacten (categorie 1, 2 en 3) zijn van een bewezen index (inclusief personen met klachten die een melding hebben gehad van de CoronaMelder-app)? Wat zijn de beleidsconsequenties?

Tweede prioriteit:

Kan de antigeensneltest worden ingezet bij personen zonder klachten die een melding krijgen via de CoronaMelder-app? Er zijn 2 belangrijke onderzoeksvragen, zoals eerder door het OMT op 12 augustus in een adviesbrief benoemd:

1. Kunnen sneltesten ingezet worden om de transmissie te verkleinen door a-/presymptomatische contacten van bewezen indexen te identificeren door hen 3-4 dagen na het laatste blootstellingsmoment te testen?
2. En kan een (tweede, indien de eerste na 3-4 dagen negatief was) sneltest, na 7 dagen de quarantaineduur nog verder bekorten, zodat de compliance met de quarantainemaatregel beter wordt en op die manier de transmissie verminderd wordt?

Derde prioriteit

1. Kan de antigeensneltest ingezet worden als alternatief voor de PCR bij uitbraakonderzoek in verpleeghuizen, waarbij de uitslag van de antigeensneltest bij negatief geteste bewoners en zorgmedewerkers met (gepoolde) PCR bevestigd wordt? Hoe efficiënt is het gebruik van antigeensneltesten bij dit gebruik? De antigeensneltesten geven een snel resultaat, maar bij veel negatief geteste personen wordt dan dubbele diagnostiek gedaan.
2. Als 3, maar dan bij uitbraakonderzoek in overige instellingen en scholen?
3. Kan de antigeensneltest ingezet worden als alternatief voor de PCR voor bewoners/cliënten en zorgmedewerkers met klachten, zonder risicofactoren voor een ernstig beloop in overige instellingen?
4. Kan de antigeensneltest ingezet worden als alternatief voor de PCR voor personen met klachten die contact gaan hebben met een zorgverlener (doel infectiepreventie)? Dit dient in meerdere settings onderzocht te worden (variërend van huisartspraktijk en huisartsenpost, tot de SEH).

Vierde prioriteit

Validatieonderzoek bij personen zonder klachten, die terugkomen uit een hoogrisicogebied zouden met de antigeensneltest 1 of 2 keer getest kunnen worden, om aldus introductie vanuit het buitenland te voorkomen.

Tot slot

Op basis van de beschikbare gegevens zijn er meerdere veelbelovende antigeensneltesten die onder bepaalde voorwaarden geschikt zijn voor inzet bij de pandemie. Het OMT adviseerde 5 oktober om een implementatiewerkgroep te starten waarin de feitelijke inzet uitgewerkt wordt. Specifieke aandachtspunten daarbij zijn:

1. Locaties waar antigeentesten gebruikt worden. Voor inzet bij teststraten zijn (eenvoudige) laboratoriumfaciliteiten nodig.
2. Personeel: de antigeensneltesten zijn handmatig en hebben een beperkte throughput. Voor de uitvoering en administratie zijn meer personen nodig, met ervaring in het veilig omgaan met biologisch materiaal.
3. Veiligheid van medewerkers: inzet van testen moet worden gedaan in een bioveiligheidskast of met PBM, en veilige afvoer van materiaal moet logistiek geborgd worden. Op termijn is inzet door patiënten te overwegen, maar daar is nog geen ervaring mee.
4. Overstappen naar antigeensneltesten heeft weinig meerwaarde als de resultaten niet per direct worden teruggekoppeld, en de bijbehorende maatregelen worden opgevolgd. De logistiek daarvan moet uitgewerkt worden.
5. Voor inzet elders (huisartsen, huisartsenposten, grote instellingen voor langdurige zorg) moeten lokale oplossingen gezocht worden en zijn heldere instructies nodig m.b.t. inzet, afname, uitvoering en interpretatie van de testen.
6. De inzet als zelftest is aantrekkelijk maar kent veel vragen. Dit betreft onder andere betrouwbaarheid, registratie en logistiek. Het wordt aanbevolen deze optie snel te onderzoeken gezien de theoretische mogelijkheden die dit biedt bij de bestrijding in relatie tot beperkingen in de maatschappij.
7. Meldplicht: aanvrager en lab hebben een meldplicht volgens de WPG. Positieve uitslagen dienen ook voor sneltesten gemeld te worden aan de GGD (meldingscriteria op te stellen door RIVM).
8. Communicatie betreffende interpretatie van antigeensneltestresultaten aan de diverse groepen gebruikers en geteste personen.

Geraadpleegde literatuur (inclusief referenties uit bijlage 1)

1. Dinnes et al. 2020. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane database of systematic reviews.
www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705/full.
2. Dinnes Update Cochrane Database of Systemic Reviews 2020; Presentation during Joint ECDC/WHO Euro influenza laboratory network teleconference, 23 September 2020.
3. Geurts-vanKessel et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. Nature Comm
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632160/.
4. Kretzschmar et al. 2020. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study.
[www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30157-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30157-2/fulltext).
5. Larremore et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. MedRxiv 2020

6. Lusebrink, et al., Limits and opportunities of SARS-CoV-2 antigen rapid Tests: an experience based perspective.
www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.22.20199372v1.
7. Mina et al. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMp2025631.
8. Van Kampen et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants
www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1.
9. Veyrenche, et al., Diagnosis value of SARS-CoV-2 antigen/antibody combined testing using rapid diagnostic tests at hospital admission.
www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.19.20197855v2.
10. Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x.
11. Young, et al., Clinical evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 point-of-care test performance compared to PCR-based testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen point-of-care test.
jcm.asm.org/content/early/2020/10/05/JCM.02338-20.

Bijlage 1

Update beschikbare data SARS-CoV-2-antigeensneltesten

Ter aanvulling op het achtergronddocument bij het OMT van 14 september 2020, "[Overzicht alternatieve testen SARS-CoV-2 diagnostiek](#)" volgt hier een update van de beschikbare data over de prestaties van SARS-CoV-2-antigeensneltesten. Zoals in het OMT-achtergronddocument vermeld, is de in onafhankelijke studies gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit van verschillende antigeentesten erg variabel. Beschikbare data van verschillende antigeentesten op de markt staan weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Prestaties SARS-CoV-2-antigeentesten in onafhankelijke studies.

Test	Sensitiviteit	Specificiteit	Referentie
Abbott – CGIA Panbio COVID-19-Ag rapid test	In evaluatie door FIND	In evaluatie door FIND	https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/
Becton Dickinson (BD) – CGIA BD Veritor COVID test	≥80%	>99%	Young 2020
Beijing Savant – FIA SARS-CoV-2 N Protein Detection Kit	17%	100%	Dinnes 2020
Bionote Inc. - NowCheck COVID-19 Ag Test	89%	98%	https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/
Coris BioConcept – CGIA COVID-19 Ag Respi-Strip	50% 58% 30% 30% 29%	100% 99% 100% 100% 87%	Dinnes 2020 Dinnes 2020 Dinnes 2020 update (Blairon 2020) Dinnes 2020 update (Schoy 2020) Veyrenche 2020
Fujirebio Inc - LFA (ALP) ESPLINE® SARS-CoV-2	12% 81%	niet te bepalen 100%	Dinnes 2020 update (Nagura 2020) Dinnes 2020 update (Takeda 2020)
Liming Bio-Products – CGIA SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	0%	90%	Dinnes 2020
RapiGEN Inc – CGIA Biocredit COVID-19 Ag	62% 32% 29%	100% niet te bepalen 87%	Dinnes 2020 Dinnes 2020 update (Mak 2020) Lusebrink 2020
SD Biosensor – FIA Standard F-Covid-19 Ag	47%	98%	Data gepresenteerd tijdens de 17th WHO Regulatory Update on COVID-19, 28 augustus 2020
SD Biosensor – FIA Standard Q-Covid-19 Ag	77% 89%	99% 98%	https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/ https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/
ShenZhen Bioeasy – FIA BIOEASY 2019-nCoV Fluorescence Ag Rapid Test	68% 94% 85%	100% 100% 100%	Dinnes 2020 Dinnes 2020 Dinnes 2020
Quidel – FIA Sofia SARS Antigen FIA	≥80%	>99%	Young 2020

FIA = Fluorescence Immunoassay; CGIA = Colloidal gold-based Immunoassay; LFA (ALP) = Lateral flow immunoassay by alkaline phosphatase

Update beschikbare SARS-CoV-2 antigeensneltesten voor Nederland

Voor de eerste validatieronde van antigeentesten door het RIVM zijn vijf antigeentesten geselecteerd op basis van een aantal criteria (kwaliteitsaspecten zoals prestatie volgens leverancier en onafhankelijke studies, beschikbaarheid in grote volumes voor NL, betrouwbaarheid leverancier, etc.). De huidige beschikbare data wat betreft de prestatie van deze testen staan weergegeven in Tabel 1.

Tabel 2: Beschikbare data RIVM selectie antigeentesten.

	Beschikbare test	Prestaties volgens leverancier (WHO richtlijn: specificiteit $\geq 97\%$ sensitiviteit $\geq 80\%$)	Prestaties buitenlandse evaluaties (bron)
Abbott	<i>Panbio COVID-19-Ag rapid test</i>	Specificiteit: 99,4% Sensitiviteit: 93,3%	In evaluatie door FIND (1)
Becton Dickinson (BD)	<i>BD Veritor COVID test</i>	Specificiteit: 100% Sensitiviteit: 84,0%	Verenigde Staten (2) Specificiteit: >99% Sensitiviteit: $\geq 80\%$
Mediphos	<i>Standard F-Covid-19 Ag FIA (SD Biosensor)</i>	1. Specificiteit: 100% Sensitiviteit: 100%	In evaluatie door FIND (1) Italy (3) Specificiteit: 98,4% Sensitiviteit: 47,1%
Quidel	<i>Sofia SARS Antigen FIA</i>	Specificiteit: nnb Sensitiviteit: nnb opgevraagd	Verenigde Staten (2) Specificiteit: >99% Sensitiviteit: $\geq 80\%$
Roche	Vanaf eind september is de <i>SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test</i> beschikbaar	Specificiteit: 99,68% Sensitiviteit: 96,52%	Duitsland (1)* Specificiteit: 99,3% Sensitiviteit: 76,6% Brazilië Specificiteit: 97,6% Sensitiviteit: 88,7%

(1) <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen>.

(2) Young, et al., Clinical evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 point-of-care test performance compared to PCR- based testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen point-of-care test. medRxiv 2020.09.01.20185777.

(3) Data gepresenteerd tijdens de 17th WHO Regulatory Update on COVID-19, 28 augustus 2020.

(4) Dinnes, J. et al., Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705.

* De SARS-CoV-2 antigeen test van Roche is dezelfde test als Standard Q-Covid-19 Ag (SD Biosensor).

Nr uit prioriteringstabel OMT 14 september	Prioriteringsgroep	Primair test doel				Eerste Keuze test		Inschatting test capaciteit en logistiek***				
		Diagnostiek	Infectie-preventie	verspreiding voorkomen	Maatschappij heropenen	PCR-test	Antigeen test	Lokatie	Omvang groep	Testfrequentie	Benodigde Ag - testen per dag	Benodigde PCR-testen per dag
1	Ernstig zieke personen met klachten passend bij COVID-19, zowel in klinische als thuissetting					X	Ja, met bevestiging van negatieven met PCR	medisch lab		bij klachten	zorgvraag	zorgvraag
2	Personen met (milde) klachten uit risicogroepen (ouderen, mensen met onderliggend lijden, kwetsbare personen)					X	Ja, met bevestiging van negatieven met PCR	medisch lab		bij klachten	zorgvraag	zorgvraag
3	Personen met klachten werkzaam of in direct contact met personen met verhoogd risico op ernstig beloop (zorgmedewerkers en mantelzorgers)					X	Ja, met bevestiging van negatieven met PCR	medisch lab		bij klachten	zorgvraag	zorgvraag
4	Personen met klachten met een non-COVID opname indicatie voor een zorginstelling					X	Ja, met bevestiging van negatieven met PCR	medisch lab		bij klachten	zorgvraag	zorgvraag
	Personen met klachten die contact hebben met een zorgverlener						Implementatie studie nodig	(medisch)lab of testlocatie		bij klachten	5.000 obv RIVM schatting	4.500
5	Personen met klachten in BCO, huishoudcontacten						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie bij implementatie	(medisch)lab of testlocatie		bij klachten	pilot	voor studie
6	Personen met klachten in BCO, overige nauwe contacten						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie bij implementatie	(medisch)lab of testlocatie		bij klachten	pilot	voor studie
	Personen met klachten (test straat)					X	Implementatiestudie	(medisch)lab of testlocatie		bij klachten	35.000 - 60.000	31.500 gedurende implementatiefase
7	Personen met klachten zonder risico op ernstig beloop, overige instellingen *						ja, implementatiestudie nodig tav aantal cases en gewenste frequentie	(medisch)lab of testlocatie		bij klachten, frequentie afhankelijk van implementatie-studie	10.000?	
7	Screening van alle contacten en medewerkers bij een cluster in verpleeghuizen						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie in pilots met variatie in testfrequentie	ism medisch lab		elke 2-3 dagen tot wekelijks	10.000	9.000
	Screening van alle contacten en medewerkers bij een cluster in overige instellingen						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie in pilots met variatie in testfrequentie	(medisch)lab of testlocatie		elke 2-3 dagen tot wekelijks		
8	Screening van contacten en medewerkers bij een cluster in scholen						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie in pilots met variatie in testfrequentie	(medisch)lab of testlocatie		elke 2-3 dagen tot wekelijks		
Groepen die momenteel niet worden getest												
9	Kinderen met klachten zonder bewezen contact met index/terugkerend uit hoogrisicogebied < 12 jaar						X	(medisch)lab of testlocatie				
10	Personen zonder klachten in BCO of via Coronamelderapp						Ja, validatiestudie nodig met PCR confirmatie en herhaald testen	(medisch)lab of testlocatie			15.000	studie
11	Personen zonder klachten bij terugkeer uit hoog risicogebied						Ja, validatiestudie nodig	testlocatie			5.000	studie
12	Personen zonder klachten						X (validatie studie nodig)	thuis testen?*		elke twee of drie dagen	enorm veel	

* Bijvoorbeeld instellingen jongeren. ** Bij geschikte testen, momenteel nog niet aan de orde. *** Tte berekenen voor PCR, antigeentesten, en combinatie.

De aantallen 5.000 voor de klinische stroom en 35.000 voor GGD-teststraat tezamen komen ongeveer overeen met de inschatting die eerder door het RIVM was gegeven voor de maand september. deze inschatting voor september is lager dan de inschatting voor oktober, november (60.000), etc.