



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten**

Status per 16 november 2020

Dataverzameling en rapportage door RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven

*De in Tabel 2 en 3 beschreven data is gegenereerd en gedeeld door verschillende organisaties:*

Validatiestudies in opdracht van Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) door:  
Erasmus MC, afdeling Viroscience, Rotterdam | WHO COVID-19 referentie lab (L42)  
Microvida en Amphia ziekenhuis, Breda (L43)  
RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven | WHO COVID-19 referentie lab (L30)  
UMC Utrecht, Medische Microbiologie, Utrecht (L44)

Medisch microbiologische laboratoria:

Cansius Wilhelmina ziekenhuis, Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen (L08)  
Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium, Hilversum (L06)  
Certe, Moleculaire Unit & Afdeling Development, Groningen  
COMICRO, Hoorn (L07)  
Franciscus Gasthuis & Vlietland, Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Rotterdam  
Haaglanden MC, Den Haag  
HagaZiekenhuis, Medische Microbiologie, Den Haag (L16)  
Horacio Oduber Hospitaal, Aruba  
Ikazia ziekenhuis, Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam  
Jeroen Bosch Ziekenhuis, Laboratorium Medische Microbiologie, 's-Hertogenbosch (L20)  
Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo  
Maasstadziekenhuis, Microbiologie, Rotterdam (L46)  
Maastricht UMC+, Medische Microbiologie, Maastricht  
Microvida, Breda  
Reinier Haga – Medisch Diagnostisch Centrum, Delft  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen (L36)  
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Medisch Microbiologisch Laboratorium, Ede  
Zuyderland Medisch Centrum, Medische Microbiologie, Heerlen en Sittard (L38)

Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en):

GGD Haaglanden  
GGD regio Utrecht  
GGD Rotterdam Rijnmond  
GGD West-Brabant

## Colofon

© RIVM | versie : 16 november 2020

Met uitzondering van gebruik voor reclame, werving of anderszins commerciële aanprijzing of uitingen, mag zonder voorafgaande toestemming deze publicatie verspreid worden of mogen delen daaruit overgenomen/geciteerd worden, op voorwaarde van bronvermelding: RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, *de titel van de publicatie en de versiedatum*.

Dit is een levend document. Regelmatig zullen nieuwe versies uitkomen, waarbij de data wordt geüpdatete, afhankelijk van validatie gegevens die gedeeld worden door laboratoria.

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven

Wanda Han | RIVM - Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance

Kimberley Benschop | RIVM - Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance

Adam Meijer | RIVM - Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance

Chantal Reusken | RIVM - Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance

Dit is een uitgave van:

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven | WHO COVID-19 referentie lab

Redactie: COVID-19.testen@rivm.nl

## Versiebeheer

Versie 26 oktober 2020: eerste versie

Versie 2 november 2020:

- Data tabel 2 en 3 aangevuld (L20 Abbott, L16 Abbott en Liaison, L08 Abbott, L30 Roche, SD Biosensor F, Quidel)
- Tabel 3, informatie studiepopulatie toegevoegd
- Deelnemende laboratoria aangevuld (L16), Lab\_ID bijgewerkt (pagina 2)
- PCR methode toegevoegd tabel 2
- 95% betrouwbaarheidsinterval toegevoegd tabel 2
- Voorlopige conclusies (paragraaf 2.3) aangepast n.a.v. nieuwe validatiedata

Versie 9 november 2020:

- Data tabel 1 aangevuld (Abbott, Bionote, RapiGEN, SD Biosensor FIA, SD Biosensor CGIA)
- Data tabel 2 en 3 aangevuld (L20 Abbott, L43 BD Veritor, L36 Abbott, BioSynex, L06 Roche, L46 Roche, Liaison)
- Deelnemende laboratoria aangevuld (L46), Lab\_ID bijgewerkt (pagina 2)
- Accreditatie Nederlandse laboratoria toegevoegd (pagina 14)
- Voorlopige conclusies (paragraaf 2.3) aangepast n.a.v. nieuwe validatiedata

Versie 16 november 2020:

- Data tabel 1 aangevuld (Abbott)
- Data tabel 2 aangevuld (L38, Boditech, L37 Abbott)
- Deelnemende laboratoria aangevuld (L38, L37) (pagina 2)
- Referentie toegevoegd (pagina 7)
- Criterium Test eigenschappen toegevoegd (onderdeel van CE keuring) (pagina 9)

## Inhoudsopgave

<a href="#">Colofon</a>	3
<a href="#">Versiebeheer</a>	4
<a href="#">1 Inleiding en overwegingen</a>	6
<a href="#">1.1 Antigeen sneltesten</a>	7
<a href="#">1.2 Toepasbaarheid antigeen sneltesten</a>	7
<a href="#">1.3 Afbakening en criteria</a>	9
<a href="#">2 Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten</a>	11
<a href="#">2.1 Resultaten buitenlandse studies</a>	11
<a href="#">2.2 Resultaten prospectieve Nederlandse studies</a>	13
<a href="#">2.3 Voorlopige conclusie op grond beschikbare validatie data</a>	15
<a href="#">3 Stappenplan voor de nabije toekomst</a>	16
<a href="#">Referenties</a>	17

# 1 Inleiding en overwegingen

Voor u ligt de Rapportage “Status validatie SARS-CoV-2 Antigeen sneltesten”, versie 16 november 2020. De dataverzameling en rapportage is verzorgd door het laboratorium Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance van het RIVM Centrum Infectieziektebestrijding, tevens WHO COVID-19 referentie lab. De beschreven data is afkomstig van onafhankelijke Nederlandse studies, vanuit buitenlandse studies en evaluaties door de Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Dit document heeft als doel validatie data uit onafhankelijke studies te bundelen ten behoeve van het informeren van landelijk beleid en ten behoeve van de deelnemende medisch microbiologische laboratoria om geïnformeerd keuzes te maken voor eventuele implementatie van antigeentesten.

In de paragrafen 1.1 en 1.2 wordt uiteengezet met welke voorwaarden, factoren, kennis en vaardigheden rekening moet worden gehouden, wil een antigeen sneltest die tot de markt is toegelaten (CE keurmerk is sowieso vereist) op een betrouwbare manier ingezet kunnen worden. Een antigeen sneltest dient geëvalueerd (gevalideerd) te zijn voor, inter alia, een specifieke setting en een gedefinieerde algemene of bijzondere doelgroep. Elk laboratorium dient zich hiervan te vergewissen en zelf een evaluatie/validatie uit te voeren wanneer de precieze diagnostische setting (dat wil zeggen de gehele keten) niet reeds elders voor een specifiek product met voldoende resultaat is geëvalueerd. Dit is het algemene beleid in Nederland ook voor niet-SARS-CoV-2 testen.

Vanwege de voor de COVID-19 epidemie hoge urgentie van valide gebruik van antigeen sneltesten voor deze nieuwe ziekte, heeft het RIVM het initiatief genomen om de uiteenlopende evaluatietrajecten die bij verschillende laboratoria lopen of afgerond zijn in een document bij elkaar te plaatsten. Hier kunnen alle laboratoria en aanvragende artsen in Nederland hun voordeel mee doen. Het RIVM is zelf ook een van de labs die evaluaties uitvoert. Het doet dit ook op verzoek van het Ministerie van VWS voor antigeen sneltesten die mogelijk door VWS ingekocht zullen worden.

Dit overzicht van gegevens zal ca wekelijks bijgewerkt worden. Het overzicht wordt met grote zorgvuldigheid samengesteld, maar aan de gegevens kunnen geen rechten ontleend worden.

Na het voorgaande wellicht ten overvloede nog het volgende: de overheid (het RIVM) geeft geen goedkeuringen af voor antigeen sneltesten. Elk laboratorium en elke aanvragende arts is zelf verantwoordelijk er op toe te zien dat aangeschafte testen voor een specifiek gebruik afdoende gevalideerd zijn. Dit document poogt daarbij een hulpmiddel te zijn.

Onder dankzegging voor het inbrengen van gegevens en inhoudelijke steun aan de NVMM en de collega's microbiologen bij vele laboratoria.

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven | WHO COVID-19 referentie lab

## 1.1 Antigeen sneltesten

Snelle antigeentesten zijn wegwerpcassettes, waarbij in een monster aanwezige virus eiwitten (antigen) worden gevangen door specifieke antilichamen die ofwel colloïdal goud- of fluorescent-gelabeld zijn. Deze testen geven doorgaans 15-30 minuten na aanbrenge van het monster het resultaat. De monsters die hiervoor gebruikt worden zijn luchtweg uitstrijken, zoals ook gebruikelijk bij de reguliere RT-PCR testen. Een positieve uitslag, dat wil zeggen detectie van aanwezigheid van SARS-COV-2 antigen, wordt aangegeven door een zichtbare lijn (colloïdal goud-gebaseerd) of door afgifte van fluorescentie. Het aflezen van een colloïdal goud-gebaseerde test kan op het oog of met behulp van een analyse apparaat. Op het oog aflezen is subjectief: Is er wel of geen streepje te zien? Bij twijfels over de intensiteit van het bandje laten mensen de test langer staan, met als gevolg dat veel bandjes dan intensiever kleuren, met mogelijk fout-positieve uitslagen als gevolg. Het aflezen van fluorescentie-gebaseerde testen is gevoeliger en objectief omdat dit met behulp van een apparaat plaatsvindt. Voor de testen is het belangrijk dat de test op het juiste moment (bijvoorbeeld 15 minuten +/- 1 min na opbrengen van het monster) wordt afgelezen. De sensitiviteit en specificiteit die wordt beschreven in de bijsluiters van de fabrikanten claimen >90% sensitiviteit, >95% specificiteit (RT-PCR als referentietest). Een onafhankelijk evaluatie in de juiste (sub)populaties mensen is echter noodzakelijk om deze parameters voor gebruik in verschillende context vast te stellen. Vaak valideren producenten testen voornamelijk in selectieve patiëntenpopulatie zoals bijvoorbeeld met ernstige klachten, en hoge virale titers. De sensitiviteit en specificiteit van de antigeen testen die gerapporteerd zijn in onafhankelijke studies is vaak vele malen lager en kan zeer verschillen per fabrikant of type test [1-3]. Antigeen sneltesten dienen gevalideerd te worden op de beoogde testpopulatie (bv pre- of asymptomatisch vs symptomatisch, mild vs ernstige klachten, kort vs langer ziek, oud vs jong). Het belang van validatiestudies wordt benadrukt door recente observaties bij het gebruik van antigeen sneltesten in de Verenigde Staten. Bij gebruik van antigeen sneltesten in verpleeghuizen zijn onverwacht veel [fout-positieve testuitslagen](#) geconstateerd. Mogelijke oorzaken zoals verkeerd gebruik van de test, onvoldoende opgeleid personeel of de prevalentie in deze populatie wordt momenteel onderzocht.

## 1.2 Toepasbaarheid antigeen sneltesten

Hoewel betrouwbare antigeen sneltesten potentieel zeer waardevol kunnen zijn voor de testcapaciteit, zijn er voor grootschalige implementatie nog uitdagingen. Want hoewel de test een snelle uitslag geeft, kost het inzetten en aflezen ervan aanzienlijk meer tijd dan de analyse van een PCR-test. Een analist van een laboratorium kan bij de huidige meest gebruikte PCR test ongeveer 600 testen per dag analyseren. Dezelfde analist kan ongeveer 60 antigeentesten per dag analyseren. Dat heeft gevolgen voor de benodigde personele capaciteit. Over het algemeen is de gevoeligheid van een antigeen sneltest lager dan een PCR-test waardoor de uitslag fout-negatief zijn bij een lage virale load (hoge Ct-waarde) [1-3]. Een uitslag met een hoge Ct-waarde bij een persoon die al langer dan een week luchtwegklachten heeft kan wijzen op een 'oude' infectie. Echter bij asymptomatische personen kan een hoge Ct-waarde juist wijzen op een heel recente infectie. In dat geval wordt die persoon nog besmettelijk. Hoe besmettelijk een persoon is, hangt niet alleen af van de hoeveelheid virus in de keel, maar ook van de aan- of afwezigheid van symptomen (bv hoesten). Bovendien zijn Ct-waarden ook afhankelijk van de gebruikte PCR test(apparatuur) en uitvoerend laboratorium, waardoor een veilige afkapwaarde voor besmettelijkheid lastig is te definiëren. Momenteel onderzoekt het Erasmus MC het verband tussen de Ct-waarde, hoeveelheid viraal RNA en de mate van aanwezigheid van infectieus virus.

Samenvattend, is het dus afhankelijk van de situatie of het gebruik van antigeen sneltesten van toegevoegde waarde is en of het in meer of mindere mate (percentage) missen van zwak-positieve PCR-test uitslagen bij gebruik van antigeen sneltesten acceptabel is.

Op 11 september 2020 publiceerde de WHO haar [interim richtlijn](#) met betrekking tot het gebruik van antigeentesten. Hierbij wordt uit gegaan van antigeentesten met een *minimale sensitiviteit van  $\geq 80\%$  en een specificiteit van  $\geq 97\%$  (t.o.v. PCR) met gebruik in situaties waarin PCR niet beschikbaar is of wanneer de daadwerkelijke doorlooptijden van PCR-testen tijdig klinisch handelen of een effectieve BCO hinderen*. In de richtlijn staan voorbeelden van situaties waarin de WHO het gebruik van antigeentesten die aan de minimale eisen voldoen acceptabel acht. Het gebruik van antigeen testen wordt door de WHO op dit moment expliciet afgeraden in situaties met een verwachte lage prevalentie zolang de klinische sensitiviteit en specificiteit van de testen nog onvoldoende bepaald zijn.

Op 14 oktober 2020 luidde het [advies](#) van het Outbreak Management Team over de toepasbaarheid van antigeen sneltesten: *“Op basis van de beschikbare gegevens is het OMT positief over inzet, mits dat gebeurt op basis van een implementatieplan en vervolg implementatiestudies in specifieke settings (die de invoering overigens niet in de weg moeten staan). Het OMT doet de volgende aanbevelingen over testkeuze per doelgroep en stappen die nodig zijn voor implementatie op grote schaal.*

*Uitgangspunten bij het inzetten van de antigeen sneltesten zijn:*

- *Testen van (ernstig) zieke mensen in het kader van een zorgvraag (in de kliniek, huisartsenzorg) gebeurt bij voorkeur met PCR of PCR in combinatie met een sneltest.*
- *Testen bij personen met een groter risico op complicaties gebeurt bij voorkeur met PCR. Met name een negatieve testuitslag van een sneltest dient met een (gepoolde) PCR bevestigd te worden, omdat een fout-negatieve uitslag grote gevolgen kan hebben. Dit geldt ook voor mensen die werkzaam zijn met of direct contact hebben met personen met risico op een ernstig beloop (zorgmedewerkers en mantelzorgers) en voor personen met klachten die opgenomen worden in een zorginstelling).*
- *Bij uitvoering van antigeensneltesten door daartoe bevoegde personen en voor gebruik bij personen met klachten of met bekende blootstelling hoeft een positieve test niet bevestigd te worden.*
- *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.*
- *Testen bij personen met milde klachten ten behoeve van voorkomen van verdere verspreiding (GGD-teststraten) kan in veel gevallen worden gedaan met antigeentesten MITS ingebed in een helder communicatiebeleid. Hierbij is het belangrijk is dat er validatie- en implementatiestudies gedaan worden. Met name het gebruik van de antigeentesten in de GGD-teststraten behoeft een implementatieplan, waarbij gekeken wordt hoe de antigeensneltesten inde GGD-teststraten ingepast kunnen worden, en hoe dit aansluit op het uit te voeren BCO bij een positieve uitslag.*
- *Testen bij personen zonder klachten en zonder bekende blootstelling gebeurt bij voorkeur pas als grootschalige eenvoudigere sneltesten beschikbaar zijn en na validatie- en implementatiestudies. Voor deze groepen is het gebruik van antigeentesten informatief als de test positief is, maar niet als de uitslag negatief is. Een specifiek risico is dan het ten onrechte aannemen dat men niet besmettelijk is als personen vroeg in de infectie worden getest. 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.*



*Op basis van de beschikbare gegevens zijn er meerdere, veelbelovende antigeensneltesten die onder bepaalde voorwaarden geschikt zijn voor inzet bij de pandemie. De mogelijke inzet is bekeken voor elk van de doelgroepen in de prioriteringslijst (OMT 14 september 2020) en voor een aantal andere groepen. Het OMT adviseert om bij de uitrol van antigeen(snel)testen een aantal implementatie- en validatiestudies te doen, vergelijkbaar met de lopende onderzoeken om tijdens die uitrol een aantal belangrijke antwoorden te krijgen waarmee de inzet van antigeen(snel)testen geoptimaliseerd kan worden."*

Momenteel werkt de werkgroep antigeentesten die bestaat uit experts van de beide referentielaboratoria (RIVM, Erasmus MC), GGD'en en ziekenhuizen, en onderdeel is van de Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit (LCT) uit voor welke groepen en doeleinden de test de meeste meerwaarde heeft en coördineert de werkgroep implementatie- en validatiestudies.

### 1.3 Afbakening en criteria

#### *Status per 16 november 2020*

Voorafgaande aan implementatie van een bepaalde antigeen sneltest is onafhankelijke validatie in de beoogde setting van gebruik noodzakelijk, waarbij informatie over de studiepopulatie (ernst symptomen, virale last, dagen na 1<sup>e</sup> symptomen), groeps grootte, prevalentie en kwaliteitsborging (goede uitvoering van de test door opgeleid personeel) belangrijk zijn. Deze informatie is uit rapportages van buitenlandse studies meestal niet beschikbaar. Voor validatie van een antigeen test raden we een prospectieve studie met dubbele monsterafname aan, waarbij het resultaat van de antigeen test gepaard wordt vergeleken met de RT-PCR test als referentie. Analyse van tenminste 100 PCR-positieve testen en 300 PCR-negatieve testen wordt aanbevolen. Vanuit de werkgroep antigeentesten wordt gewerkt aan een gestandaardiseerd validatieprotocol.

In opdracht van VWS om de landelijke testcapaciteit te vergroten worden er validatie- en implementatie studies uitgevoerd voor selectie van antigeen sneltesten. De selectie van antigeen testen voldoen aan een aantal criteria door LCH, experts van de COVID-19 referentie laboratoria RIVM en Erasmus MC, en ministerie van VWS geformuleerd, waaronder:

#### *Fabrikant*

- Fabrikant heeft bewezen ervaring in grote schaal (miljoenen/maand) productie van vergelijkbare diagnostische testen
- Fabrikant kan direct grote hoeveelheden testen aan Nederland te leveren

#### *Test eigenschappen*

- Test moet CE gecertificeerd zijn
- Voldoet aan alle eisen die de Wet Medische hulpmiddelen (Wmh) en het Besluit in-vitro diagnostica (Bivd) aan medische hulpmiddelen en in vitro diagnostica stelt
- Voldoet aan minimale prestatie criteria >80% sensitiviteit en >97% specificiteit volgens de fabrikant

#### *Gebruiksvriendelijkheid*

- Testkit bevat alle materialen en volledige gebruiksaanwijzing die nodig zijn voor het uitvoeren van de test en is makkelijk in gebruik
- Resultaten moeten binnen 30 minuten na aanbrengen van het monster, uit te lezen zijn

Om te kunnen bepalen of en hoe antigeen testen ingezet kunnen worden, zijn de sensitiviteit en specificiteit resultaten uit validatiestudies van belang. Echter absolute criteria voor het gebruik van antigeen sneltesten in het veld zijn er niet en is altijd afhankelijk van de doelgroep en het risico van

eventueel gemiste PCR-positieve personen. Zowel de positief als negatief voorspellende waarden hangen af van de sensitiviteit en specificiteit van een test én van de mate van circulatie van het virus in specifieke groepen mensen op het moment dat de test ingezet wordt. In de praktijk kan dit betekenen dat een bepaalde test wel ingezet kan worden voor doeleinde X in situatie Y, maar niet voor doeleinde W in situatie Z.

De voornaamste toepassing van antigeen sneltesten wordt op dit moment gezien in screening van personen met milde klachten in de GGD teststraten. Criteria waaraan antigeen sneltesten moeten voldoen verschillen afhankelijk van de toepassing van de test. Voor andere toepassingen worden momenteel criteria opgesteld en worden de testen gevalideerd. In de setting voor gebruik in GGD teststraten zijn de volgende criteria gehanteerd (expert opinion):

- Voor screening van personen met klachten in de GGD teststraten: een sensitiviteit  $\geq 80\%$  en specificiteit  $\geq 97\%$  met PCR als referentie (conform de WHO aanbevelingen). Waarbij in monsters met hoge virus concentratie of afgenomen kort na 1<sup>e</sup> symptomen dag een sensitiviteit van  $\geq 90\%$  gewenst is.

**Dit zijn geen absolute criteria, maar een advies vanuit het Outbreak Management Team gebaseerd op expert opinion. De toepasbaarheid van deze criteria zal per situatie afgewogen moeten worden door de lokale experts.**

## 2 Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten

### Status per 16 november 2020

Meer dan 80 SARS-CoV-2 antigeen sneltesten van verschillende fabrikanten zijn op de markt of in ontwikkeling volgens de Foundation for Innovative New Diagnostics ([FIND](#)). Beschikbare onafhankelijke validatie data van verschillende antigeen testen staan weergegeven in Tabel 1 (buitenlandse studies) en Tabel 2 (Nederlandse studies). De data geven een globaal beeld van de prestaties van de verschillende antigeen testen ten opzichte van de RT-PCR test (gouden standaard), maar moet altijd in context worden geplaatst in de geteste populatie (prevalentie SARS-CoV-2, symptomatisch of asymptomatisch, tijd na eerste ziekteverschijnselen, etc). Indien beschikbaar zijn de prestaties gecorreleerd aan dag na 1<sup>e</sup> symptomen (dns) en virale loads (Ct) ook weergegeven. Het is belangrijk te realiseren dat de Ct-waarden per PCR test en uitvoerend laboratorium kunnen verschillen, dus directe vergelijkingen tussen studies kunnen niet worden gemaakt.

### 2.1 Resultaten buitenlandse studies

Test	Sensitiviteit	Specificiteit	Testlocatie [Referentie]
<i>Abbott – CGIA (WHO EUL)</i> <i>Panbio COVID-19-Ag rapid test</i>	86,5% (dns ≤7)	100%	Spanje [4]
	85,5% dns ≤7: 85,6 % Ct ≤33: 89,7 % Ct ≤25: 96,8 %	100%	Zwitserland ( <a href="#">FIND</a> )
	91,7% Asymptomatic: 79,5 %	98,9%	Spanje [5]
	82,1%	99,1%	Bahrein [6]
<i>Becton Dickinson – CGIA</i> <i>BD Veritor COVID test</i>	≥ 80%	> 99%	Verenigde Staten [7]
<i>Beijing Savant – FIA</i> <i>SARS-CoV-2 N Protein Detection Kit</i>	17 % Ct ≤30: 8 % Ct ≤25: 21 %	100 %	Chili [1, 8]
<i>Bionote Inc. - CGIA</i> <i>NowCheck COVID-19 Ag Test</i>	89,2 % dns ≤7: 92,2 % Ct ≤33: 91,4 % Ct ≤25: 94,8 %	97,3 %	Brazilië ( <a href="#">FIND</a> )
<i>Coris BioConcept – CGIA</i> <i>COVID-19 Ag Respi-Strip</i>	50 % dns ≤7: 43 %	96 %	Duitsland en Verenigd Koninkrijk ( <a href="#">FIND</a> )
	50 %	100 %	België [1, 9]
	58 %	99 %	België [1, 10]
	30 %	100 %	België [11, 12]
	30 %	100 %	België [11, 13]
	29 %	87 %	[14]
<i>Fujirebio Inc - LFA (ALP)</i> <i>ESPLINE® SARS-CoV-2</i>	12 %	Niet te bepalen	Japan [11, 15]
	81 %	100 %	Japan [11, 16]

<i>Liming Bio-Products – CGIA</i> SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	0 %	90 %	Chili [1, 8]
<i>RapiGEN Inc – CGIA</i> Biocredit COVID-19 Ag	74,4 % dns ≤7: 77,6 % Ct ≤33: 82,5 % Ct ≤25: 90,9 %	99,0 %	Brazilië ( <a href="#">FIND</a> )
	52,0 % dns ≤7: 76,9 % Ct ≤33: 61,9 % Ct ≤25: 80,0 %	100 %	Duitsland ( <a href="#">FIND</a> )
	62 % Ct ≤30: 15 % Ct ≤25: 85 %	100 %	Chili [1, 8]
	32 %	Niet te bepalen	China [11, 17]
	29 %	87 %	Duitsland [18]
<i>SD Biosensor – FIA</i> Standard F-Covid-19 Ag	77,5 % dns ≤7: 80,2 % Ct ≤33: 80,9 % Ct ≤25: 87,9 %	97,9 %	Brazilië ( <a href="#">FIND</a> )
	69,2 % dns ≤7: 81,2 % Ct ≤33: 75,0 % Ct ≤25: 100 %	96,9 %	Duitsland ( <a href="#">FIND</a> )
<i>SD Biosensor – CGIA</i> Standard Q-Covid-19 Ag <sup>1</sup>	76,6 % dns ≤7: 80,0 % Ct ≤33: 87,8 % Ct ≤25: 100 %	99,3 %	Duitsland ( <a href="#">FIND</a> )
	88,7 % dns ≤7: 90,7 % Ct ≤33: 91,9 % Ct ≤25: 95,9 %	97,6 %	Brazilië ( <a href="#">FIND</a> )
	89,0 % dns ≤7: 89,8 % Ct ≤33: 91,8 % Ct ≤25: 97,2 %	99,7 %	Zwitserland ( <a href="#">FIND</a> )
<i>ShenZhen Bioeasy – FIA</i> BIOEASY 2019-nCoV Fluorescence Ag Rapid Test	68 %	100 %	China [1, 19]
	94 %	100 %	China [1, 20]
	85 %	100 %	Chili [1, 8]
<i>Quidel – FIA</i> Sofia SARS Antigen FIA	≥ 80%	> 99%	Verenigde Staten [7]

FIA = Fluorescence Immunoassay; CGIA = Colloidal gold-based Immunoassay; LFA (ALP) = Lateral flow immunoassay by alkaline phosphatase. dns = dag na 1e symptomen. <sup>1</sup> De SARS-CoV-2 antigeen test van Roche is dezelfde test als Standard Q-Covid-19 Ag (SD Biosensor).

**Tabel 1. Prestaties SARS-CoV-2 antigeen testen in onafhankelijke buitenlandse studies.**

De tabel zal regelmatig worden bijgewerkt met nieuw beschikbare data vanuit peer-reviewed (inclusief preprints) buitenlandse studies en evaluaties door FIND.

## 2.2 Resultaten prospectieve Nederlandse studies

Test	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)	N (prevalentie PCR+ in geteste populatie)	Studiepopulatie	Testlocatie, Lab ID [Referentie]
<i>Abbott – CGIA (WHO EUL)</i> Panbio COVID-19-Ag rapid test	81,0 % (69,4 – 88,8%) Ct <32: 95,2 %	100 % (94,4 – 100%)	208 (30,3 %, Seegene)	Mild symptomatisch	Aruba, L45 [21, 22]
	72,6 % (64,6 – 79,4%) Ct <35: 87,4 % Ct <32: 95,2 %	100 % (99,7 – 100%)	1367 (10,2 %, Seegene)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Utrecht, L44 [21, 22]
	86,7 % (73,6 – 93,7%) Ct <30: 95,1 %	100 % (99,0 – 100%)	444 (9,4 %, Panther Hollogic)	Mild symptomatisch zorgmedewerkers (≤ 3 dns)	L20 [NVMM uitvraag]
	100 % (34,2 – 100%) (voorlopige resultaten)	100 % (85,7 – 100%)	25 (voorlopig) (8 %, Corman)	Mild symptomatisch < 7 dns	L08 [NVMM uitvraag]
	81,8 % (60,6 – 92,7%)	100 % (99,1 – 100%)	462 (4,8 %, Abbott Alinity)	Mild symptomatisch	L36 [NVMM uitvraag]
	In evaluatie				L29 [NVMM uitvraag]
	Van plan			Mild symptomatisch, ziekenhuismedewerkers	L17 [NVMM uitvraag]
	Van plan			Verpleeghuispersoneel	L08 [NVMM uitvraag]
	Van plan				L16 [NVMM uitvraag]
Van plan			Mild symptomatisch, zorgmedewerkers	L37 [NVMM uitvraag]	
<i>Becton Dickinson – CGIA</i> BD Veritor COVID test	94,1 % (71,3 – 82,0%)	100 % (99,8 – 100%)	351 (4,8 %, Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Breda, L43 [22, 23]
	79,5 % (72,6 – 85,0%) Ct <30: 93,2 %	99,8 % (99,1 – 99,9%)	979 (16,4%, Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Breda, L43 [NVMM uitvraag]
	Van plan			Patientenzorg, mogelijk ook zorgmedewerkers	L41 [NVMM uitvraag]
<i>Biosynex – CGIA</i> COVID-19 Ag BSS	88,2 % (64,9 – 96,7%)	100 % (98,5 – 100 %)	270 (6,3%, Abbott Alinity)	Mild symptomatisch <7 dns	L36 [NVMM uitvraag]
	Niet te bepalen	100 %	42 (Abbott Alinity)	Asymptomatisch, zorgmedewerkers contact onderzoek	L36 [NVMM uitvraag]
<i>Boditech - FIA</i> Boditech AFIAS COVID-19 Ag	In evaluatie			Mild symptomatisch	L38 [NVMM uitvraag]
<i>Certest – CGIA</i> SARS-CoV-2 card test	In evaluatie			Patienten, zorgmedewerkers, verpleeghuispatienten	L13 [NVMM uitvraag]
<i>Liaison - FIA</i> SARS-CoV-2 Ag assay	Van plan				L01 [NVMM uitvraag]
	Van plan				L16 [NVMM uitvraag]
	Van plan			Zorgmedewerkers, SEH	L46 [NVMM uitvraag]
<i>Meridian Bioscience – CGIA</i> Genbody COVID-19 Ag	100% (70,1 – 100 %)	100% (95,1 – 100 %)	83 (10,8 %, Corman)	Mild symptomatisch, ziekenhuismedewerkers (dns ≤7)	L17 [NVMM uitvraag]

Roche – CGIA (WHO EUL) SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test <sup>1</sup>	83,6 % (77,6 – 88,2%) Ct <30: 93,7 %	99,5 % (98,5 – 99,8%)	991 (19,1 %, Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Schiedam, L42 [in voorbereiding]
	87,1 % (77,2 – 93,1%) Ct <30: 95,2 %	100 % (99,2 – 100%)	521 (13,4 %, Corman/Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Nootdorp, L30 [in voorbereiding]
	87,5 % (68,5 – 95,7%)	100 % (97,9 – 100%)	203 (11,8 %, Corman)	Mild symptomatisch zorgmedewerkers (dns ≤7)	L06 [NVMM uitvraag]
	92,3 % (66,0 – 98,6%)	99,5 % (97,0 – 99,9%)	200 (6,5 %, Corman)	Mild symptomatisch , GGD teststraat	L06 [NVMM uitvraag]
	In evaluatie			Mild symptomatisch	Aruba, L44
	In evaluatie			Patienten, zorgmedewerkers, verpleeghuispatienten	L13 [NVMM uitvraag]
	In evaluatie				L24 [NVMM uitvraag]
	Van plan				L36 [NVMM uitvraag]
	Van plan				L42 [NVMM uitvraag]
	Van plan			SEH patienten	L07 [NVMM uitvraag]
Van plan			Zorgmedewerkers, SEH	L46 [NVMM uitvraag]	
Romed – CGIA COVID-Ag Rapid test	In evaluatie			Patienten, zorgmedewerkers, verpleeghuispatienten	L13 [NVMM uitvraag]
SD Biosensor – FIA Standard F-Covid-19 Ag	78,0 % (69,6 – 84,5%) Ct <30: 84,4 %	99,6 % (98,6 – 99,9%)	628 (18,8 %, Corman/Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Nootdorp, L30 [in voorbereiding]
	In evaluatie				L21 [NVMM uitvraag]
Siemens Healthineers - CGIA Siemens Rapid COVID-19 Antigen test	Van plan			Patientenzorg, mogelijk ook zorgmedewerkers	L41 [NVMM uitvraag]
	Van plan				L29 [NVMM uitvraag]
Quidel – FIA (US FDA EUA) Sofia SARS Antigen FIA	84,0 % (77,1 – 89,1%) Ct <30: 90,1%	99,8 % (99,0 – 100%)	733 (19,6 %, Corman/Cobas)	Mild symptomatisch, GGD teststraat	Nootdorp, L30 [in voorbereiding]

FIA = Fluorescence Immunoassay; CGIA = Colloidal gold-based Immunoassay, WHO EUL: World Health Organization Emergency Use Listing, EUA: Emergency Use Authorization, dns = dag na 1e symptomen

<sup>1</sup> De SARS-CoV-2 antigeen test van Roche is dezelfde test als Standard Q-Covid-19 Ag (SD Biosensor)

Tabel 2. Prestaties SARS-CoV-2 antigeen testen in onafhankelijke prospectieve Nederlandse studies.

Test	Voorlopige Sensitiviteit (95%-BI)	Voorlopige Specificiteit (95%-BI)	Aantal studies (Lab ID) Totaal n
Abbott – CGIA (WHO EUL) Panbio COVID-19-Ag rapid test	77,9 % (72,5 – 82,4%)	100 % (99,8 – 100%)	5 studies (L45, L44, L20, L08, L36) n = 2506 (271 PCR+)
Becton Dickinson – CGIA BD Veritor COVID test	80,9 % (74,4 – 86,0%)	99,8 % (99,4 – 100%)	2 studie (L43) n = 1330 (178 PCR+)
Biosynex – CGIA COVID-19 Ag BSS	88,2 % (64,9 – 96,7%)	100 % (98,5 – 100 %)	1 studie (L36) n = 270 (17 PCR+)
Meridian Bioscience – CGIA Genbody COVID-19 Ag	100 % (70,1 – 100%)	100 % (95,1 – 10 %)	1 studie (L17) n= 83 (9 PCR+)
Roche – CGIA (WHO EUL) SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test <sup>1</sup>	85,1 % (80,6 – 88,7%)	99,7 % (99,3 – 99,9%)	4 studies (L42, L30, L06) n = 1915 (296 PCR+)
SD Biosensor – FIA Standard F-Covid-19 Ag	78,0 % (69,6 – 84,5%)	99,6 % (98,6 – 99,9%)	1 studie (L30) n = 628 (118 PCR+)
Quidel – FIA (US FDA EUA) Sofia SARS Antigen FIA	84,0 % (77,1 – 89,1%)	99,8 % (99,0 – 100%)	1 studie (L30) n = 733 (144 PCR+)

FIA = Fluorescence Immunoassay; CGIA = Colloidal gold-based Immunoassay, WHO EUL: World Health Organization Emergency Use Listing, EUA: Emergency Use Authorization

<sup>1</sup> De SARS-CoV-2 antigeen test van Roche is dezelfde test als Standard Q-Covid-19 Ag (SD Biosensor)

**Tabel 3. Samenvatting validatie data van onafhankelijke prospectieve Nederlandse studies (Tabel 2) per SARS-CoV-2 antigeen test in mild symptomatische populatie.**

Tabel 2 en 3 zullen regelmatig worden bijgewerkt met nieuw beschikbare data vanuit studies uitgevoerd door ISO 15189 geaccrediteerde laboratoria in Nederland met een flexibele scope in de werkvelden Medische Microbiologie of Medische Immunologie met een relevant bronelement. Op verzoek van VWS voeren het RIVM, en ook Erasmus MC, UMCU en Amphia momenteel validatiestudies op testen die door VWS worden voorgesteld uit. Tevens wordt door middel van een wekelijkse uitvraag bij Nederlandse labs via de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) data verzameld.

### 2.3 Voorlopige conclusie op grond beschikbare validatie data

Op grond van de beschikbare resultaten uit Nederlandse validatie studies kunnen de volgende voorlopige conclusies getrokken worden:

1. Over het algemeen is de prestatie van antigeen testen afhankelijk van de doelpopulatie. De sensitiviteit van de test wordt beter naarmate de virusconcentratie in monsters toeneemt (lagere Ct).
2. Voor screening van personen met milde klachten voldoen voorlopig aan de criteria  $\geq 80\%$  sensitiviteit en  $\geq 97\%$  specificiteit (met PCR als referentie): de SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Roche), BD Veritor COVID test (Becton Dickinson) en Sofia SARS Antigen FIA (Quidel). Panbio COVID-19-Ag rapid test (Abbott) en Standard F-Covid-19 Ag (SD Biosensor) voldoen aan de criteria  $\geq 80\%$  sensitiviteit en  $\geq 97\%$  specificiteit t.o.v. de PCR, in monsters met respectievelijk  $Ct < 35$  en  $Ct < 30$  (Tabel 2). De Genbody COVID-19 Ag test (Meridian Bioscience) en COVID-

19 Ag BSS (Biosynex) voldoen voorlopig ook aan de criteria  $\geq 80\%$  sensitiviteit en  $\geq 97\%$  specificiteit t.o.v. de PCR, echter voor een solide onderbouwing moeten nog meer monsters worden geëvalueerd.

3. De tot op heden in Nederlandse studies geëvalueerde antigeen sneltesten in mild symptomatische populatie (Tabel 2) geven gemiddeld 0 - 22% fout-negatieve uitslagen ten opzicht van de PCR test. Indien monsters met een relatief hoge virale load worden geselecteerd ( $Ct < 30$ ), is het percentage fout-negatieve uitslagen sterk gereduceerd ( $\sim 5\%$ ). Het risico van gemiste SARS-CoV-2 besmette personen met een antigeen sneltest zal voor elke situatie moeten worden overwogen.

### 3 Stappenplan voor de nabije toekomst

Dit is een gebundeld verslag van diverse data vanuit buitenlandse studies en evaluaties door de Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) en Nederlandse studies. Het rapport zal aangepast worden wanneer nieuwe validatie data verkregen wordt.

Het wordt dan ook zeer op prijs gesteld als laboratoria hun data met betrekking tot de prestatiekenmerken van testen blijven delen via het RIVM!



## Referenties

- [1] Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705.
- [2] Beek v. From more testing to smart testing: data-guided SARS-CoV-2 testing choices. *medRxiv* 2020.10.13.202115242020.
- [3] Corman. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid Point-of-Care Antigentests. *medRxiv* 2020.11.12.202302922020.
- [4] Linares. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *medRxiv* 2020.09.20.20198192.
- [5] Alemany. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. *medRxiv* 2020.10.30.202231982020.
- [6] Abdulrahman. Comparison of SARS-COV-2 nasal antigen test to nasopharyngeal RT-PCR in mildly symptomatic patients. *medRxiv* 2020.11.10.202289732020.
- [7] Young. 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* 2020.09.01.201857772020.
- [8] Weitzel. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv* 2020.05.27.1192552020.
- [9] Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol.* 2020;58.
- [10] Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:225.
- [11] Dinnes. Update Cochrane Database of Systemic Reviews Presentation during Joint ECDC/WHO Euro influenza laboratory network teleconference, 23 September 20202020.
- [12] Blairon L, Wilmet A, Beukinga I, Tre-Hardy M. Implementation of rapid SARS-CoV-2 antigenic testing in a laboratory without access to molecular methods: Experiences of a general hospital. *J Clin Virol.* 2020;129:104472.
- [13] Scohy A, Anantharajah A, Bodeus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020;129:104455.
- [14] Veyrenche. Diagnosis value of SARS-CoV-2 antigen/antibody combined testing using rapid diagnostic tests at hospital admission. *medRxiv* 2020.09.19.201978552020.
- [15] Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58.
- [16] Takeda. SARS-CoV-2 qRT-PCR Ct value distribution in Japan and possible utility of rapid antigen testing kit. *medRxiv.* 2020:2020.06.16.201312432020.
- [17] Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020;129:104500.
- [18] Lusebrink. Limits and opportunities of SARS-CoV-2 antigen rapid Tests: an experience based perspective. *medRxiv* 2020092220199372. 2020.
- [19] Diao. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv* 2020.03.07.200325242020.
- [20] Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis.* 2020;99:328-33.
- [21] Gremmels. Real-life validation of the Panbio COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.10.16.202141892020.
- [22] Bonten. Covid-19: hoe betrouwbaar zijn sneltesten? . *Ned Tijdschr Geneesk* 164:C46782020.
- [23] Moeren Vd. Performance evaluation of a SARS-CoV-2 rapid antigen test: test performance in the community in The Netherlands. *medRxiv* 2020.10.19.202152022020.