

De SARS-CoV-2-antigeentest is niet accuraat genoeg

Febe Smits, Bart Torensma, Rolf Groenwold, Maurine Leversteijn-Van Hall, Nathalie van Burgel, Robert Jansen, et al.

Met een antigeensneltest kan een besmetting met SARS-CoV-2 binnen enkele minuten worden aangetoond. Wij onderzochten de validiteit van zo'n antigeentest in de eerstelijns spoedzorg bij patiënten met matig-ernstige corona-achtige klachten. De onderzochte antigeentest bleek een sensitiviteit te hebben van 65,7% en een negatief voorspellende waarde van 95-98%. Het is daarom aan te raden om een negatieve sneltestuitslag bij patiënten die klachten hebben altijd te bevestigen met een PCR-test.

Om blootstelling aan SARS-CoV-2 te voorkomen triëren huisartsenpraktijken alle patiënten die bellen voor een afspraak op coronagerelateerde klachten. Als de patiënt klachten heeft die passen bij COVID-19 (hoesten, koorts, kortademigheid, keelpijn, verlies van reuk en smaak) kan de huisarts besluiten om de patiënt eerst naar een GGD-teststraat te verwijzen en pas na een negatieve PCR-testuitslag op de praktijk uit te nodigen.

Met de toenemende beschikbaarheid van antigeensneltests (hierna kortweg 'antigeentests' te noemen), zal het steeds vaker voorkomen dat patiënten bij het maken van de afspraak melden dat ze over een negatieve sneltestuitslag beschikken. Huisartsen zouden in principe zelfs een antigeentest voor de deur kunnen afnemen.

Er zijn tot nu toe enkele validatieonderzoeken uitgevoerd naar de nauwkeurigheid van antigeentests en er loopt nog een groot aantal onderzoeken in verschillende populaties (kwetsbare groepen, zorgmedewerkers, asymptomatisch en symptomatisch).¹ De resultaten van het eerste Nederlandse validatieonderzoek met de Panbio™ antigeentest van Abbott waren dermate positief dat de vraag ontstond of zulke antigeentests zouden kunnen worden ingezet in de eerstelijnszorg.^{2,3} Ons onderzoek had tot doel de negatief voorspellende waarde van deze antigeentest te bepalen. We richtten ons op patiënten met symptomen passend bij COVID-19 die zich bij de huisartsenpost meldden met een klacht die niet kon wachten op een reguliere coronatest. Vooraf stelden we als criteria voor implementatie van de antigeentest een sensitiviteit van $\geq 95\%$ en een specificiteit van $\geq 99\%$.

METHODE

Patiënten op coronahuisartsenpost

Wij deden een onderzoek naar de diagnostische waarde van de COVID-19 antigeentest bij de bezoekers van de coronahuisartsenposten in Leiderdorp en Den Haag. Dit onderzoek was goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het LUMC. Patiënten gaven informed consent.

Naar deze coronaposten werden patiënten verwezen met klachten passend bij COVID-19 en met daarnaast een zodanige spoedindicatie (U3 bij triage) dat de uitslag van de reguliere PCR-test niet kon worden afgewacht. De inclusie vond plaats tussen 16 november 2020 en 18 januari 2021. In de regionale GGD-teststraten was het percentage positieve PCR-tests in deze periode 9-15%.^{4,5} Exclusiecriteria waren leeftijd < 18 jaar, een recente (< 2 weken) positieve PCR-testuitslag voor SARS-CoV-2 of onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal.

Antigeentest

De deelnemers ondergingen de standaard PCR-test en daarnaast de Panbio™ antigeentest.⁶ Die laatste werd uitgevoerd door getrainde doktersassistenten met een nasofaryngeale swab volgens het protocol van de fabrikant. De uitslag van de antigeentest, die na 15 minuten kon worden afgelezen, werd medegedeeld aan de deelnemers, met het nadrukkelijke advies om ook bij een negatieve uitslag van de antigeentest die van de PCR-test thuis in quarantaine af te wachten. Daarnaast vulden de deelnemers een vragenlijst in over de duur van de symptomen, de medische voorgeschiedenis en het medicatiegebruik.

WAT IS BEKEND?

- De polymerasekettingreactie (PCR) is de gouden standaard voor het aantonen van een besmetting met SARS-CoV-2, maar de testuitslag is pas beschikbaar na gemiddeld 7-12 uur.
- De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) hebben inmiddels enkele antigeentests goedgekeurd waarmee een besmetting met SARS-CoV-2 binnen enkele minuten kan worden aangetoond.
- Om de antigeentest in de eerstelijnszorg te kunnen implementeren, moet deze een sensitiviteit hebben van $\geq 95\%$ en een specificiteit van $\geq 99\%$.

WAT IS NIEUW?

- De onderzochte antigeensneltest (Panbio™) heeft in de eerstelijns spoedzorg een sensitiviteit van 65,7% bij patiënten met matig-ernstige klachten [dit verbetert tot 80,7% indien de drempelwaarde voor een negatieve PCR-test wordt verlaagd van CT 45 naar CT ≥ 32].
- De kans op een fout-negatieve uitslag van de antigeentest is 2-5%.
- Bij patiënten die zich op de eerstelijns spoedzorg melden met corona-achtige klachten en een negatieve sneltest, is het aan te raden de uitslag te bevestigen met een PCR-test.

PCR-test

De nasofaryngeale swabs werden verwerkt in de microbiologische laboratoria van het Alrijne Ziekenhuis te Leiderdorp en het Haga Ziekenhuis te Den Haag. De *real-time* polymerasekettingreactie (RT-PCR) werd uitgevoerd volgens de standaardprocedure met RNA-amplificatie in 45 cycli, waarbij de uitslag als positief gold zodra 1 van de 2 of 3 SARS-CoV-2-genen in het monster kon worden aangetoond.

Een positieve PCR-uitslag wordt uitgedrukt als *cycle threshold* (CT): het aantal cycli (maximaal 45) dat nodig was om de hoeveelheid genetisch materiaal voldoende te vermenvuldigen om gedetecteerd te kunnen worden. Naast de reguliere PCR-analyse werd een tweede analyse gedaan met CT ≥ 32 als drempelwaarde voor een negatief testresultaat. In recente onderzoeken naar de relatie tussen PCR-uitslagen en besmettelijkheid is namelijk gebleken dat in samples met CT-waarden ≥ 32 geen virusreproductie meer optreedt zodat de persoon in kwestie als 'niet-besmettelijk' kan worden beschouwd.⁷⁻⁹

Analyse

We berekenden de sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde van de antigeentest door de uitslagen te vergelijken met die van de PCR-test als gouden standaard.

RESULTATEN

Op de corona-huisartsenposten werden 534 patiënten geïncludeerd. Hun mediane leeftijd was 50 jaar (interkwartielafstand (IQR) 33-65) en 64,2% was vrouw. De mediane duur van de klachten was 5 dagen (IQR 2-9). Bij 70 deelnemers (13%) was de PCR-uitslag positief voor SARS-CoV-2. De [tabel] laat de resultaten van de antigeentest zien ten opzichte van die van de PCR-test bij 2 drempelwaarden.

Bij de standaard PCR-drempelwaarde CT 45 had de antigeentest een sensitiviteit van 65,7% (95%-BI 54,6 tot 76,8) en een specificiteit van 100,0% (95%-BI 99,2 tot 100,0). De antigeentest miste de diagnose COVID-19 dus bij 34,3% van de patiënten die een positief PCR-testresultaat hadden. De negatief voorspellende waarde was 95,1% (95%-BI 93,1%, 97,0%). Bij de 24 patiënten met een fout-negatieve antigeentest was de mediane CT-waarde 33,3 (IQR 29,9-35,6) en de mediane klachtenduur 9 dagen (IQR 5-11); 11 van hen hadden een klachtenduur van ≤ 7 dagen.

Als de drempelwaarde voor een negatief PCR-testresultaat zou worden verlaagd naar CT ≥ 32 , zou de sensitiviteit van de antigeentest 80,7% zijn (95%-BI 70,5 tot 90,9), de specificiteit 100% en de negatief voorspellende waarde 97,7% (95%-BI 96,4 tot 99,1).

Als we alleen patiënten met een klachtenduur ≤ 7 dagen in de analyse zouden betrekken, zou de antigeentest een sensitiviteit hebben van 70,7% (95%-BI 59,0 tot 82,4%).

BESCHOUWING

De PCR-test is de gevoeligste methode om een SARS-CoV-2-besmetting aan te tonen. Nadeel is dat het gemiddeld 7-12 uur duurt voor het testresultaat bekend is. Antigeensneltests kunnen dan een uitkomst bieden als men grote groepen mensen wil screenen en snel wil starten met bron- en contactonderzoek in geval van een positieve testuitslag. Het is echter bekend dat antigeentests minder gevoelig zijn dan PCR omdat ze pas positief uitslaan wanneer de hoeveelheid virusdeeltjes (*viral load*) groot genoeg is.

Tabel

Sensitiviteit en specificiteit van de antigeensneltest ten opzichte van PCR [gouden standaard] bij twee drempelwaarden

	PCR-positief	PCR-negatief	Totaal
Standaard PCR-drempelwaarde [CT ≥ 45]			
Antigeentest +	46 [65,7%]	0 [0%]	46
Antigeentest -	24 [34,3%]	464 [100%]	488
Totaal	70	464	534
Lagere PCR-drempelwaarde [CT ≥ 32]			
Antigeentest +	46 [80,1%]	0 [0%]	46
Antigeentest -	11 [19,3%]	477 [100%]	488
Totaal	57	477	534

Testresultaten bepaald bij 534 bezoekers van coronaspoedposten in Leiderdorp en Den Haag, in de periode november 2020 tot en met januari 2021.



Bevestig een negatieve antigeensneltest bij patiënten met klachten altijd eerst met een PCR-test.

Foto: Margot Scheerder

Onze resultaten laten zien dat bij gebruik van Panbio™ als diagnostische test in een populatie die door de huisarts naar de coronaspoedpost was verwezen (en dus al COVID-19-achtige klachten had), 34,3% van de diagnoses 'COVID-19' wordt gemist. We concluderen daarom dat deze antigeentest niet geschikt is als diagnostische test voor deze groep. Dat de patiënten met een fout-negatieve antigeentest een klachtenduur van mediaan 9 dagen hadden, wijst erop dat zij pas relatief laat in de geïnfecteerde fase last kregen van het verergerde klinische beeld van COVID-19. Na besmetting met SARS-CoV-2 neemt de viral load exponentieel toe, bereikt binnen enkele dagen een piek en neemt daarna gestaag af. De lage sensitiviteit die wij vonden, kan echter maar ten dele verklaard worden door het relatief late moment van testen. De antigeentest miste namelijk ook 11 PCR-positieve patiënten met een korte ziekte-duur en met lage CT-waarden, wat correspondeert met een grotere viral load.

Volgens de fabrikant heeft de Panbio™ antigeentest een sensitiviteit van 93,3%, die oploopt tot 98,2% wanneer de drempelwaarde voor een negatieve PCR-uitslag verlaagd wordt tot $CT > 33$.¹⁰ De sensitiviteit van 65,7% die wij vonden, is in overeenstemming met recent validatieonderzoek in mild-symptomatische populaties, waarin de gerapporteerde sensitiviteit van de antigeentest varieerde van 57,6 tot 79,6%.^{3,6,11-14} Wij vonden dat de antigeentest een sensitiviteit van 80,7% had ten opzichte van PCR met drempelwaarde $CT \geq 32$; daarmee

voldeed de antigeentest niet aan het vooraf gestelde criterium voor implementatie van de antigeentest (sensitiviteit $\geq 95\%$). Een Nederlands onderzoek met de Panbio™ antigeentest vond met drempelwaarde $CT \geq 32$ een sensitiviteit van 95,2% bij mild-symptomatische mensen in de algemene bevolking.³ Spaanse onderzoekers beschreven, evenals wij, een hogere sensitiviteit wanneer zij alleen patiënten includeerden met een klachtenduur < 7 dagen.¹³ In hun onderzoek verbeterde de sensitiviteit van de antigeentest daardoor tot 86,5%, in ons onderzoek tot 70,3%.

Het moment in de pandemie waarop de antigeentest wordt afgenomen, heeft grote invloed op de voorspellende waarde. Een test afgenomen tijdens een hoge prevalentie van besmettingen, zoals tijdens de piek van een besmettingsgolf, heeft namelijk een hogere positief voorspellende waarde dan een test in een periode van weinig besmettingen. Bij een lage prevalentie wordt de negatief voorspellende waarde juist hoger.¹⁵ Zouden we de resultaten van ons onderzoek interpreteren als voorspellende waarden voor een andere groep patiënten of een andere populatie, dan zou er selectiebias (spectrumbias) kunnen ontstaan. Dit illustreert het belang van de vele validatieonderzoeken in Nederland met antigeentests in steeds verschillende populaties.

Uit ons onderzoek blijkt de kans dat iemand met een negatieve antigeentest toch PCR-positief is voor SARS-CoV-2, en dus mogelijk besmettelijk is, 2-5%. Het belangrijkste voor-

deel van de antigeentest is dat een positieve sneltestuitslag tijdswinst oplevert in het kader van infectiepreventie. Aan de andere kant kan een negatieve testuitslag leiden tot een zekere schijnveiligheid. Bij het gebruik van deze antigeentests moet daarom te allen tijde worden benadrukt dat een negatieve uitslag geen vrijbrief is voor het negeren van de basismaatregelen (anderhalve meter afstand houden en bij klachten thuisblijven).

CONCLUSIE

Het lijkt er vooralsnog op dat het onverstandig is antigeensneltests in te zetten als enige test bij het screenen van symptomatische patiënten in de eerstelijns spoedzorg. Het blijft de individuele keuze van de huisarts hoe hierop het beleid in de praktijk aan te passen. In sommige praktijken is het misschien mogelijk om patiënten met COVID-19-achtige klachten en een negatieve antigeentest bijvoorbeeld te zien in een aparte spreekkamer met de standaard beschermingsmaatregelen (afstand, medisch mondkapje, extra hygiëne), of aan het einde van het spreekuur. Dit is in lijn met de aanbevelingen in het NHG-dossier Coronavirus om een negatieve antigeensneltest bij kwetsbare patiënten altijd te bevestigen met een PCR-test. Pas als uit toekomstig onderzoek zou blijken dat de negatief voorspellende waarde van de antigeentest hoger wordt onder bepaalde voorwaarden (bijvoorbeeld duur of aard van de klachten), kan de positie van de antigeentest in de eerstelijnszorg heroverwogen worden. ■

LITERATUUR

1. Status validatie SARS-CoV-2 antigeen sneltesten: Status per 4 januari 2021. Bilthoven: RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, 2021. <https://lci.rivm.nl/antigeensneltesten>.
2. Bonten MJ. Covid-19: hoe betrouwbaar zijn sneltesten? *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:C4678.
3. Gremmels H, Winkel BM, Schuurman R, Rosingh A, Rigter NA, Rodriguez O, et al. Real-life validation of the Panbio™ COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine* 2020:100677.
4. GGD Hollands Midden. Meest actuele cijfers corona. <https://eengezondhollandsmidden.nl/dashboard/dashboardthemas/corona>. Geraadpleegd 26-04-2021.
5. GGD Haaglanden. Dashboard coronavirus. <https://dashboard.ggdhaaglanden.nl>. Geraadpleegd 26-04-2021.
6. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernandez-Fuentes MÁ, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:472.e7-10.
7. Van Kampen JJA, Van de Vijver DA, Fraaij PL, Haagsmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 2021;12:267.
8. Pray I, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses - Wisconsin, september-october 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1642-7.
9. Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, et al. Cell-based culture of SARS-CoV-2 informs infectivity and safe de-isolation assessments during COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1579.
10. Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device. Jena (D): Abbott Rapid Diagnostics, 2020.
11. Christensen A, Storm ML, Toverud-Landaas E, Bragstad K, Bakken Kran AM, Christophersen Tollånes M, et al. Evaluation of Abbot's Panbio COVID-19 rapid antigen test in Norway. Oslo: Norwegian Directorate of Health, 2020.
12. Mak G, Lau SY, Wong K, Chow NL, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen detection kit from the WHO Emergency Use List for detecting SARS-CoV-2. *J Clin Virol* 2021;134:104712.
13. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, Pérez-García F, Gómez-Herruz P, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol* 2020;133:104659.
14. Agulló V, Fernández-González M, Ortiz de la Tabla V, González-Jiménez N, García JA, Masiá M, et al. Evaluation of the rapid antigen test Panbio COVID-19 in saliva and nasal swabs in a population-based point-of-care study. *J Infect* 2020;82:186-230.
15. Bos M. De interpretatie van een testuitslag bij COVID-19. *Huisarts Wet* 2021;64;DOI:10.1007/s12445-021-1104-4.

Smits F, Torensma B, Groenwold RH, Leversteijn-Van Hall MA, Van Burgel ND, Jansen R, Essers H, Numans ME, Rosendaal FR, Mook-Kanamori DO. De SARS-CoV-2-antigeentest is niet accuraat genoeg. *Huisarts Wet* 2021;64;DOI:10.1007/s12445-021-1159-2.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Klinische epidemiologie, Leiden: F. Smits, medisch student/onderzoeker en junior triagist; B. Torensma, klinisch epidemioloog; prof. dr. R.H.H. Groenwold, hoogleraar klinische epidemiologie; prof. dr. F.R. Rosendaal, hoogleraar klinische epidemiologie; dr. D.O. Mook-Kanamori, huisarts-onderzoeker: d.o.mook@lumc.nl. Alrijne Ziekenhuis, afdeling Medische microbiologie, Leiderdorp: M.A. Leversteijn-Van Hall, medisch microbioloog. Haga Ziekenhuis, afdeling Medische microbiologie, Den Haag: dr. N.D. van Burgel, medisch microbioloog. HADOKS Acute Zorg, Den Haag: dr. R. Jansen, voorzitter Raad van Bestuur. Huisartsenposten De Limes, Leiderdorp: H. Essers, kaderhuisarts spoedzorg. Leids Universitair Medisch Centrum, Campus Den Haag, afdeling Public health en eerstelijns geneeskunde: prof. dr. M.E. Numans, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Mogelijke belangenverstrengeling: dr. Leversteijn-van Hall is tevens werkzaam als medisch manager bij Eurofins Clinical Diagnostics. Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door een COVID-19-subsidie van ZonMw, nr. 10430022010003.

ABSTRACT

Smits F, Torensma B, Groenwold RH, Leversteijn-Van Hall MA, Van Burgel ND, Jansen R, Essers H, Numans ME, Rosendaal FR, Mook-Kanamori DO. SARS-CoV-2 antigen test insufficiently accurate for screening in primary care. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1159-2.

Background Infection with SARS-CoV-2 can be established within minutes with rapid antigen tests. Although some of such tests have been approved by the World Health Organization and the National Institute for Public Health and the Environment, primary care services have been hesitant to use them. The aim of this study was to establish the negative predictive value of the antigen test.

Method In the period November 2020 to January 2021, participants were recruited at corona out-of-hours services in Den Haag and Leiderdorp. Participants had moderate-to-severe symptoms consistent with COVID-19 but could not wait for a PCR test because of the urgent nature

of their health problems. Participants took a standard PCR test and a rapid antigen test [Panbio™].

Results In total, 534 patients (median age 50 years) with symptoms for a median of 5 days (interquartile range 2-9) were included. The PCR test was positive for SARS-CoV-2 in 70 participants (13%). The antigen test had a sensitivity of 65.7%, a specificity of 100%, and a negative predictive value of 95.1%. With lower cut-off for the PCR test (cycle threshold >32 instead of 45), the sensitivity of the antigen test increased to 80.7% and the negative predictive value to 97.7%.

Conclusion The 2-5% chance of a false negative test result makes it inadvisable to use an antigen test as sole screening method for symptomatic patients. Primary care emergency services should confirm a negative antigen test result with a standard PCR test.