



RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9

3721 MA Bilthoven

Postbus 1

3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

T 030 274 70 00

lci@rivm.nl

## **Bijlage 2 bij advies 130e OMT**

### **Rol van zelftesten in het testlandschap**

22 november 2021

#### **Vraagstelling VWS**

##### Rol van zelftesten in het testlandschap

*Kan het OMT aangeven wat de rol van zelftesten kan zijn bij de diverse categorieën testen met of zonder klachten. Ziet het OMT mogelijkheden om ook bij klachten een zelftest advies te geven in het licht van zowel de doelen van de bestrijding van de pandemie als het beperken van de uitval door thuiszittend personeel (waarna bij een positieve zelftest een confirmatietest bij de GGD nodig blijft)?*

#### **Advies**

Het OMT adviseert om zelftesten in de toekomst breder in te gaan zetten voor personen met klachten. Met 'zelftesten' worden in dit advies SARS-CoV-2-antigeenzelftesten op een mid-turbinate neusswab bedoeld (wattenstok 2 cm horizontaal binnen beide neusgaten).

Hoewel zelftesten op dit moment nog niet geadviseerd worden voor mensen met klachten, blijkt uit data van de Gedragsunit en de teststraten dat deze al wel frequent (32%) worden toegepast door mensen met klachten. Tevens blijkt uit data van de Gedragsunit dat 35% van de mensen met klachten zich helemaal niet laat testen. De GGD'en hebben hun maximale testcapaciteit bereikt, terwijl het testen en traceren essentieel is om COVID-19 onder controle te krijgen. Frequent en laagdrempelig zelftesten kan een belangrijke aanvulling zijn op het huidige pakket, ook voor mensen met klachten, en zou kunnen helpen de drempel voor testen te verlagen en bereidheid te verhogen.

Gegevens van recent Nederlands onderzoek van (één type) zelftest op een mid-turbinate neusswab toont een hoge sensitiviteit van deze test onder gevaccineerde en ongevaccineerde mensen met klachten en hogere virale load ( $CT \leq 30$ ). Van de personen die zich bij de GGD hebben laten testen na een positieve zelftest, wordt bij 87% de infectie bevestigd met de professioneel afgenomen confirmatietest.

Het OMT is van mening dat plaatsbepaling van de zelftest in het huidige testlandschap het gebruik ervan bij de *juiste indicaties* kan bevorderen. De sensitiviteit van de zelftest is lager dan de PCR-test, maar de detectiekans kan verbeteren bij inzet van de zelftest vroeg na de start van klachten (gezien de hoge virusload rondom het ontstaan van klachten) en

eventueel vergroot worden door de volgende dag opnieuw te testen. Een overzicht van de situaties waarin de zelftest kan worden toegepast, is weergegeven in tabel 1. Hierbij is uitgegaan van de volgende kaders:

- Zelftesten worden nu al uit voorzorg aanbevolen bij niet-kwetsbare mensen zonder klachten (preventieve screening in onderwijs, voor het naar werk of op bezoek gaan, bij terugkeer uit laag-risicolanden – zie [Situaties waarin u wel of geen corona zelftest gebruikt | Coronavirus COVID-19 | Rijksoverheid.nl](#)) en blijken in de praktijk ook breed door mensen met klachten te worden ingezet.
- De zelftest kan worden gebruikt door niet-kwetsbare personen met klachten passend bij COVID-19. Een positieve uitslag moet wel altijd bevestigd worden door een professioneel afgenomen (GGD-)test.
- Voor kwetsbare personen en/of personen met een ernstig ziektebeeld is de meest sensitieve (PCR-)test gewenst vanwege de indicatie van een eventuele vroegbehandeling. Echter, bij lange wachttijden kan het doen van een antigeenzelftest overwogen worden om diagnostiek te bespoedigen. Elke uitslag hiervan dient bevestigd te worden.
- Ter bescherming van kwetsbare personen is de meest sensitieve (PCR-)test gewenst voor mensen die met hen in nauw contact komen (beroepsmatig/persoonlijk).
- In het kader van bron- en contactonderzoek krijgt de zelftest een plaats om identificatie van positieve contacten te bespoedigen en bij klachten. Een negatieve zelftest leidt *niet* tot opheffen van quarantaine. Zie voor details bij plaatsbepaling tabel 1.
- Er is een gecontroleerde afname en officiële uitslag nodig voor het genereren van een QR-code in het kader van een Coronatoegangsbewijs (CTB) of Digitaal Corona Certificaat (DCC). Dit kan momenteel niet via een zelftest.

Het OMT stelt een aantal voorwaarden aan de inzet van zelftesten. De zelftesten dienen van voldoende kwaliteit te zijn (zie Appendix). Het OMT heeft geen zicht op de kwaliteit van zelftesten die in Nederland en via het internet verkocht worden en of er op deze manier gekozen wordt voor zelftesten die kwalitatief voldoende presteren. Wanneer de zelftesten kosteloos beschikbaar worden gesteld, is het mogelijk om kwalitatief goede testen te selecteren en het gebruik zo laagdrempelig mogelijk te maken. Volgens een zeer recente vignettenstudie van de Gedragsunit van het RIVM (Zomer et al., ongepubliceerde data) leidt het thuis beschikbaar hebben van zelftesten op het moment van klachten tot een verwachte verdubbeling van zelftesten bij klachten (20,5% naar 42,2% op dag 1 van klachten). Het percentage mensen dat verwacht zich in deze studie helemaal niet te laten testen op dag 1 van klachten daalt dan van 47,4% naar 33,5%.

Een aanpassing in het testbeleid dient vergezeld te worden door heldere communicatie, omdat de boodschap tot nu toe is geweest dat zelftesten niet geschikt zijn om te gebruiken bij klachten. In deze campagne moet aandacht besteed worden aan waarop gelet moet worden indien men toch zelf een zelftest aanschaft, de manier van afname, de timing (direct na start klachten) en eventueel herhaalde afname de volgende dag. Ook is het belangrijk om mensen te wijzen op de betekenis en consequenties van een positieve of negatieve uitslag in diverse situaties. Denk hierbij aan: blijf thuis, waarschuw je contacten (zelf-BCO), neem contact op met de GGD voor een confirmatietest. Maar ook: een negatieve zelftest sluit SARS-CoV-2 niet volledig uit (zeker niet bij asymptomatische personen)

en de standaard voorzorgsmaatregelen om transmissie naar anderen te voorkomen blijven dus belangrijk.

Bij een *positieve* zelftest is confirmatie door de GGD noodzakelijk, om zicht te houden op het virus, voor BCO door de GGD en voor registratie in het kader van een CTB of toegangsbewijs in andere vorm. Laagdrempelige inzet van zelftesten mag niet ten koste gaan van de fijnmazigheid van het netwerk van GGD-teststraten.

Bovenstaand advies is een uitzondering binnen Europa, alleen Noorwegen zet zelftesten in bij mensen met klachten. Het gebruik van zelftesten en mogelijke effecten hiervan zal geëvalueerd moeten worden en de plek van de zelftest kan in een later stadium van de epidemie bijgesteld worden.

In tegenstelling tot hoe de situatie momenteel is ingericht voor professionele antigeentesten is er op Europees niveau niet dezelfde data-evaluatiestructuur en overeengekomen minimale prestatiecriteria voor antigeenzelftesten. Het verdient aanbeveling dat de mogelijkheden om een dergelijke structuur verder in te richten onderzocht worden.

Voorts gaat het OMT ervan uit dat verzuimbeleid en bedrijfs- en zorgcontinuïteit een primaire werkgeversverantwoordelijkheid zijn. Het huidige beleid is dat personen met klachten die passen bij COVID-19 thuisblijven. Zelftesten kunnen worden ingezet bij cruciale medewerkers met milde klachten die niet in contact komen met kwetsbare personen, leraren inclusief. Met een negatieve zelftest kan de cruciale medewerker aan het werk, indien mogelijk met PBM. Dit gaat alleen om situaties waarbij werkzaamheden niet vanuit huis kunnen worden gedaan.

Tevens gaat het om medewerkers met milde klachten. Medewerkers met ernstige klachten zullen te ziek zijn om te kunnen werken. Bedrijven en medewerkers zullen zich bewust moeten zijn van het feit dat een zelftest SARS-CoV-2 niet volledig uitsluit en dat wanneer er geen sprake is van SARS-CoV-2, de medewerker hoogstwaarschijnlijk besmet is met een ander virus (en dit ook weer door kan geven).

## Onderbouwing/overwegingen

Eerst worden de **plaatsbepaling** en de concrete adviezen voor **werknemers** besproken. Daarna volgt onderbouwing voor deze adviezen in de **Appendix: testkenmerken, registratie en surveillance, testgedrag, immuniteit** en **internationale inzet**.

Op dit moment zijn de indicaties voor testen via de GGD: verkoudheid (neusverkoudheid, loopneus, niezen, keelpijn), hoesten, benauwdheid of kortademigheid, verhoging of koorts, en plotseling reuk- of smaakverlies zonder neusverstopping<sup>1</sup>. Op het laatste symptoom na zijn deze klachten identiek aan de klachten die andere respiratoire virusinfecties kunnen veroorzaken.

Binnen diverse sectoren is er grote druk op de personele bezetting. Het huidige test- en thuisblijfadvisie zorgt voor extra personele krapte vanwege uitval door het thuis afwachten van een testuitslag. Met name voor cruciale beroepen is dit een probleem dat door verschillende GGD'en wordt benoemd. Cruciale beroepen zijn beroepsgroepen die nodig zijn om de samenleving draaiende te houden tijdens de COVID-19-uitbraak<sup>2</sup>. Dit zijn bijvoorbeeld vele beroepen in de zorg, voedselverkoop en -verwerking en het onderwijs. Binnen deze beroepen gaat het om de situaties waarbij de werkzaamheden niet vanuit huis kunnen worden gedaan. In het onderwijs bijvoorbeeld betekent de uitval van een leerkracht dat hele klassen naar huis gestuurd kunnen worden.

Daarnaast is door de toename van verkoudheidsklachten en COVID-19-verspreiding weer grote drukte in de GGD-teststraten ontstaan en is de maximale capaciteit bereikt.

Het OMT ziet in de oplossing van deze problematiek een rol voor antigeenzelftesten, hierna 'zelftesten' genoemd. Zelftesten hebben een wat lagere gevoeligheid zoals hierna uitgelegd, maar zeer gunstige kenmerken wat betreft beschikbaarheid en snelheid. Daarom wil het OMT in overweging geven om zelftesten in deze fase van de pandemie een grotere rol geven binnen het testlandschap in Nederland. Binnen de plaatsbepaling houden we rekening met de volgende doelen:

- Een acceptabele belasting van de zorg – ziekenhuizen moeten kwalitatief goede zorg aan zowel COVID-19-patiënten als aan patiënten binnen de reguliere zorg kunnen leveren;
- Het beschermen van kwetsbare mensen in de samenleving;
- Het zicht houden op en het inzicht hebben in de verspreiding van het virus.

### **Plaatsbepaling**

Daar waar een fout-negatieve uitslag grote gevolgen kan hebben, worden zo accuraat mogelijke testen gebruikt (professionele afname gevolgd door NAAT). Denk hierbij aan ernstig zieke mensen en aan kwetsbare personen (testen ten behoeve van individuele diagnostiek) of zorgverleners voor deze mensen. Daar waar de voordelen van die testen (snelheid en flexibele inzetbaarheid, verhoging testbereidheid) opwegen tegen het nadeel van een fout-negatieve testuitslag, kunnen ook minder accurate testen gebruikt worden (testen ten behoeve van de volksgezondheid)<sup>3</sup>. Wanneer deze minder accurate testen op de juiste manier worden ingezet (direct na start klachten, eventueel herhalen) presteert de onderzochte test goed genoeg. Zie tabel 1.

Zie voor uitleg over testen de paragraaf 'Kenmerken zelftesten' en voor uitleg over viruskinetiek de paragraaf 'Immuniteit'. Verder zijn voor de totstandkoming van tabel 1 de in het advies genoemde kaders gebruikt.

### **Bron- en contactonderzoek**

Bij testen in het kader van bron- en contactonderzoek (BCO) is er sprake van een hoge(re) voorafkans op besmetting. Er wordt bij het BCO onderscheid gemaakt tussen immune en niet-immune contacten en huisgenoten (categorie (cat.) 1), overige nauwe contacten (cat. 2) en overige niet nauwe contacten (cat. 3) (zie tabel 2).

Mede om de GGD-teststraten te ontlasten ziet het OMT ook bij BCO een plaats voor zelftesten. Een negatieve uitslag van een zelftest bij BCO is echter onvoldoende voor het eerder opheffen van quarantaine.

Bij klachten wordt (ook in het kader van BCO) altijd geadviseerd om te testen, hier krijgt de zelftest een plaats. Een contact met klachten neemt een zelftest af – indien deze positief is gaat het contact in isolatie en naar de teststraat om de uitslag te laten bevestigen door middel van een GGD-test.

Naar aanleiding van OMT-advies 128 en daaropvolgende BAO wordt het testadvies voor contacten binnenkort aangepast, waarbij zowel immune als niet-immune huisgenoten en overige nauwe (cat. 1 en 2) contacten

het advies krijgen om zich zo spoedig mogelijk en op dag 5 te laten testen. De eerste test kan dan een zelftest zijn.

Huisgenoten (cat. 1, zowel immuun als niet-immuun) en niet-immune overige nauwe contacten (cat. 2) wordt geadviseerd om 10 dagen in quarantaine te gaan. De quarantaine kan eerder worden opgeheven indien een test op of na dag 5 negatief is. Voor deze test voor het opheffen van de quarantaine adviseert het OMT een GGD-test, vanwege de gevoeligheid van de test en de betrouwbaarheid van het opheffen van quarantaine. Zie tabel 2.

### **Uitgangspunten en voorwaarden**

- In deze fase van de pandemie is testen een belangrijk hulpmiddel om zicht te houden op het virus en de verspreiding in te perken. Het draagvlak voor testen bij klachten (veelal in de teststraten) is echter sterk afgenomen.
- De kwaliteit van de zelftesten moet geborgd worden door deze vanuit de overheid te verstrekken. Het OMT heeft geen zicht op de kwaliteit van zelftesten die in Nederland en via het internet verkocht worden en of er op deze manier gekozen kan worden voor zelftesten die kwalitatief voldoende presteren.
- Zelftesten zouden zeer laagdrempelig inzetbaar moeten zijn. Financiële overwegingen zouden niet moeten wegen om minder vaak of minder gezinsleden te testen omdat dit de sensitiviteit slecht beïnvloedt. De zelftesten zouden via zeer laagdrempelige distributie verspreid moeten worden (denk aan afhalen in supermarkt of drogist) en dus niet via aanvragen per post of internet.
- Teneinde optimale inzet van de zelftest te bereiken adviseert het OMT de verandering van het beleid rondom het gebruik van zelftesten bij mensen met klachten gepaard te laten gaan met een publiekscampagne waarin gewezen wordt op aangewezen situaties waarin een zelftest bij klachten volstaat (niet-kwetsbaren, niet in contact met kwetsbaren), het moment van testen (snel na start symptomen) en eventueel de volgende dag opnieuw te testen.
- Laagdrempelige inzet van zelftesten mag niet ten koste gaan van de fijnmazigheid van het netwerk van GGD-teststraten.
- Het OMT is van mening dat de zelftesten dienen te worden geëvalueerd op de volgende punten:
  - Leidt de inzet van zelftesten tot extra testbereidheid in de bevolking (gedragsonderzoek)?
  - Wat zijn de ontwikkelingen in het percentage positieve zelftesten dat positief confirmeert middels PCR-test?
  - Is er een functionerend registratiesysteem voor het melden van de uitslagen?

### **Personeel met klachten**

Het OMT gaat ervan uit dat verzuimbeleid en bedrijfs- en zorgcontinuïteit een primaire werkgeversverantwoordelijkheid zijn. Het huidige beleid is dat iedereen zoveel mogelijk thuiswerkt en thuisblijft bij klachten. We onderscheiden twee bijzondere situaties.

1. Cruciale medewerkers met milde klachten die niet in aanraking komen met kwetsbare mensen. In deze situatie kan een zelftest volstaan. De aanname is dat medewerkers minder hoeven te verzuimen door de inzet van zelftesten. Wanneer de klachten aanhouden, is het advies om op de tweede dag opnieuw een zelftest te doen. Eventueel kan PBM gebruikt worden. Medewerkers met ernstige klachten zullen door hun ziekte sowieso niet kunnen werken.
2. Cruciale medewerkers die wel in aanraking komen met kwetsbare personen (bijvoorbeeld in de zorg ). Wanneer een bedrijf tegen langere doorlooptijden van een GGD-PCR-test aanloopt, kan het zelf een alternatieve PCR-test organiseren, bijvoorbeeld via een naburig ziekenhuis of een commerciële partij. In de zorg mogen medewerkers die niet gemist kunnen worden bij uitzondering in afwachting van een uitslag van de PCR-test werken met een mondneusmasker (FMS-richtlijn<sup>4</sup>). Het is te overwegen om bij deze groep een zelftest te doen als extra zekerheid in afwachting van het resultaat van de PCR-test.

Op dit moment is het algemene advies zoals gezegd om thuis te werken waar dat kan. Wanneer dit advies later versoepeld kan worden, kunnen werkgevers zelf, met het oog op de circulerende verkoudheidsvirussen en het komend griepseizoen, een protocol voor verkoudheidsklachten ("snotneusprotocol") opstellen. Zelftesten kunnen onderdeel uitmaken van het snotneusprotocol. Op basis van hun risico-inventarisatie en bedrijfskenmerken en in samenwerking met arbo-adviseurs en ondernemingsraad en in zorginstellingen de infectiepreventie-adviseur wordt dan een protocol opgesteld waarin duidelijk wordt gemaakt wanneer je wel of niet naar het werk komt. Hierin kunnen werkgevers zelf een afweging maken welke medewerkers thuis kunnen blijven werken. Binnen deze visie dient rekening gehouden te worden met het feit dat het verspreiden van respiratoire virussen anders dan SARS-CoV-2 binnen het bedrijf ook niet gewenst is. Het voornaamste doel is om de veiligheid op de werkvloer te vergroten.

**Tabel 1 Testlandschap**

<b>Personen met (recente) klachten – immuun én niet-immuun</b>			
		<b>NIEUW</b>	<b>OUD (samengesteld op OMT adviezen<sup>5</sup>)</b>
1	Ernstig zieke personen (kwetsbaar en niet-kwetsbaar) die zich melden bij de gezondheidszorg (bijvoorbeeld huisarts, Spoedeisende Hulp)	1] PCR/TMA-test  2] (TNO-) LAMP- of antigeentest – negatieve uitslag bevestigen met PCR-test  N.B. Zelftest NIET voor deze groep geadviseerd	1] PCR/TMA-test  2] (TNO-) LAMP- of antigeentest – negatieve uitslag bevestigen met PCR-test
2	In instelling en kwetsbaar	1] PCR/TMA-test  2] (TNO-) LAMP- of antigeentest – negatieve uitslag bevestigen met PCR-test  N.B. Zelftest NIET voor deze groep geadviseerd	1] PCR/TMA-test  2] (TNO-) LAMP- of antigeentest – negatieve uitslag bevestigen met PCR-test

3	Niet in instelling en kwetsbaar	<p>1] PCR/TMA-test</p> <p>2] Een (TNO-) LAMP- of antigeentest is mogelijk bij kwetsbare personen met recente milde klachten zoals lichte verkoudheidsklachten.</p> <p>N.B. Zelftest NIET voor deze groep geadviseerd</p>	<p>PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of antigeensneltest.</p> <p>Een (TNO-) LAMP- of antigeensneltest is mogelijk bij kwetsbare personen met recente milde klachten zoals lichte verkoudheidsklachten.</p> <p><i>Krijg je na een negatieve testuitslag opnieuw klachten, of worden de klachten erger? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i></p>
4	Werkt met of is in contact met kwetsbare personen (zorgmedewerkers, mantelzorgers, bezoek aan kwetsbare personen, bezoekers aan instellingen waar kwetsbare personen verblijven)	<p>1] PCR/TMA-test</p> <p>2] (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeentest. Bij zorgmedewerkers dient een negatieve uitslag van de (TNO-) LAMP- antigeentest bevestigd te worden met PCR-test.</p> <p>3] Zelftest: bij zorgpersoneel dat onmisbaar is voor de continuïteit van zorg, kan de zelftest worden gebruikt om te bepalen of iemand ingezet kan worden in afwachting van de PCR uitslag. Bij negatieve zelftest kan dan gewerkt worden met PBM.</p>	<p>PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeensneltest.</p> <p>Bij zorgmedewerkers dient een negatieve uitslag van de (TNO-) LAMP- of antigeensneltest bevestigd te worden met PCR-test.</p> <p><i>Krijg je na een negatieve testuitslag opnieuw klachten, of worden de klachten erger? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i></p>
5	Niet-kwetsbare personen	<p>PCR/TMA-, (TNO-) LAMP-, antigeen- of zelftest.</p> <p>Toepassingen zelftest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij klachten (al dan niet in BCO): een zelftest dient zo snel mogelijk na aanvang klachten gedaan te worden. Bij positieve zelftest laten bevestigen middels professioneel afgenomen (GGD) test.</li> <li>- Indien klachten aanhouden tweede zelftest op dag 2.</li> </ul>	<p>PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of antigeensneltest.</p> <p><i>Krijg je na een negatieve testuitslag opnieuw klachten, of worden de klachten erger? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i></p>

<b>Personen zonder recente klachten - immuun én niet-immuun</b>			
		<b>NIEUW</b>	<b>OUD</b>
6	Met bekende blootstelling (i.h.k.v. bron- en contactonderzoek & Coronamelder-notificatie)	Zie tabel 2: testen in BCO  Uitgangspunten - Zelftest niet geschikt voor opheffen quarantaine. Vervroegd opheffen quarantaine kan alleen na negatieve GGD test op dag 5. - GGD testen: PCR/TMA- of (TNO-) LAMP- of antigeentest.	PCR/TMA- of (TNO-) LAMP- of antigeensneltest.  Tijdens de quarantaineperiode kan direct en vanaf dag 5 een PCR-, (TNO-) LAMP- of antigeensneltest ingezet worden.  <i>Krijg je na een negatieve testuitslag klachten? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i>
7	Screening in instellingen waar kwetsbare personen verblijven (i.h.k.v. uitbraakonderzoek)	PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeentest.  Een negatieve (TNO-)LAMP-, antigeentest moet bevestigd worden met een PCR-test.	PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeensneltest.  Een negatieve (TNO-)LAMP-, antigeensneltest moet bevestigd worden met een PCR-test.
8	Screening in geval van andere clusters (i.h.k.v. uitbraakonderzoek in andere instellingen, scholen, werksituaties, etc.)	PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeentest	PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of (herhaalde) antigeentest.  <i>Krijg je na een negatieve testuitslag klachten erger? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i>
9	Terugkeer uit het buitenland	Gevaccineerd – Doe na aankomst een zelftest  Niet gevaccineerd – Uit land met quarantaineplicht:  U gaat 10 dagen in quarantaine. Op dag 5 na aankomst kunt u zich laten testen bij de GGD om eerder uit quarantaine te mogen. Na een negatieve testuitslag van de test op dag 5 mag u uit quarantaine.  – Uit land zonder quarantaineplicht:  Test u op dag 2 en dag 5 na aankomst. Dit kan met een zelftest of bij de GGD.	PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of antigeensneltest.  Tijdens de quarantaineperiode kan vanaf dag 5 een PCR/TMA-, (TNO-) LAMP- of antigeensneltest ingezet worden.  <i>Krijg je na een negatieve testuitslag klachten? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i>



10	Zonder bekende blootstelling	<p>Testkeuze is afhankelijk van het testdoel en of het om wel of niet kwetsbare personen gaat.</p> <p>Zelftesten zijn inzetbaar bij gezonde personen, zie: <a href="#">Situaties waarin u wel of geen corona zelftest gebruikt   Coronavirus COVID-19   Rijksoverheid.nl</a>.</p> <p>De geldigheidsduur van een negatieve testuitslag is 24 uur.</p>	<p>Testkeuze is afhankelijk van het testdoel en of het om wel of niet kwetsbare personen gaat.</p> <p>Antigeensneltesten zijn inzetbaar bij gezonde doelgroepen. De geldigheidsduur van een negatieve testuitslag is 24 uur.</p> <p><i>Krijg je na een negatieve testuitslag klachten? Laat je dan opnieuw testen. Of bel je huisarts indien nodig.</i></p>
11	Ter verkrijging van CTB of DCC	Afhankelijk van de voorwaarden gesteld voor het type toegangsbewijs: PCR/TMA-, (TNO-) LAMP-, of antigeentest uitgevoerd door een GGD, Testen voor Toegang of commerciële testaanbieder.	<i>Geen eerder advies</i>

**Toelichting bij tabel 1:**

- *Positieve zelftest dient altijd te worden bevestigd middels professioneel afgenomen (GGD) test.*
- *Bij geur- of smaakverlies en negatieve zelftest dient negatieve uitslag bevestigd te worden via GGD-test.*
- *Krijg je na een negatieve testuitslag opnieuw klachten, of worden de klachten erger? Laat je dan opnieuw testen of test jezelf opnieuw. Bij personen in BCO-monitoring is dan een test bij de GGD aanbevolen. Of bel je huisarts indien nodig.*
- *Mocht het voordoen dat wachttijden bij de GGD-diagnostiek bij groepen 1, 2, 3 en 4 vertragen, kan overwogen worden alvast een zelftest te doen. Positieve en negatieve uitslag dient in deze groepen bevestigd te worden middels PCR-test.*

**Tabel 2: Testen in BCO**

Type contact	Niet-immuun contact	Immune contact
Huisgenoten (categorie 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quarantaine 10 dagen</li> <li>• Testen bij klachten: <b>zelftest/test bij de GGD</b></li> <li>• Testen z.s.m.: <b>zelftest</b></li> <li>• Testen dag 5 na laatste blootstelling (voor opheffen quarantaine): <b>test bij GGD</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quarantaine 10 dagen</li> <li>• Testen bij klachten: <b>zelftest/test bij GGD</b></li> <li>• Testen z.s.m.: <b>zelftest</b></li> <li>• Testen dag 5 na testdatum index (voor opheffen quarantaine) <b>test bij GGD</b></li> </ul>
Overig nauw contact (categorie 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quarantaine 10 dagen</li> <li>• Testen bij klachten: <b>zelftest/test bij GGD</b></li> <li>• Testen z.s.m.: <b>zelftest</b></li> <li>• Testen dag 5 (voor opheffen quarantaine): <b>test bij GGD</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testen bij klachten: <b>zelftest/test bij GGD</b></li> <li>• Testen z.s.m.: <b>zelftest</b></li> <li>• Testen dag 5: <b>test bij GGD</b></li> </ul>
Overig niet nauw contact (categorie 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In bijzondere situaties: informeren en testadvies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In bijzondere situaties: informeren en testadvies</li> </ul>

## Appendix

### Kenmerken zelftesten

#### Gebruik van zelftesten op dit moment

Er is geen zicht op de distributie (verkoopcijfers) van de afzonderlijke zelftesten in Nederland. Burgers kunnen op een aantal wijzen zelftesten verkrijgen. Via de Rijksoverheid (beperkt) via de vrije verkoop in de Nederlandse detailhandel, en via de vrije verkoop online ook vanuit andere landen. Voor de Rijksoverheid bestaat overzicht (via Dienst Testen), voor de vrije verkoop niet. Dit is van belang omdat zelftesten wat betreft prestatiekenmerken onderling kunnen verschillen, zie secties hieronder.

#### CE-markering

Voor de sensitiviteit en specificiteit van zelftesten zijn in de wetgeving geen harde criteria opgenomen. Wel moeten in Nederland gedistribueerde zelftesten in beginsel een CE-markering of ontheffing daarvan hebben, waarbij de huidige ontheffingen overigens op 31 december verlopen<sup>6</sup>. De fabrikant is verplicht in de gebruiksaanwijzing informatie over de sensitiviteit, specificiteit, en wijze waarop deze bepaald is, op te nemen. Een burger kan aan de hand van de gebruiksaanwijzing dus zelf informatie over prestatiekenmerken verkrijgen, maar het is de vraag of zij deze informatie adequaat kunnen interpreteren. Bovendien kan het uiteraard selecte studie-informatie van de fabrikant betreffen.

#### Sensitiviteit

*Testsensitiviteit:* er bestaan grote individuele sensitiviteitsverschillen tussen antigeentesten ten opzichte van PCR<sup>7,8</sup>. Een sensitiviteitsminimum van 75% of hoger bij een PCR-resultaat met Ct<25 werd in een grote vergelijkende *in vitro* evaluatie gehaald door 96/122 geëvalueerde antigeentesten. En in die studie haalde een lager aantal (19/122 geëvalueerde antigeentesten) een sensitiviteitsminimum van 75% of hoger bij Ct 25-30. Hierbij speelde de afname geen rol en werden antigeencassettes onderling vergeleken met een evaluatiepanel bestaande uit verschillende virale loads<sup>8</sup>.

*Afnamekwaliteit:* de sensitiviteit wordt ook bepaald door de afnamekwaliteit. De 'Werkgroep zelftesten voor toegang' en het 'Deskundigenpanel (begeleide) zelfafname' schatten een sensitiviteitsverlies van 10-15% in als gevolg van zelfafname ten opzichte van professionele afname<sup>9,10</sup>. Dit verschil lijkt in de studie van Moons (zie *Nederlandse data* hieronder) mee te vallen alhoewel dat niet exact te bepalen is omdat in die studie niet rechtstreeks vergeleken is met professionele antigeentestafname.

Sensitiviteit kan verhoogd worden door een goed te communiceren advies om de test zo snel mogelijk na het begin van de klachten uit te voeren en om eventueel de test de volgende dag te herhalen, omdat bekend is dat met name in het begin van de infectie de virale load snel toeneemt en hoog is kort na de eerste ziektedag<sup>11,12</sup>.

#### Specificiteit

De testspecificiteit speelt ook een rol. Hoewel de specificiteit van antigeentesten hoog is (analytische specificiteit), moet met name bij lage prevalenties rekening gehouden worden met fout-positieve uitslagen (lagere klinische specificiteit), zoals eerder aangegeven in OMT 115:

*'Antigeensneltesten geven bij een lage incidentie mogelijk relatief vaker een fout-positieve uitslag'<sup>13</sup>.*

#### Geen Europese evaluatiestructuur/prestatiecriteria antigeenzelftesten

Op Europees niveau bestaat inmiddels een overzicht, de zogenaamde 'EU common list', van professionele antigeentesten die op grond van evaluatie door een centrale Technical Working Group (TWG) voldoen aan overeengekomen minimale prestatiecriteria en derhalve wederzijds geaccepteerd worden voor publieke gezondheidszorgdoeleinden, waarbij ook *in vitro* evaluatie gebruikt is<sup>14,15</sup>.

Voor antigeenzelftesten bestaat een soortgelijke evaluatiestructuur met gekoppelde 'list' echter uitdrukkelijk niet: de EU common list handelt niet over CE-gemarkeerde antigeenzelftesten zoals de ECDC recent ook bevestigd heeft<sup>16</sup>.

Het verdient dus sterke aanbeveling dat een dergelijke overzichts- en afstemmingsstructuur ook (op Europees niveau) verder voor antigeenzelftesten ingericht wordt.

#### Nederlandse data

In Nederland is recent een groot onderzoek naar zelfafname van zowel speeksel als neus-antigeentesten gedaan. Dit onderzoek is uitgevoerd onder leiding van prof. dr. Carl Moons van het UMC Utrecht, in samenwerking met de betrokken GGD'en, het RIVM, het Erasmus MC en Microvida. Ruim 2800 proefpersonen werden gerekruteerd in de GGD-teststraten en gevraagd om na de afname van de PCR-test thuis een nasale (mid-turbinate, wattenstok 2 cm in beide neusgaten) en speekselantigeenzelftest af te nemen. De gebruikte speekseltest had een te lage sensitiviteit van nog geen 50%, en dit gold zowel voor gevaccineerde als ongevaccineerde personen, en met of zonder klachten bij afname. De nasale zelftest had een sensitiviteit van 69% (95%BI 62-76) in vergelijking met de PCR-test op professioneel afgenomen nasofarynx/orofarynx (NP/OP)-monsters. De sensitiviteit was 83% (95%BI 76-89) bij hogere virale loads (infectiousness viral load cut-off overeenkomend met Ct-waarde  $\leq \sim 30$  voor het in de studie gebruikte PCR-platform). Bij mensen met klachten was de sensitiviteit bijna 80% (overall), en bijna 90% bij de hogere virale loads (infectiousness viral load cut-off overeenkomend met Ct-waarde  $\leq \sim 30$  voor het in de studie gebruikte PCR-platform). In de afwezigheid van symptomen was de sensitiviteit een stuk lager, tussen de 20-40% afhankelijk van of er niet of wel gecorrigeerd werd voor de hoogte van de virale load. Slechts 14% van de totale onderzoeksgroep gaf echter geen symptomen aan. Er was geen duidelijk effect van vaccinatiestatus op sensitiviteit te zien, maar slechts 13% van de personen was niet gevaccineerd. Een eventueel nadelig effect van zelfafname op de testsensitiviteit was niet te beoordelen, omdat in de studie van Moons et al. geen rechtstreekse vergelijking is gedaan met dezelfde antigeentest na professionele afname<sup>17</sup>.

Bij deze studie moet worden aangemerkt dat er slechts één type zelftest geëvalueerd is, en onbekend is welke van de 26 antigeentesten van de 122 testen met CE-keurmerk die niet voldeden aan de minimale sensitiviteit van 75% bij een Ct-waarde  $\leq 25$  in de eerdergenoemde evaluatiestudie<sup>14</sup> verkocht zouden kunnen worden in Nederland. Dit betekent dat de testen die individueel gekocht worden in kwaliteit sterk zouden kunnen verschillen. Ook als er wel overzicht zou zijn is bij dit alles een kernpunt dat er geen actief toezicht is op zelfgebruik: dus welke testen feitelijk gebruikt worden, overigens ook als deze wel CE-gemarkeerd zijn, maar niet bedoeld voor zelfgebruik, is niet bekend.

## Varianten

In theorie zouden varianten met eiwitmutaties moeilijker gedetecteerd kunnen worden door antigeentesten dan door (multi-target) NAAT. De eerder genoemde 'EU common list' besteed hier al aandacht aan<sup>15</sup>. Ook de ECDC heeft aandacht voor de mogelijke effecten van varianten op antigeentesten<sup>16</sup>. Deze punten gelden ook voor antigeenzelftesten en ontwikkelingen hieromtrent zullen inderdaad nauwlettend gevolgd moeten worden.

## **Registratie en surveillance**

Bij een positieve zelftest is confirmatie door de GGD noodzakelijk. Dit zal fout-positieve uitslagen kunnen corrigeren en ook een representatieve sampling voor kiemsurveillance via sequencing mogelijk houden. Ook zal de bij de GGD geconfirmeerde positieve test leiden tot de registratie van "doorgemaakte infectie", van belang voor een CTB of ander toegangsbewijs.

De te ondernemen acties na een positieve zelftest zijn al afgekaderd in (Lab)Inf@ct 109. Wanneer mensen een confirmatietest weigeren, wordt op basis van de zelftest een *case* aangemaakt, BCO opgepakt en een Osiris-melding gedaan. Dit leidt *niet* tot een CTB.

Om zicht te houden op het testgedrag van de Nederlandse bevolking zou naar analogie van het VK een applicatie kunnen worden ingezet waarin de bevolking wordt gevraagd om testspecificaties en uitslag eenvoudig door te geven. In het geval van een positieve uitslag zal confirmatie door de GGD plaats moeten vinden. Adviezen over isolatie kunnen dan via de app al gegeven worden. Dit zou nader moeten worden onderzocht op implementeerbaarheid in Nederland.

Grootschalige inzet van zelftesten heeft invloed op de surveillance van andere respiratoire virussen onder mensen met verkoudheidsklachten. Deze surveillance zal weer verschuiven richting oude systemen zoals de Nivel-peilstations bij huisartsen.

## **Testgedrag**

Uit de laatste vragenronde (16-24 oktober) van het gedragswetenschappelijk onderzoek COVID-19 blijkt dat 33% van de mensen met klachten naar de GGD-teststraten gaat voor een test. Dit percentage daalde de afgelopen vragenrondes. Als alternatief voor de GGD testen doet een vergelijkbaar percentage van 32% een zelftest<sup>17</sup>. Dit zien we terug in de GGD testuitslagen, waarbij in de afgelopen maanden ongeveer 10% van alle testen en 45% van de positieve testen een confirmatie van een zelftest betreft. Ongeveer 90% van personen die een confirmatietest laat uitvoeren rapporteert klachten. Van de zelftesten wordt de uitslag in ongeveer 87% van de gevallen bevestigd. In de afgelopen maanden bedroeg het aandeel van confirmatietesten op het totaal aantal positieve testen ongeveer 44%.

Het is voorstelbaar dat het plaatsen van de zelftest binnen het testadvies van het RIVM zal leiden tot grotere testbereidheid. Als dit in voldoende mate zo is, zou ondanks gebruik van een minder gevoelige test de pakkans vergroot kunnen worden. De resultaten van een vignettenstudie uitgevoerd door de Gedragsunit verbonden met het RIVM zijn zojuist binnengekomen (Zomer et al., ongepubliceerde data). Hierin wordt een aselechte groep deelnemers voorgelegd of men zich vaker zou testen wanneer het RIVM-advies zou zijn: 'bij klachten, laat je testen bij de GGD,

maar als dat echt niet lukt doe dan een zelftest'. Het blijkt dat dit advies niet leidt tot de uitvoer van meer (zelf)testen. Wat wél tot meer zelftesten leidt is het thuis beschikbaar hebben van zelftesten. In de groep ondervraagden leidt deze beschikbaarheid via de overheid tot een verdubbeling van de inzet (20,5 naar 42,2% doet een zelftest op dag 1 van klachten) tegenover een veel kleinere afname van PCR testen (van 32,0% naar 24,3% op dag 1). Het percentage mensen dat zich in deze studie helemaal niet laat testen daalt van 47,4 naar 33,5% op dag 1 van klachten en van 29,3% naar 25,8% op dag 3. Een limitatie van dergelijke Vignette-studies is dat ze blijven uitgaan van subjectieve projecties, ook al zijn ze nauwkeurig opgezet. Voor dit effect is het belangrijk dat mensen zelftesten beschikbaar hebben op de dag dat klachten beginnen: het is dan ook aan te raden dat men een groter aantal zelftesten zou kunnen aanschaffen dan 2 per huishouden zoals in september.

## Immunititeit

Het is belangrijk om te realiseren dat noch een doorgemaakte infectie noch vaccinatie leiden tot volledige bescherming tegen infectie met SARS-CoV-2. Van beiden is beschreven dat er met de tijd een toename van her- of doorbraakinfecties plaatsvindt, mogelijk met een leeftijdsafhankelijke component<sup>18,19</sup>. De mate van bescherming is mede afhankelijk van de prevalentie SARS-CoV-2-variant. Daarnaast zullen er individuele verschillen zijn. Op dit moment is bijna de helft van de mensen met een positieve test in de GGD-teststraten volledig gevaccineerd.

Viruskinetiek van gevaccineerden versus ongevaccineerden tijdens infectie met de deltavariant is recent vergeleken. Initiële mediane Ct-waarden blijken vergelijkbaar (ongevaccineerd mediaan Ct 18.8 (14.9-22.7), gevaccineerd 19.2 (15.2-22.2),  $p=0.929$ )<sup>12</sup>. In de dagen die daarop volgen wordt echter een snellere toename in Ct-waarden (en dus afname van de virusload) binnen de groep volledig gevaccineerden waargenomen<sup>12,20</sup>. Met deze wetenschap bestaat de zorg dat de minder sensitieve zelftesten een SARS-CoV-2 infectie niet zullen detecteren wanneer de test later in het ziektebeloop zou worden afgenomen wanneer virale loads al dalen<sup>20-22</sup>. Belangrijk om te noemen is dat de initiële Ct-waarden ruimschoots vallen binnen de geobserveerde hoge gevoeligheid van de zelftest in de studie van Moons. En dat de hogere Ct-waarden wellicht met minder 'besmettelijkheid' gepaard gaan.

Concluderend zijn herinfecties na doorgemaakte infectie of vaccinatie mogelijk. De viruskinetiek is anders bij gevaccineerden, waardoor de prestaties van de test beïnvloed kunnen worden en de timing van de test belangrijk is. Waarschijnlijk kunnen herhaalde afnames helpen de detectiekans te verhogen.

## Internationaal

### Noorwegen

Antigeenzelftesten worden 'extensively' ingezet bij **symptomatische personen**, contacten en in preventief testen. Bij positieve test moet de persoon in zelf-isolatie, zelf-contactopsporing doen en de test bevestigen middels PCR-test. Alleen de PCR-test uitslagen worden gebruikt voor surveillance-systemen. **Zelftesten worden via gemeenten verstrekt.**

- <https://www.fhi.no/en/op/novel-coronavirus-facts-advice/testing-and-follow-up/test-criteria-for-coronavirus/?term=&h=1>.

### Verenigd Koninkrijk

Bij klachten wordt een reguliere PCR geadviseerd. PCR testsamples worden in het VK ook thuis zelf afgenomen en opgestuurd. De gespecificeerde klachten betreffen alleen koorts, verlies van geur/smaak of aanhoudend hoesten, **een PCR-testadvies geldt dus niet voor gewone verkoudheid.**

- <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/testing/get-tested-for-coronavirus/>.

Antigeenzelftesten zonder symptomen, gratis beschikbaar, neus-keelafname:

- <https://www.gov.uk/government/publications/instructions-for-covid-19-self-test>.

### Denemarken

In Denemarken krijgen mensen met klachten of mensen die in contact zijn geweest met een index een PCR-test. Mensen zonder klachten die zich uit voorzorg laten testen, kunnen een antigeentest krijgen. Positieve antigeentesten worden bevestigd met PCR.

- [On being tested - COVID-19 - Danish Health Authority \(sst.dk\)](https://www.sst.dk/en/being-tested-covid-19).

Surveillance data worden uitsluitend gerapporteerd op basis van PCR positieve testen.

- [COVID-19 surveillance - Danish Health Authority \(sst.dk\)](https://www.sst.dk/en/covid-19-surveillance).

### Duitsland

Mensen met klachten krijgen een PCR-test, zelftesten worden ingezet als extra maatregel bij asymptomatische mensen.

- [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html?jsessionid=1343B9D3EB898D4048299C927F064A03.internet081?nn=2386228](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html?jsessionid=1343B9D3EB898D4048299C927F064A03.internet081?nn=2386228)

### Frankrijk

Geen zelftesten bij klachten, wel bij asymptomatische mensen, centraal meldsysteem. Zelftesten onder gesuperviseerde afname voor testen voor toegang.

### Spanje

Zelftesten worden verkocht via apotheken, een positieve test wordt gezien als verdacht en worden bevestigd middels een PCR-test.

- [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf).

### Slowakije

Zelftesten worden verkocht via apotheken en verstrekt aan scholen.

**Zelftesten worden als 'additional measure' ingezet in symptomatische en asymptomatische personen.** Positieve resultaten moeten worden bevestigd middels een PCR-test, dan wordt de uitslag ook centraal geregistreerd.

## Referenties

1. Rijksoverheid. [Symptomen coronatest.](#)
2. CBS. [Cruciale beroepen.](#)
3. OMT. [Bijlage bij advies na OMT 92 en 93.](#)
4. FMS. [COVID-19 testbeleid en inzet zorgmedewerkers in het ziekenhuis.](#)
5. LCI/RIVM. [COVID-19: Welke \(groepen\) personen kunnen met welke test\(en\) worden getest?](#) Onderbouwing en achtergrond bij LCI-richtlijn COVID-19 | Achtergronddocument OMT 30 december 2020.
6. Rijksoverheid. [Ontheffingen antigeentesten.](#)
7. LCI/RIVM. [Toetsen van antigeensneltesten.](#)
8. Scheiblauer et al, 2021. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked SARS-CoV-2 antigen rapid tests. MedRxiv (non-peer reviewed). <https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21257016>
9. Rijksoverheid. [Een verkenning naar de mogelijkheden om zelftesten te gebruiken voor het verkrijgen van een toegangsbewijs.](#)
10. Rijksoverheid. [Zelf testen in het onderwijs en bedrijfsleven](#)
11. Hellewell, J., Russell, T.W., The SAFER Investigators and Field Study Team. et al. Estimating the effectiveness of routine asymptomatic PCR testing at different frequencies for the detection of SARS-CoV-2 infections. BMC Med 19, 106 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01982-x>
12. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. Lancet Infect Dis 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)
13. OMT. [115e advies Outbreak Management Team.](#)
14. Scheiblauer et al, 2021. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked SARS-CoV-2 antigen rapid tests. MedRxiv (non-peer reviewed). <https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21257016>.
15. European Commission. [Technical working group on COVID-19 diagnostic tests | Public Health \(europa.eu\).](#)
16. ECDC. [Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA - first update](#)
17. RIVM. [Gedragwetenschappelijk onderzoek COVID-19 | Resultaten onderzoek gedragsregels en welbevinden | Naleven gedragsregels.](#)
18. Chemaitelly. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. MedRxiv (non peer-reviewed) 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2114114](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114)
19. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe 2021; 2(6): e240-e9. DOI: [10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2)



20. Chia et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. MedRxiv 2021, non-peer reviewed. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>
21. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med 2021; 27(5): 790-2. DOI: [10.1038/s41591-021-01316-7](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7)
22. Mostafa HH, Luo CH, Morris CP, et al. SARS-CoV-2 Infections in mRNA Vaccinated Individuals are Biased for Viruses Encoding Spike E484K and Associated with Reduced Infectious Virus Loads that Correlate with Respiratory Antiviral IgG levels. medRxiv 2021. DOI: [10.1101/2021.07.05.21259105](https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259105)