

Antigentest avseende covid-19 – en direkt jämförelse med PCR-diagnostik i klinisk verksamhet

En analys av diagnostik under covid-19-pandemin i
Region Kronoberg

Jon Ossiansson, ST-läkare
Infektionskliniken i Växjö
Region Kronoberg
jon.ossiansson@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Håkan Janson,
Mikrobiolog, docent

Sammanfattning

Introduktion: Under covid-19-pandemin har diagnostik av SARS-CoV-2 varit högaktuellt och flera metoder har snabbt lanserats. Denna studie granskar resultaten av antigen-test avseende SARS-CoV-2 jämfört med PCR-diagnostik och undersöker om skillnader i sensitivitet kan ses beroende på tid från symptomdebut till provtagning eller styrka i provet som mätt i Ct-värde på PCR-provet.

Metod: Detta är en retrospektiv observationsstudie. Resultat från antigen-test tagna på akutmottagningen i Växjö under perioden 2020-12-14 till 2021-06-13 inhämtades och jämfördes med PCR-resultat om sådant prov fanns taget inom 1 dygn. Även uppgift om tid för symptomdebut inhämtades.

Resultat: Totalt 332 prov inkluderades, där 57 utföll som positiva med antigen-test och 89 med PCR-test. Sensitiviteten beräknades till 66,3% (95% konfidensintervall 55,3%-76,1%). Inga falskt positiva prov sågs, vilket innebar en specificitet på 100% (95% konfidensintervall 98,5%-100%). I subgruppsanalyser baserade på tid från symptomdebut till provtagning sågs en sensitivitet på 89,2% (95% konfidensintervall 74,6%-97,0%) om provet togs mer än 2 dygn men inom 1 vecka efter symptomdebut jämfört med 38,2% (95% konfidensintervall 22,2%-56,4%) om provet togs mer än 1 vecka efter symptomdebut. Detta var en statistiskt signifikant skillnad (p -värde $<0,001$). I subgruppsanalyser baserade på Ct-värde sågs en sensitivitet på 84,5% (95% konfidensintervall 72,6%-92,7%) i gruppen med Ct-värde ≤ 30 jämfört med 25% (95% konfidensintervall 55,3%-76,1%) vid Ct-värde >30 . Medianvärdet avseende Ct-värde blev hos sant positiva 21,10 jämfört med 30,68 hos falskt negativa. Denna skillnaden var statistiskt signifikant (p -värde $<0,001$).

Slutsats: Antigen-testen har en roll att spela i diagnostiken av covid-19, speciellt då ett snabbt svar önskas. Med antigen-testets lägre sensitivitet kan man dock inte utesluta covid-19 vid ett negativt resultat. Tydliga grupper kan ses där provtagningen har avsevärt högre sensitivitet, exempelvis de grupper där provet tas tidigt samt de där ett lågt Ct-värde på PCR-provet indikerar en hög mängd virus. Detta är förväntade resultat, men ytterligare studier behövs för att verifiera resultaten med nya virusvarianter.

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	1
Introduktion.....	3
Syfte	5
Material och metod	5
Design.....	5
Studiepopulation	6
Metoder	6
Antigentest	6
PCR-tester	6
Etik.....	8
Tidsplan.....	8
Finansiering.....	8
Resultat.....	9
Diskussion	12
Referenser.....	14

Introduktion

Sedan ett antal fall av lunginflammation orsakat av ett nytt coronavirus rapporterades i slutet av 2019 i Wuhan, Kina, har diagnostik av detta virus, senare kallat SARS-CoV-2, varit högaktuellt. Tidigt i förloppet publicerades data från gensekvensering av viruset [1,2]. Med detta identifierades möjliga RNA-sekvenser som mål för diagnostik med molekylärbiologiska metoder, så kallade PCR-metoder. Detta blev snabbt etablerat som standard för diagnostiken tack vare sin höga sensitivitet och specificitet [3]. Sjukdomsfallen ökade snabbt trots försök att begränsa spridningen. Den 31 januari 2020 diagnostiserades ett första fall i Sverige och den 11 mars 2020 betecknades det som nu kallas covid-19 som en pandemi. Med en allt större spridning och påverkan på världen ökade behovet av diagnostik snabbt. Flera komplement till PCR-diagnostiken utvecklades under våren 2020, exempelvis serologisk diagnostik, men då denna påvisar antikroppar efter genomgången infektion snarare än aktuell infektion blev användningen begränsad [4,5].

Antigentester är en annan diagnostisk metod som påvisar specifika proteiner i provmaterialet via immunokromatografi, men detta i en enklare analys som kan utföras direkt vid patienten. Testet kan påvisa en infektion tidigt i förloppet. Antigentester har sedan tidigare använts för diagnostik av flera andra luftvägsvirus, och många olika varianter som identifierar SARS-CoV-2 lanserades relativt tidigt under pandemin. Sedan tidigare är fördelar med en snabb analysid och en låg kostnad kända med metoden, men även nackdelar med lägre sensitivitet och specificitet jämfört med PCR-diagnostik [6]. En lägre specificitet innebär en risk att få positiva provsvar som egentligen borde blivit negativa, alltså så kallat falskt positiva provsvar. En låg sensitivitet innebär en risk att få negativa provsvar som borde blivit positiva, alltså så kallat falskt negativa provsvar. Alla felaktiga resultat innebär risker för patientsäkerheten genom att de kan påverka val av behandling, val av vidare utredningar och grad av isolering för vidare vård.

I en större genomgång av publicerade studier avseende antigen test vid covid-19 ses att specificiteten ändå är god, över 99%. Sensitiviteten är dock sämre, med resultat på 78,3% för patienter med symptom under första veckan och 51% under andra veckan med symptom. Stor spridning ses i resultaten i olika studier och beroende på vilket antigen test som användes, men det är ändå värt att notera att avståndet till Folkhälsomyndighetens mål om 90% sensitivitet på

antigentest är långt, medan målet med 99% specificitet tycks ha en god möjlighet att vara uppfyllt [7, 8].

Beroende på den kliniska situationen kan olika diagnostiska metoder vara av värde. PCR-diagnostiken som är standard, är dyrare, beroende av reagenser som i vissa fall varit en bristvara, och tar längre tid till svar då analysen utförs på specifika mikrobiologiska laboratorier och består av flera steg. [9] PCR-metoden är också mycket känslig, vilket kan påvisa mycket små mängder RNA som rest flera veckor efter en tidigare infektion. Detta kan till viss del kvantifieras i så kallade Ct-värden, cykeltröskeltal, där låga värden pekar mot en högre mängd av sekvensen som analyseras, och höga värden mot ett allt svagare positivt prov. Helt negativa prov eller prov som ej når över tröskelvärdet innan PCR:en är slutförd bedöms som negativa, alltså att RNA från viruset ej kan påvisas. Ct-värden kan dock variera beroende på provtagningsmetodik och analysmetod, men kan inge en misstanke om högre eller lägre virusnivåer. Försök har gjorts att koppla Ct-värdena till smittsamhet genom att odla fram levande virus från proverna, och man har där sett att chanserna att odla fram virus blir allt lägre med högre Ct-värden och endast i enstaka fall är framgångsrikt när Ct-värde varit över 30. Ingen konsensus har nåtts avseende eventuell nivå där man kan bedöma en patient som ej smittsam, detta delvis på grund av den variation i resultat som tidigare nämnts. [10, 11, 12].

Fördelen med antigenester är att de kan utföras direkt vid patienten, inte kräver någon specifik utbildning, och ger svar inom 15-30 minuter till en lägre kostnad än PCR-testen. Tidigare nämnda svagheter i form av lägre sensitivitet och specificitet begränsar dock användningen, men vid speciella situationer när snabba svar är viktigt har de dock ändå använts. Möjligen kan de också vara mer tillförlitliga vid höga virusmängder, när smittsamheten kan ses som högre [7].

Vid akutmottagningarna i Region Kronoberg har antigenest avseende covid-19 huvudsakligen använts för att bekräfta misstänkta fall med symptom förenliga med infektionen. Detta för att snabbare kunna identifiera patienter med covid-19, kunna påbörja aktuella behandlingar samt förflytta patienterna till korrekt vårdavdelning. Nästan alla antigenest har kompletterats med ordinarie diagnostik i form av PCR-test, då man bedömt att det funnits en risk för både falskt positiva och falskt negativa provsvar.

Med tanke på att covid-19 är en ny infektion och ny diagnostik snabbt lanserats och använts på ett nytt och betydligt mer omfattande vis än tidigare virusdiagnostik är det viktigt att utvärdera

resultaten. Även om större studier har gjorts internationellt är det av värde att se hur resultaten ser ut lokalt i den kliniska vardagen med de aktuella metoder som använts i denna region.

Syfte

Denna studie syftar till att utvärdera resultaten av antigen-test jämfört med PCR-diagnostik avseende covid-19 på en akutmottagning i Region Kronoberg. När resultaten avseende specificitet och sensitivitet upp till de nationellt satta målen 99% respektive 90%? Kan man i denna population se tecken till att Ct-värden eller symptomduration är kopplade till resultatens sensitivitet och specificitet?

Material och metod

Design

Detta är en retrospektiv observationsstudie där data samlades in avseende utförda antigen-test och PCR-test för SARS-CoV-2 på en akutmottagning i Region Kronoberg. Uppgifter om genomförda antigen-test inhämtades från Qlikview-applikation (QlikTech International, Radnor, PA, USA) med statistik avseende provtagning av SARS-CoV-2 i Region Kronoberg. Uppgifter om utförda PCR-test och resultat på dessa inklusive Ct-värden inhämtades från wwLab (Autonik AB, Nyköping, Sverige), datasystem för Klinisk Mikrobiologi i Växjö. Tidpunkt för symptomdebut inhämtades från Cosmic (Cambio, Linköping, Sverige), journalsystem i Region Kronoberg. Inhämtade data lagrades samt analyserades i Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Wa, USA) samt IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, USA). Sensitivitet samt specificitet med 95% konfidensintervall med förväntad binomialfördelning beräknades avseende antigen-testerna jämfört med PCR-testerna[13]. Detta analyserades också i subgrupper baserat på dag från symptomdebut samt Ct-värde i de fall detta var tillgängligt. Beräkningar planeras också avseende positivt och negativt prediktivt värde.

En beräkning med Mann-Whitneys test utfördes mellan gruppen med falskt negativt provresultat (negativt antigen-test men positivt PCR-resultat), respektive sant positivt provresultat (positivt i båda parametrarna), avseende gruppernas Ct-värden. En beräkning med Fishers exakta test utfördes för att se om en skillnad kan ses i sensitiviten i antigen-diagnostiken mellan gruppen där

proverna är tagna första veckan förutom första dygnet respektive gruppen där proverna är tagna senare efter symptomdebut. Både dessa uträkningar besvaras med p-värde, som sågs som statistiskt signifikant om det blev under 0,05.

En granskning skedde avseende eventuella positiva PCR-test under 6 månader innan positiv provtagning med antigen test eller positivt PCR-prov. Dessa fall presenteras vidare i text. Då detta antogs vara en mindre mängd prover planerades inga statistiska analyser av dessa prov.

Studiepopulation

De patienter som dokumenterats med genomfört antigen test avseende SARS-CoV-2 på infektions-, medicin-, ortoped- eller kirurgkliniken på akutmottagningen i Växjö mellan 14 december 2020 och 13 juni 2021 inkluderades i studien. Majoriteten av dessa har också genomgått diagnostik med PCR-metod. Analyserna exkluderades från studien om uppgift om PCR-test 24 timmar innan eller efter antigenprovtagningen ej kunde hittas. Om upprepade antigen test sågs samma dag exkluderades de upprepade proven. Om upprepade prov med olika resultat gjorts, exkluderades alla dessa resultat. Om dessa grupper ej exkluderades skulle vidare analyser av insamlade data ej vara möjligt.

Metoder

Antigen test

Abbott Panbio™ Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott, Chicago, IL, USA) användes. Provet togs och utfördes enligt tillverkarens instruktioner av personal på akutmottagningen på Centrallasarettet i Växjö, Region Kronoberg.

PCR-tester

Flera olika metoder för kvalitativ realtids-PCR av SARS-CoV-2 användes under studietiden och presenteras här:

Alinity m SARS-CoV-2 assay samt Alinity m Resp-4-plex assay utförd på Abbott Alinity m system (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA). Den tidigare av dessa undersöker endast SARS-CoV-2

medan den andra också inkluderar analyser för influensa A, influensa B samt respiratoriskt syncytialvirus.

RealTime SARS-CoV-2 assay utförd på m2000 realtime system (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA).

Xpert SARS-CoV-2/Flu/RSV assay är, liksom motsvarande analys från Abbott en PCR som även genomför analys för influensa A, B och respiratorisk syncytialvirus. Analysen utförs på GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, Ca, USA). Analysen ger svar på två olika mål avseende SARS-CoV-2. Om Ct-värde svaras ut på båda dessa används i vidare analyser ett medelvärde av dessa två svar.

Alla dessa analyser är CE-märkta samt IVD-godkända och ger svar med Ct-värde. Analys på m2000 ger svar med cykelnummer, Cn, som kontinuerligt är lägre än jämförbara Ct-värden. Publicerade studier visar att Cn-värden för analys avseende SARS-CoV-2 är 14,14 steg under motsvarande Ct-värde, varför detta korrigerades med denna faktor för vidare beräkningar [14].

Filmarray Respiratory panel 2.1 plus utförd på Filmarray system (Biomerieux Sweden AB, Askim, Sverige). Multiplex PCR som också testar för Adenovirus, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, Metapneumovirus, Influenza A, Influenza A subtyp H1, Influenza A subtyp H3, Influenza A subtyp H1-2009, Influenza B, Parainfluensavirus 1, Parainfluensavirus 2, Parainfluensavirus 3, Parainfluensavirus 4, Rhinovirus/Enterovirus, Respiratoriskt syncytialvirus, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* samt *Mycoplasma pneumoniae*. Även denna är CE-märkt samt IVD-godkänd, men ger ej svar med Ct-värden varför dessa resultat ej kan inkluderas i subgruppsanalys.

Ovanstående tester är utförda enligt tillverkarnas instruktioner av personal på Klinisk mikrobiologi, Växjö.

Analys med PCR har också i vissa fall utförts på externa laboratorier efter upphandling via Folkhälsomyndigheten. Analyser på ABC Labs (Stockholm, Sverige) har utförts med extraktionsfri PCR, vilket ger något lägre känslighet i analysen. Analyser har också utförts på Statens Veterinärmedicinska anstalt (SVA, Uppsala, Sverige). Dessa externa analyser utsvarades ej med Ct-värden och kan därför ej heller inkluderas i subgruppsanalys.

Etik

Studien är ett studentarbete, och faller under verksamhetsförbättring, varför etikprövning ej behöver utföras. Då detta är en retrospektiv studie påverkas ej heller patienterna av extra provtagning eller förändrad handläggning. Journalgenomgång av patienter med positivt provresultat har skett i efterhand efter inhämtande av tillstånd av berörda verksamhetschefer. I granskade journaler anges diarienummer för projektet. Då personuppgifter hanteras har register upprättats enligt lokala riktlinjer inom Region Kronoberg för att följa dataskyddsförordningen (GDPR).

Tidsplan

Data insamlades under våren 2022. Det vetenskapliga arbetet skrevs under tiden och slutfördes i juni 2022.

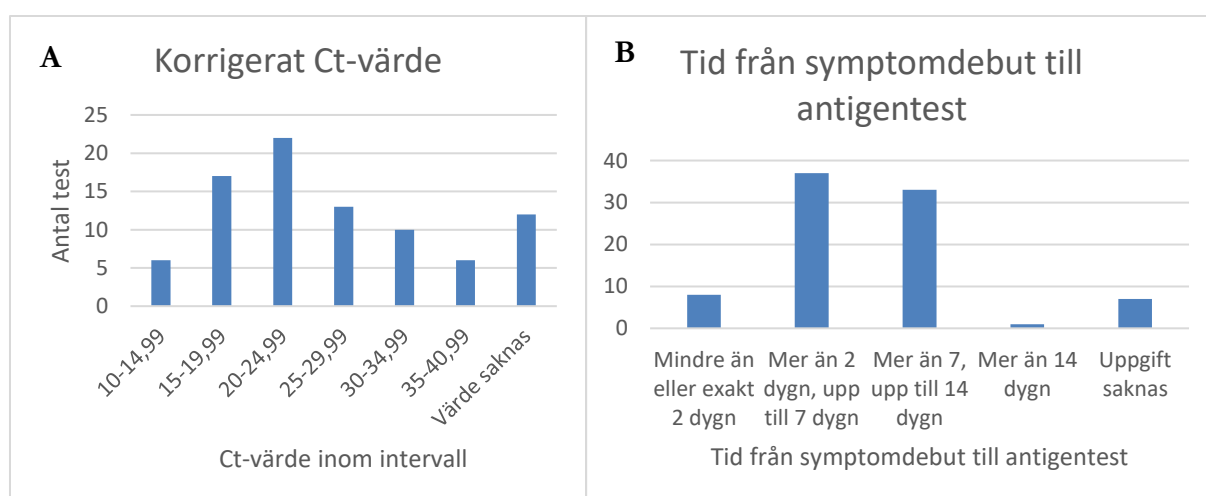
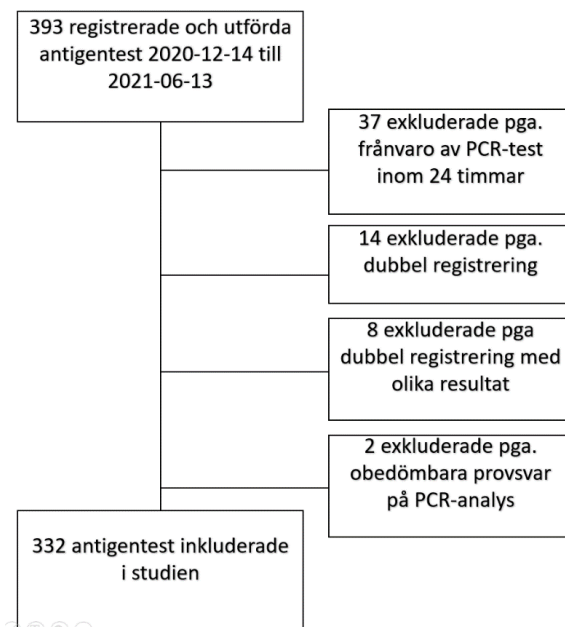
Finansiering

Ingen finansiering var aktuell, förutom att författaren av arbetet har fått tid avsatt för arbetet från sin ordinarie arbetsplats på infektionskliniken i Växjö.

Resultat

Totalt 393 antigen test avseende covid-19 utfördes under tidsperioden. Av dessa exkluderades 51 stycken, medan 332 antigen test återstod och kunde inkluderas i studien. [Figur 1]

De 332 antigen testerna matchades med respektive PCR-prov. Av dessa hade 145 körts som Alinity m Resp-4-plex assay och 94 som Alinity m Sars-CoV-2 assay på Alinity m System. 4 prover hade analyserats på GeneXpert. 21 prover hade analyserats på m2000 och behövde korrigeras avseende Ct-värde i de fall de var positiva, vilket här var 4 prover. 50 analyser hade utförts på Filmarray och kunde ej presenteras med Ct-värde. 8 prov hade analyserats utanför Region Kronoberg, 6 prover på Statens veterinärmedicinska anstalt i Uppsala och 2 på ABC Labs i Stockholm. Dessa rapporterades ej med Ct-värden. Kvarvarande 10 prov saknade uppgift om vilken analysmetod som använts, men alla dessa var besvarade som negativa.



Figur 2. Fördelning av CT-värden för positiva prov (A) respektive tid från symptomdebut till provtagning med antigen test (B).

12 positiva prov saknade angivet Ct-värde, medan 4 hade angivet Cn-värde. De senare omvandlades till Ct-värde enligt tidigare nämnd formel. Efter detta kunde man se att majoriteten av proverna hamnade i nivåer där de bedömdes som relativt starkt positiva (Ct-värde under 30), medan en mindre andel, 16 prover, utföll som svagare positiva (Ct-värde över eller lika med 30). [Figur 2A]

Dag för symptomdebut var angivet i 79 av 86 positiva fall. I 8 fall var antigenestet taget första 2 dygnen efter symptomdebut. I 37 fall var provet taget mer än 2 dygn efter symptomdebut men inom de första 7 dygnen. I 33 fall var provet taget mer än 7 dagar men mindre än 14 dagar efter symptomdebut. Ett prov var taget hela 19 dagar efter symptomdebut. [Figur 2B]

Ingen av de SARS-CoV-2-positiva patienterna hade ett positivt prov rapporterat tidigare inom den senaste 6-månadersperioden. Alla patienter med positiva prov hade i journalanteckningar symptom angivna som skulle kunna vara förenliga med infektion med SARS-CoV-2.

I hela materialet sågs 57 positiva antigenest och 86 positiva PCR-test. Av de 86 positiva PCR-testen hade 74 ett registrerat Ct-värde. Alla positiva antigenest utföll också som positiva i PCR-analysen, vilket här innebär en specificitet på 100% (95% konfidensintervall 98,5%-100%). Sensitiviteten i hela materialet blev 66,3% (95% konfidensintervall 55,3%-76,1%). [Tabell I]

Subgruppsanalyser utfördes på proverna utifrån grupper uppdelade efter Ct-värde respektive tid från symptomdebut till provtagning. I grupperna uppdelade efter Ct-värde sågs en högre sensitivitet bland de med lågt Ct-värde, medan grupperna med allt högre Ct-värde hade en lägre sensitivitet. Liknande bild sågs i grupperna uppdelade efter tid från symptomdebut till provtagning. Där sågs en högre sensitivitet i de som provtagits första veckan förutom första två dygnen efter symptomdebut jämfört med de som provtagits efter mer än en vecka förflutit sedan symptomdebut. Fishers exakta test användes för att se om denna skillnad var statistiskt signifikant, vilket kunde ses med ett p-värde $<0,001$. [Tabell I]

	Totalt antal prov	Antal sant positiva	Antal falskt negativa	Antal falskt positiva	Sensitivitet	95% konfidensintervall
Hela materialet	332	57	29	0	66,3%	55,3%-76,1%
Ct-värde ≤ 20	23	22	1	0	95,7%	78,1%-99,9%
Ct-värde ≤ 30	58	49	9	0	84,5%	72,6%-92,7%
Ct-värde > 30	16	4	12	0	25,0%	7,3%-52,4%
Dag 2 till 7 efter symptomdebut	37	33	4	0	89,2%	74,6%-97,0%
Efter dag 7 från symptomdebut	34	13	21	0	38,2%	22,2%-56,4%

Tabell I. Resultat avseende sensitivitet i hela materialet samt subgrupper baserade på Ct-värde samt tid från symptomdebut till provtagning.

Medelvärde för Ct-värde i gruppen med sant positiva blev 21,42 (median 21,10), medan det hos gruppen med falskt negativt prov blev 29,93 (median 30,68). Mann-Whitney's test användes för att se om en signifikant skillnad kunde ses mellan grupperna, vilket det kunde med ett p-värde $< 0,001$. [Tabell II]

	Sant positiva prov	Falskt negativa prov
Ct-värde tillgängligt	53	21
Ct-värde saknas	4	8
Medelvärde	21,42	29,93
Median	21,10	30,68
p-värde enligt Mann-Whitney's test: $< 0,001$		

Tabell II. Analys avseende Ct-värden hos sant positiva och falskt negativa prov samt beräkning av p-värde avseende eventuell skillnad mellan dessa.

Planerad beräkning av positivt prediktivt värde bedömdes ej som aktuellt i detta material, då den specificitet på 100% som sågs skulle innebära ett positivt prediktivt värde på 1 oavsett sensitivitet på provet eller prevalens i populationen. Beräkning av negativt prediktivt värde på hela materialet gav ett resultat på 89,5% med den prevalens på 25,9% som sågs i detta patientmaterial. [Tabell III]

Diskussion

I studien ses en specificitet på 100% men en betydligt lägre sensitivitet än målet på 90% för antigen-testet. Sensitiviteten närmar sig dock 90% om specifika grupper granskas närmare, såsom de där provet är taget första veckan förutom första två dygna från symptomdebut. Där nåddes en sensitivitet på 89,19% med ett 95% konfidensintervall på 74,58%-96,97%. Resultatet om 100% specificitet är inte förvånande med tanke på tidigare översiktsartiklar med 99,6% specificitet [7]. Ett större material hade troligen kunnat påvisa enstaka falskt positiva resultat. Med tanke på detta kan det inte uteslutas att Folkhälsomyndighetens satta mål om 90% sensitivitet möjligen nås om provtagningsindikationen begränsas till provtagning minst 2 men maximalt 7 dygn efter symptomdebut. Det bör dock betonas att många patienter med covid-19 försämras kring dag 7 till dag 10 efter symptomdebut och först då behöver komma i kontakt med vårdgivare.

Denna studie visar också med mycket låga p-värden att grupper där antigen-testet har en högre sensitivitet kan urskiljas. Detta i form av de som provtagits första veckan med symptom förutom två första dygna jämfört med de som provtagits under andra veckan eller senare. Man kan också tydligt se att Ct-värdena är lägre bland de sant positiva än de falskt negativa. Medianvärdet på 30,68 i gruppen med falskt negativt resultat skulle kunna innebära att dessa är mindre smittsamma, och konsekvenserna att missa ett fall därmed skulle vara mindre ur smittspridningssynpunkt. Detta är dock inget som klart kan sägas, då Ct-värdena också kan skilja sig pga provtagningsteknik och analysmetod. Ett mycket tidigt taget prov skulle också kunna ha ett högt Ct-värde som sedan sjunker när sjukdomen utvecklas.

Beräkning av negativt prediktivt värde visar ett värde på 89,5% i studien, vilket innebär att ungefär 1 av 10 negativa antigen-test utfallit falskt negativt. Detta skulle innebära en markant risk för smittspridning vid inläggning på sjukhus om man i detta material friat från misstanke om covid-19 på endast antigen-test. Det negativa prediktiva värdet skiljer sig beroende på prevalensen av covid-19 i populationen som provas. Om prevalensen skulle minska skulle det negativa prediktiva värdet stiga, vilket det också skulle göra om provtagning begränsas till de patienter där en högre sensitivitet kan ses. I tabell III redovisas hur detta skulle kunna se ut vid de värden avseende sensitivitet i olika grupper som ses i studien med olika teoretiska prevalenser i befolkningen. Om prevalensen av covid-19 skulle minska till 1% skulle man vid provtagning första veckan förutom de första 2 dygna

efter symptomdebut med endast antigen test nå ett negativt prediktivt värde på 99,9%. Detta skulle innebära att man av 1000 negativt provtagna missar 1 patient med covid-19. Det är en komplicerad fråga ur vårdhygienisk, medicinsk och etisk synvinkel vilken nivå av säkerhet som behövs vid inläggning av patienter utan isolering. Man får också ta hänsyn till andra virus med risk för spridning i sjukhusmiljö, där det vid en minskad prevalens av SARS-CoV-2 troligen skulle föreligga en högre prevalens av dessa i en population med symptom förenliga med covid-19.

	Sensitivitet	Negativt Prediktivt värde
I studien, prevalens 25,9%	66,3%	89,5%
Om prevalens 10%	66,3%	96,4%
Om prevalens 1%	66,3%	99,7%
Om endast första veckan:		
Prevalens 25%	89,2%	96,5%
Prevalens 10%	89,2%	98,8%
Prevalens 1%	89,2%	99,9%
Om endast andra veckan		
Prevalens 25%	38,2%	82,9%
Prevalens 10%	38,2%	93,6%
Prevalens 1%	38,2%	99,4%

Tabell III. I första raden redovisning av negativt prediktivt värde i hela materialet, därefter beräkningar av negativt prediktivt värde utifrån teoretisk prevalens i befolkning uträknat med sensitivitet i hela materialet samt efter styrd provtagning till endast specifik tid efter symptomdebut.

Kliniskt har troligen antigen testet i denna studie haft nytta, då 66,3% av patienterna kunnat få en korrekt diagnos redan inom 15-30 minuter på akutmottagningen, jämfört med tiden det dröjt att få svar på PCR-resultatet. Detta till en relativt låg kostnad och begränsad extra arbetsinsats. Fortsatt användning av antigen test bör därmed vara aktuellt i dessa fall där snabb diagnos är av värde hos patienter med symptom, men man bör vara vaksam över risken att missa fall som skulle blivit positiva vid PCR-diagnostik, varför PCR-prov bör vara aktuellt vid situationer som inläggning eller relevant medicinsk utredning. Det är svårt att se ett läge där men med tillräckligt hög säkerhet kan avstå från provtagning med PCR vid inläggning av symptomatisk patient med tanke på risk för smittspridning i sjukhusmiljö. Vid fall där patienten återvänder hem och diagnos ej helt behöver

säkerställas kan man möjligen överväga att endast ta antigen test, speciellt under första veckan med symptom.

Denna studie är utförd när smittspridningen bestod av varianten av SARS-CoV-2 kallad B.1.1.7, och vaccination av befolkningen ännu ej blivit utbredd. Med tanke på detta kan studiens resultat ej helt överföras till klinisk användning i dagsläget eller i framtiden. Ytterligare studier kan vara av värde för att se om populationens vaccinationsgrad eller spridning av nya virusvarianter förändrar provtagningens resultat.

Referenser

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
3. World Health Organization (WHO). Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. [cited 2022 March 08], tillgänglig från: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)
4. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2).
5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
6. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1026-32.
7. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013705.
8. Folkhälsomyndigheten. Vägledning för användning av antigen tester vid covid-19 Version 11, 2022-02-24. Stockholm: 2022. Artikelnummer 22067.

9. Guglielmi G. The explosion of new coronavirus tests that could help to end the pandemic. *Nature*. 2020;583(7817):506-9.
10. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22.
11. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-61.
12. Jang S, Rhee JY, Wi YM, Jung BK. Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period. *Int J Infect Dis*. 2021;102:561-5.
13. Clopper C J, Pearson E S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 1934;26(4) 404-413
14. Hirschhorn JW, Kegl A, Dickerson T, Glen WB, Xu G, Alden J, et al. Verification and Validation of SARS-CoV-2 Assay Performance on the Abbott. *J Clin Microbiol*. 2021;59(5).