

2. november 2020

Notat: Opfølgning på 1. møde i "Ekspertgruppe vedr. faglige anbefalinger for anvendelse af SARS-CoV-2 tests"

Deltagere: Gorm Lisby (DSKM), David Fuglsang-Damgaard (RN), Xiaohui Nielsen (RSj), Marianne Krag Thomsen (RM), Marianne N. Skov (RSy) og Claus Nielsen (SSI).
Kristian Schønning (RH) deltog ikke.

Temaet på det første møde var antigenbaserede test til påvisning af SARS-CoV-2 (forkortet SARS-CoV-2 Ag-tests).

Indledning:

I en tid med stigende smittetal er det afgørende for smitteopsporing og dermed inddæmning af epidemien, at det nationale screeningsprogram er baseret på tests med den højeste mulige sensitivitet (følsomhed). Derved vil færrest mulige smittede få et falsk negativt test svar – og derved vil færrest mulige kunne smitte videre uden at vide at de er inficerede. Det er endvidere vigtigt at resultaterne fra testning kan tilgås af relevante sundhedsmyndigheder (MiBa) med henblik på smitteopfølgning og overvågning.

I forlængelse af dette er det også nødvendigt at have den fornødne testkapacitet til rådighed. I Danmark er der pt. en PCR-testkapacitet på ca. 70.000 patientprøver per dag, og denne udbygges fortsat til i alt ca. 140.000 test pr dag i løbet af 2020. Dette indebærer, at man i Danmark har testkapacitet til at honorere den udmeldte teststrategi.

Antigentests (Ag-tests):

Årtiers erfaring med antigen hurtigttest for andre virus (influenzavirus, respiratorisk syncytial virus) har dokumenteret at antigen tests er inferiøre set i forhold til DNA/RNA baserede tests (PCR tests).

Antigentest for SARS-CoV-2 er baseret på immunkemisk detektion af virusproteiner (antigener) og er derfor forventeligt mindre følsomme end molekylærbiologiske tests (standard PCR test). I producenternes angivelser af ydeevne angives at følsomheden af testene ligger på 85-95%, mens nyligt publicerede studier (se links neden for), viser at følsomheden er betydeligt lavere. I nedstående Cochrane-reviewet anføres f.eks. en gennemsnitlig følsomhed på 56%.

(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705/epdf/full>)

(https://fr.calameo.com/read/004021827da342e75785b?utm_source=platform&utm_medium=email&utm_campaign=book_created&utm_content=html&utm_term=4021827)

Af begge studier fremgår det endvidere, at den angivne følsomhed er meget afhængig af den population som testen er valideret på. Hvis testen kun valideres på prøver fra syge personer med høj virusmængde, performer testen langt bedre end ved validering på prøver fra personer med lav virusmængde.

Ved anvendelse af Antigen-tests er det vigtigt at kun positive resultater anvendes i den efterfølgende smittehåndtering, og at alle Sundhedsstyrelsens retningslinjer fortsat følges ved negative resultater. Det vil sige at såfremt der opnås positivt testresultat ved en antigen-test er personen med stor sandsynlighed smittet og man kan handle derefter. Opnås der negativt

testresultat kan man derimod ikke udelukke at patienten alligevel er smittet, og man kan ikke handle som om patienten ikke er smittet.

Antigentests og udbydere af testservice i Danmark:

Ved søgning på internettet kan det ses at der pt. er flere udbydere af SARS-CoV-2 antigen tests og testservices på det danske marked. Neden for er vist eksempler på dette:

- Falck udbyder SARS-CoV-2 Ag testning ved anvendelse af Biosensor Standard Q Covid-19 Ag test og Abbott Panbio Covid-19 Ag test.

(<https://www.falck.dk/erhverv/medarbejdere/sundhed/coronatest-uden-tidsbestilling/>).

- SOS International udbyder SARS-CoV-2 Ag testning ved anvendelse af Biosynex Covid-19 Ag BSS test.

(<https://www.sos.eu/da/til-dig/covid-19-test-bliv-testet-om-du-er-smittet-med-coronavirus/>).

- Apodan udbyder salg af Biosynex Covid-19 Ag BSS test på deres hjemmeside

(<https://www.apodan.dk/produkter/covid-19/covid-19/covid-19-antigentest/>)

- Hjemmetest.dk udbyder salg af INVBIO COVID Antigen test på deres hjemmeside

(<https://www.hjemmetest.dk/shop/corona-test-faa-233c1.html>).

Biosensor Standard Q Covid-19 Ag test, Abbott Panbio Covid-19 Ag test og Biosynex Covid-19 Ag BSS test er alle evalueret i det Franske studie af Fourati et al., der er nævnt i det forrige afsnit. Fælles for alle tre tests er, at sensitiviteten angivet i "Instruction For Use (IFU)" for de enkelte kits, er væsentligt højere end det der er fundet i studiet af Fourati. I IFU angives en sensitivitet fra 93-98% i forhold til PCR for de tre tests, mens der i det franske studie er angivet at sensitiviteten for de tre producenters test kun er henholdsvis 60,1%, 55,3% og 59,6% i forhold til PCR. Hvis man ser på sensitiviteten af de tre test i det franske studie i forhold til hvor kraftigt positive de positive prøver var ved PCR og benytter disse værdier til at estimere hvad sensitiviteten af disse tre tests havde været, hvis de var blevet anvendt i stedet for PCR på de 16.187 personer, der er blevet testet positiv med PCR i TestCenter Danmark i perioden april til midt oktober 2020, ville Biosensor have en sensitivitet på 50,5%, Abbott ville have en sensitivitet på 45,1% og Biosynex ville have en sensitivitet på 49,7%. Omregnet til hvor mange personer, der så i denne periode var testet falsk negative, og derved kunne forsættes med at udbrede smitten i Danmark, svarer det for Biosensor til 8.012 personer, for Abbott til 8.866 personer og for Biosynex til 8.142 personer.

Anvendelse af SARS-CoV-2 Ag-test:

Der var enighed i gruppen om at PCR-tests (state of the art) skal anvendes til national screening og diagnostik af SARS-CoV-2 infektion, og at dette skal ske i offentligt regi. Dette sikrer bla. at testresultater hurtigt kan anvendes til smitteopsporing, udbrudshåndtering samt overvågning. SARS-CoV-2 Ag-tests er ikke anvendelig til dette, pga. den lavere følsomhed.

Der kan imidlertid udpeges nicher hvor SARS-CoV-2 Ag-tests evt. vil kunne anvendes. Dette er kun, hvor det pga. tidsfaktoren og logistik ikke er muligt at anvende PCR-tests. Det er vigtigt at negative SARS-CoV-2 Ag-test-resultater følges op med PCR-testning, og det er kun positive resultater i Ag-test der kan anvendes til den smittehåndtering og kontaktopsporing.

Disse senarier kan være:

- Arbejdspladser og lignende med særlige risikoprofiler, f.eks. slagterier, minkfarme.
- Kulturelle arrangementer, f.eks. fodbold, teatre, koncerter m.v.
- Lufthavne

Det er dog vigtigt at pointere at anvendelse af antigen-test af asymptomatiske personer i de to førstnævnte eksempler bør ske i et testregime med gentagne og hyppige testninger.

Det er gruppens holdning at besøgende til sårbare og udsatte grupper eller personer kan håndteres ved testning i de allerede etablerede testspor i offentligt regi, idet dette ikke nødvendigvis er underlagt et krav om hurtig svartid.

Testning i forbindelse med patienter, der indlægges med mistanke om SARS-CoV-2 infektion, håndteres allerede lokalt ved anvendelse af PCR-test der kan give svar inden for tilfredsstillende tid.

Krav til SARS-CoV-2 Ag-test:

Ag-kits der skal anvendes i Danmark skal være CE-mærkede og validerede, og må kun anvendes på den patientpopulation som testens ydeevne er valideret på. Dvs. hvis testen er valideret på symptomatiske patienter med Ct-værdi under 30, må kravet være at den kun anvendes på en tilsvarende population. Hvis testen imidlertid skal bruges til prøver fra både symptomatiske og asymptomatiske personer med formodede Ct-værdier i hele måleområder, skal valideringen afspejle dette.

Ud over denne teoretiske gennemgang af testenes ydeevne, skal testene også valideres i praksis. Dette skal ske som beskrevet i det netop igangsatte nationale studie i regi af Danske Regioner.

Ct-værdi: PCR er baseret på gentagne cyklus ved forskellige temperaturer. Ved hver cyklus fordobles mængden af SARS-CoV-2 genmateriale, hvis det er tilstede i prøven. PCR-maskinen vil efter hver cyklus registrere om der er SARS-CoV-2 genmateriale til stede. Ved det antal cykler maskinen først registrerer dette i prøven, vil antallet af gennemførte cykler blive registreret som Ct-værdien. Ct-værdien er således omvendt proportional med for mængden af SARS-CoV-2 genmateriale, i prøven. Jo lavere Ct-værdi – jo mere virus.

Indstilling fra ekspertgruppen:

- PCR-tests skal anvendes til national screening for SARS-CoV-2 infektion, og at denne skal ske i offentligt regi.
- Der kan være niches, hvor SARS-CoV-2 Ag-tests kan anvendes som supplement til PCR-testen, hvor det ikke er muligt at anvende PCR-tests, pga. tidsfaktoren og logistik. Det er dog kun positive resultater der kan anvendes i den efterfølgende smittehåndtering – og disse skal bekræftes/afkræftes ved efterfølgende PCR.
- Kun CE-mærkede SARS-CoV-2 Ag-kits, der er valideret til den specifikke målgruppe og som har tilfredsstillende performance ift. PCR, kan anvendes. Det er forventeligt at der udføres en mindre verificering af oplysningerne i "Instruction For Use (IFU)" kommercielle test, inden ibrugtagning.
- Antigen tests skal verificeres i offentligt regi inden ibrugtagning i det danske samfund. Lægemiddelstyrelsen, der er ansvarlig for CE-mærkning, kunne være ansvarlig myndighed for godkendelse af dette.

Ekspertgrupper forudsætter desuden at retningslinjerne, der er udstukket i notat fra Styrelsen for Patientsikkerhed "De juridiske rammer for at udbyde test ift. COVID-19 fra STPS, SST og LMST" 17. august 2020, følges ifm. udbud og anvendelse af SARS-CoV-2 Ag-tests. (Notat vedlagt).

Det skal endvidere bemærkes at dette felt er i rivende udvikling og at der endnu er en række uafklarede spørgsmål. Resultaterne af den nationale validering vil medvirke til at vi får ny og vigtig viden på området.