

Foto: Colourbox

COVID-19 TESTS: HVAD TESTER DE?

Om forfatterne:



Karen Angeliki Kroghfelt er professor (MSO), tilknyttet PandemiX Center. Hun forsker i infektionssygdomme, især mikroorganismers evne til at forårsage sygdom, samt værtens forsvarsmekanismer. karenak@ruc.dk



Camilla Adler Sørensen er videnskabelig assistent. Hun er uddannet cand. scient i biologi med speciale i mikrobiologi. camillaa@ruc.dk

Begge ved Institut for Naturvidenskab og Miljø, Roskilde Universitet.

Formentlig vil tests en rum tid endnu fylde meget i kampen for at begrænse udbredelsen af coronavirus. Du får her en oversigt over, hvad de forskellige tests går ud på, hvad svaret betyder, og hvilke begrænsninger de forskellige test har.

IDanmark befinder vi os i skrivende stund i en massiv test-storm grundet virussen SARS-CoV-2, der forårsager sygdommen COVID-19. Selvom vi nu er et år inde i pandemien, er behovet for at teste kun blevet større og større, og vi ser vi frem mod en tid, hvor restaurantbesøg, kulturliv, rejseaktiviteter og meget andet vil være bestemt af, hvilket testsvar man kan fremvise.

Der er generel forvirring i samfundet over, hvordan der testes, hvad svaret betyder, og hvorfor man skal testes flere gange – også, når man er rask. Denne artikel giver en over-

sigt over de forskellige tests, hvilke muligheder og begrænsninger de enkelte tests har, hvad de tester for, og hvad svaret betyder.

Det er vigtigt at holde fokus på, hvornår man skal testes, og hvilken test man skal anvende. Der kan ikke drages nogen direkte parallel imellem testresultater, sygdom og smitte. Testene er en fin rettesnor, men det forudsætter at de anvendes og udføres korrekt. Resultater skal sammenholdes med testenes begrænsninger og andre faktorer såsom sygdomsforløb og symptomer hos den enkelte. Og uanset testens udfald, så gæl-

der sund fornuft: Bliv hjemme hvis du er syg!

Testtyper for COVID-19 i Danmark

I Danmark anvendes der i det offentlige testsystem to forskellige metoder til at påvise SARS-CoV-2. Den ene test er den udbredte PCR-test, hvor der podes gennem munden og gives svar inden for 24-48 timer. Den anden er en senere udrullet antigen-hurtigtest, hvor der podes gennem næsen og gives svar inden for cirka 15 minutter. For at undgå ubehag ved podning, er man i gang med at teste brugen af spyt til både PCR og antigenests.

Testtyper for COVID-19

	PCR-test	Antigentest	Antistoftest
Formål	PCR-testen gør det muligt at påvise lave mængder SARS-CoV-2 virus RNA i en prøve.	Antigen-hurtigtesten screener for SARS-CoV-2 virusproteiner (antigener).	En antistoftest påviser tilstedeværelsen af antistoffer mod SARS-CoV-2.
Udførelse	Podning i svælget via munden. Kan være svært at fange virus på grund af ujævn fordeling af virus i slimhinderne.	Podning via næsen. Kan være svært at fange virus på grund af ujævn fordeling af virus i slimhinderne.	Blodprøve taget med en kanyle eller ved et finger-prik. Antistoffer er fordelt ensartet i blodet og derfor uafhængig af mængden af blod.
Svartid	24-48 timer	15 minutter	Hurtig: 15 minutter ELISA: 24-48 timer
Sensitivitet og specificitet *	Høj sensitivitet og høj specificitet, da den kan påvise små mængder SARS-CoV-2 RNA.	God sensitivitet og god specificitet, men lavere end PCR-testen.	Høj sensitivitet og høj specificitet. Det vides dog endnu ikke, hvor længe antistoffer mod SARS-CoV-2 findes i kroppen.
Anvendelse	Anvendes i høj grad, og testkapaciteten er løbende blevet udvidet.	Implementeret senere i forløbet og anvendes som supplement til epidemihåndteringen.	Hurtigtesten er tilgængelig på udvalgte apoteker. ELISA anvendes i bloddonorbanken og til forskning.
Hvilken test skal man vælge?	Anbefales til personer med symptomer og nærkontakt til smittede.	Som målrettet screening til led i genåbningen eller ved behov for hurtig afklaring. Anbefales at følge op med en PCR-test ved positivt resultat.	For afklaring om tidligere smitte og/eller vaccinationsrespons.

*Sensitivitet angiver testens evne til at fange positive prøver. Jo højere sensitivitet, jo færre falsk-negative svar. Specificiteten angiver sikkerheden for at negative svar også er negative. Jo højere specificitet, jo færre falsk-positive svar.

Udover de to tests er det også værd at nævne en tredje test-type, nemlig en antistoftest. En antistoftest kan via en blodprøve påvise, om personer har været inficeret med SARS-CoV-2 og derved også, om de har opbygget naturlig immunitet mod virussen. Antistoftests findes både som en standardtest (kaldet ELISA) med prøvesvar indenfor 24-48 timer og som en hurtigtest med prøvesvar indenfor cirka 15 minutter (se tabel).

Ved PCR- og antigen-test søges der efter SARS-CoV-2 viruskomponenter i kroppen. Dog viser begge tests kun tilstedeværelsen af viruskomponenter, men kan ikke detektere, om virus er levende og smitsom. Det er vigtigt at forstå, at selvom PCR-testen er rigtig god til at finde SARS-CoV-2 viruskomponenter (høj sensitivitet), er den faktisk ikke altid den bedste test til at bedømme, om man bør isoleres. Det skyldes, at PCR-testen finder viruskompo-

nenter flere uger efter, at virus ikke længere smitter. Selvom antigen-testen generelt er mindre sensitiv end PCR-testen har studier vist, at den er mere præcis til at finde personer med aktiv SARS-CoV-2. Når der testes for antistoffer, måler man på kroppens respons mod virusinfektionen. Der testes altså ikke for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2, men i stedet, om man har været inficeret og dannet antistoffer (beskyttelse) mod virussen. Her er det værd at tilføje, at er man vaccineret mod SARS-CoV-2 bør man også teste positiv for antistoffer mod SARS-CoV-2 cirka 10 dage efter vaccination. Test for antistoffer er relevant for at bedømme immunitet. Dog vides det endnu ikke, hvor længe vi beholder vores antistoffer.

Ingen af de nævnte tests (PCR/antigen/antistof) kan give et sikkert svar på levedygtigheden af virussen, og i hvilken grad man smitter. For at undersøge mere præcist, om

virus er aktiv, og hvor meget der er til stede, skal man dyrke den. Det er tidskrævende og kræver specielle laboratorier samt uddannet personale. Ingen tests kan give 100% sikkert svar, men hvis de anvendes og tolkes korrekt, kan de fungere som fine retningslinjer for den enkelte og samfundet.

PCR-test

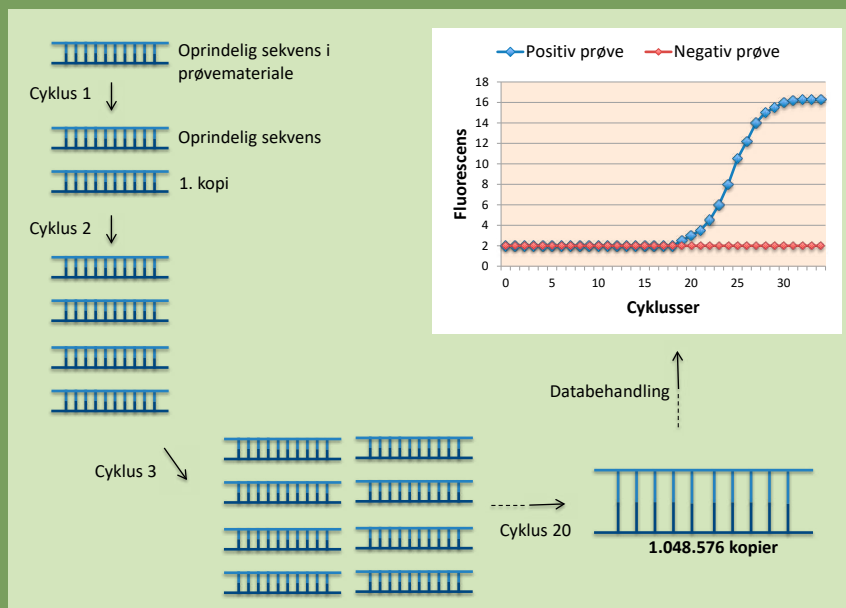
PCR er en forkortelse af Polymerase Chain Reaction. Det er en kædereaktion, der har til formål at kopiere en specifik genetisk sekvens i en prøve, så man får dannet mere af denne sekvens. En sekvens er rækkefølgen af byggesten i arvemassen hos en organisme. Ved PCR kan en prøve med meget lidt genetisk materiale – i dette tilfælde fra virussen SARS-CoV-2 – kopieres gennem cyklusser, således man får millioner af kopier til at lave forsøg på.

En PCR-test for COVID-19 kan

Princippet i en PCR-test

Hovedingredienserne i en PCR-test er:

- Polymerase – et enzym, der hjælper med at bygge nyt DNA.
- Primere, som er små DNA-stykker udvalgt til at flankere den specifikke DNA-sekvens, der skal kopieres, således at det kun er denne sekvens, der kopieres. Derudover fungerer de også som startsignal for polymerasen og fortæller, hvor dannelsen af ny DNA skal starte.
- Template-DNA er det genetiske materiale i en prøve, som man ønsker at undersøge for tilstedeværelsen af en specifik sekvens.
- Nukleotider er de kemiske byggeblokke, der bruges til at skabe den dobbeltstrengede DNA-struktur.



Alle elementer blandes sammen i et testrør og køres gennem et indstillet program på en PCR-maskine.

Når der testes for SARS-CoV-2, anvendes der en udvidet PCR-test kaldet qRT-PCR-test (Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction). Den følger samme grundprincipper som en standard PCR-test, men med et par ekstra trin.

“Reverse Transcription” (RT) er et trin, der tilføjes, fordi der arbejdes med virus-RNA og ikke DNA. Derfor

er det nødvendigt først at omdanne RNA til DNA, førend PCR-reaktionen køres. Enzymet Reverse Transcriptase konverterer viralt RNA til cDNA (complementary DNA) og derefter fungerer dette som template-DNA for reaktionen.

Det kvantitative (q) betyder, at det er muligt at følge, hvor meget DNA der kopieres per cyklus, og hvor meget der var i den oprindelige prøve. Dette gøres ved at måle stigningen af kopieret DNA for hver cyklus via en fluorescensmarkør (se figur).

Til aflæsning bruges Ct-værdier (Cycle Threshold), som angiver det antal cyklusser, der skal køres for at overstige baggrundsstøjen. Lave Ct-værdier (20-30) indikerer, at der er høje mængder af virus til stede. Høje Ct-værdier (40-45) betyder, at der er en lav mængde virus til stede. For SARS-CoV-2 anvendes testen kun kvalitativt indtil videre med et påvist/ikke påvist svar.

En fordel ved SARS-CoV-2 PCR-testen er, at den også kan anvendes til at teste for SARS-CoV-2 varianter.

give positive resultater en dag før, symptomerne starter, men i de fleste tilfælde identificeres sygdommen ikke før tilstedeværelsen af symptomer, da virusmængden er meget lav.

Antallet af cyklusser er sat i den høje ende for de PCR-tests, der anvendes til SARS-CoV-2 (eksempelvis 45 cyklusser), og det kan medføre, at specificiteten falder (hvilket resulterer i falsk-positive resultater). Desuden er det rapporteret, at et positivt PCR-resultat kun vidner om detektion af viralt RNA, men ikke om virussen er levende og smit-

som. Derudover er PCR-resultatet afhængig af, hvor prøven tages, prøvetagningsmetode og udførsel, samt udførsel af selve PCR-metoden, som er afhængig af nogle af de specifikke reagenser, der anvendes (primere), antal cyklusser, temperatur og kontrolprøver (disse parametre kan variere mellem laboratorier).

Antigentest

En svartid på to dage kan være lang tid i form af tabte arbejdstimer og unødigt isolation ved negativt svar, både når man ser det fra et samfundsmæssigt per-

spektiv og fra den enkelte borgers synspunkt. Derfor er der blevet udviklet flere tests, som skal give et hurtigt svar på, om man er inficeret med SARS-CoV-2. Disse tests (ofte refereret til som hurtigtest, kviktest eller lyntest) screener for tilstedeværelsen af udvalgte SARS-CoV-2 antigener, som er specifikke proteiner, der findes på overfladen af virussen.

Prøven tages ved en podning i næsen og podepinden mikses med en væske, så prøven overføres til væsken. Herefter overføres et par dråber til en brønd på en

Antigen-hurtigttest

Der podes i næsen med en pødepind efter antigener fra SARS-CoV-2. Pødepinden overføres herefter til en væske.

Nogle dråber fra prøven overføres til brønden (S) på testkassetten.

I brønden blandes prøven med SARS-CoV-2-antistoffer mærket med en farvemærker.

Antigener fra SARS-CoV-2 bindes til antistofferne og flyder videre gennem kassetten.

I testregionen er SARS-CoV-2-antistoffer bundet til teststriben og binder til komplekserne af antigen-antistof, der kommer forbi.

På testkassetten kan ses to streger, hvis testen er positiv. Den ene streg er en kontrol (C), den anden er, hvis SARS-CoV-2-antigener fra prøven er bundet i testregionen (T)

SARS-CoV-2-antigen
 SARS-CoV-2-antistof mærket med farvemærker
 Antigen-antistof-kompleks
 SARS-CoV-2-antistof

Figureerne er eksempler, da der er variationer mellem kits fra forskellige producenter.

ELISA-antistoftest

Til ELISA anvendes en plade med 96 små brønde i. Hver brønd kan indeholde en prøve.

I hver brønd er bundet SARS-CoV-2 antigener til bunden, og hertil tilsættes blod.

SARS-CoV-2 antistoffer fra blodet binder til SARS-CoV-2 antigenen i brønden.

Til sidst tilsættes sekundære antigener mærket med et enzym, der skaber en farvereaktion via en kemisk proces.

Der måles på farveintensiteten, som vil være kraftig, hvis man har mange antistoffer og svag, hvis man har få. En negativ prøve vil ikke tage farve.

SARS-CoV-2 antigen
 SARS-CoV-2 antistof
 Antistof-antigen-kompleks
 Sekundært antigen mærket med enzym

Figureerne er eksempler, da der er variationer mellem kits fra forskellige producenter.

testkassette, og efter 15 minutter kan svaret aflæses. Hvis der er SARS-CoV-2 antigener tilstede, vil det frembringe en farvet linje i aflæsningsvinduet. Er testen forløbet korrekt, skal der altid fremkomme en sekundær farvet linje som kontrol (se figur).

Der kan være variation i prøvesvar imellem forskellige antigen-tests grundet anvendelse af forskellige kommercielle SARS-CoV-2 antistoffer. Antistofferne binder forskelligt til antigener, så afhængigt af, hvilke antistoffer der anvendes, kan bindingen være

mere eller mindre specifik for SARS-CoV-2, og det kan betyde, at man finder andre lignende virusser. Desuden er det en kvalitativ test med et positivt/negativt svar på tilstedeværelsen af antigener, men ikke et kvantitativt svar på, hvor meget antigen der findes

Kilder:

N. Sethuraman, S. S. Jeremiah, and A. Ryo, "Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 22. American Medical Association, pp. 2249–2251, Jun. 09, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.8259.

SSI, "PCR-test," 2021. <https://covid19.ssi.dk/diagnostik/pcr-test>.

E. Sheikhzadeh, S. Eissa, A. Ismail, and M. Zourab, "Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments," *Talanta*, vol. 220. Elsevier B.V., p. 121392, Dec. 01, 2020, doi: 10.1016/j.talanta.2020.121392.

V. M. Corman et al., "Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR," *Euro-surveillance*, vol. 25, no. 3, p. 2000045, Jan. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

R. Wölfel et al., "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019," *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, May 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

O. Vandenberg, D. Martiny, O. Rochas, A. van Belkum, and Z. Kozlakidis, "Considerations for diagnostic COVID-19 tests," *Nature Reviews Microbiology*, vol. 19, no. 3. Nature Research, pp. 171–183, Mar. 01, 2020, doi: 10.1038/s41579-020-00461-z.

i prøven, eller om virussen er levende og smitsom. Det betyder, at antigen-hurtigtesten generelt er mindre sensitiv, når den sammenlignes direkte med PCR-testen.

Antistoftest

Ved en antistoftest måler man patientens immunrespons mod en sygdomsfremkaldende mikroorganisme ved hjælp af en blodprøve. Når kroppen bliver inficeret, sættes der under normale omstændigheder automatisk gang i immunsystemet, kroppens naturlige forsvar.

Et af de forsvar består af produktion af specifikke antistoffer (IgM og IgG), som genkender antigener på virus. Ved infektion reagerer kroppens immunsystem, og man kan opleve symptomer. Bliver man inficeret med samme virus igen, gendannes antistofferne hurtigt, og man vil oftest have milde eller ingen symptomer. Denne proces udnyttes også ved vaccination. Naturlig infektion og vaccination vil medføre immunitet, som kan

variere over tid. Antistoftesten er altså en vigtig metode til at detektere immunitet i samfundet, og om det er sandsynligt, at folk vil kunne inficeres igen.

En hurtig antistoftest kan produceres på lignende måde, som antigen testen beskrevet ovenfor. I stedet for at søge efter antigener med mærkede antistoffer, søger man efter antistoffer med mærkede antigener. En positiv prøve vil således også fremvise to streger – en som kontrol og en, hvis der er bundet antistoffer i testregionen.

Til at måle antistoffer i blodet anvendes som oftest en såkaldt ELISA-test, som står for Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Til ELISA anvendes plader med 96 små brønde, som derfor kan teste mange prøver ad gangen. I modsætning til antistof-hurtigtesten kan en ELISA måle mængden af antistoffer til stede i blodet og derfor give et kvantitativt svar på, hvor kraftigt et immunrespons, der har været mod SARS-CoV-2

virussen. Hvor kraftig immunresponsen har været vil også give en indikation af, hvor godt man er beskyttet fremover. Høj respons vil som hovedregel betyde bedre beskyttelse.

En antistoftest kan måle, om man har haft infektion (eller er vaccineret), men er ikke et effektivt værktøj for at måle aktiv infektion, da det tager noget tid at danne antistoffer. Afhængig af, hvilke antistoffer der testes for, vil det også påvirke sensitiviteten af testen. Nogle antistoffer krydsreagerer med antigener på andre vira. I dette tilfælde kan det betyde detektion af en anden type coronavirus, der giver almindelig forkølelse.

Antistof-hurtigtesten er forholdsvis nem at udføre, men man modtager kun et kvalitativt svar (positiv/negativt). Ved en ELISA er det ikke alle, der kan foretage testen, da det kræver uddannet personale at tage blodprøven og et klassificeret laboratorie til analysen. ■

Study Mathematical Bioscience

Roskilde University offers a unique integrated master's programme for students with a deep interest in mathematics and biology.

Specialize in mathematical modeling of health and disease developments, ecology, or mathematical methods.

→ **Mathematical Bioscience**

ruc.dk/en/master/programmes



RUC