

Hög andel falskt negativa resultat med snabbtester för Covid-19:

En sammanställning baserad på externkontroller för SARS-CoV-2 antigen från Equalis

Författare:

Mathias Karlsson, MD PhD, VD för Equalis AB

Tobias Alfven, MD PhD, Ordförande Svenska Läkaresällskapet

2021-07-07

I maj 2021 erbjöd Equalis verksamheter, som utför testning med de nya snabbtesterna för SARS-CoV-2 antigen, att kostnadsfritt få ta del av ett kvalitetssäkringsprogram för dessa tester. Syftet var att ge sjukvården ett underlag för internt kvalitetsförbättringsarbete samt att få en nationell överblick över hur väl snabbtesterna fungerar. Implementeringen av snabbtester har gått snabbt och de har använts under vintern och våren i flera delar av Sverige och av många personer, inom både kommun och regional hälso-och sjukvård, med en varierande erfarenhet av patientnära analyser. Studier visar att ett stort antal patienter får fel diagnos med dessa typer av snabbtest om man jämför med PCR (1).

Kvalitetssäkringsprogrammet innebar att Equalis skickade ut ett antal prover till de förhandsanmälda verksamheter som använder sig av snabbtester för att avgöra om patienter och/eller personal har Covid-19 eller inte.

Proverna, de externa kontrollerna, Equalis skickade ut innehöll antingen det ytprotein från viruset som snabbtesterna ska upptäcka (positivt prov) eller en buffert som saknade detta protein (negativt prov). Vilka prover som var positiva respektive negativa var inte känt för deltagande, så kallade blinda prover. Deltagande verksamheter använde sedan sina vanliga snabbtest från hyllan och analyserade externkontrollerna på samma sätt som de skulle gjort med prover från riktiga patienter. Alla analyssteg genomfördes som för en riktig patient förutom steget när provet tas från patientens näsa/svalg.

Equalis skickade ut 434 kit bestående av tre olika prover till deltagarna. Totalt var det 16 län som anmälde minst en enhet vardera. Typer av verksamheter som

anmälde sig var akutmottagningar (64 kit), vårdcentraler (43 kit), sjukhuslaboratorier (14 kit), SÄBO (23 kit), vårdavdelningar i slutenvården (257 kit) samt 33 kit till deltagare som anmälde sig som övrig verksamhet.

Åtta olika typer av test inkluderades vilka var Panbio (Abbott), Flowflex SARS-CoV-2, antigen snabbtest (ACON Laboratories), , Covid-19 Ag Test (Humasis), SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test (InvBio), SARS-CoV-2 Ag Test (LumiraDx), COVID-19 Antigen test (New Gene), SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Roche Diagnostics) och CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test (Siemens Healthineers).

Totalt fick Equalis in resultat från 786 prover av 1302 möjliga vilket ger ett bortfall på 40%.

Av de tre prover som skickades ut till deltagande verksamheter var två positiva och ett negativt (förväntat svar). Av de positiva proven klassades 172 prover fel (33% falskt negativa) vilket, om detta varit prover från riktiga patienter, skulle gjort att 172 av 525 personer med Covid-19 skulle bedömts som friska. Av de förväntat negativa kontrollproven klassades 2% fel, det vill säga att sex friska patienter av 261 provtagna skulle felaktigt fått diagnosen Covid-19. Av de totalt åtta ingående typer av tester var det fyra fabrikat där endast ett fåtal externkontroller testades (6 prover eller färre) och några slutsatser om prestandan av dessa tester kan därmed inte dras. Resultat för övriga fyra typerna av tester visar en variation i andelen riktiga svar (tabell 1)

Rapportgrupp			Prov			Total
			Starkt positivt	Negativt	Positivt	
Lumira DX	svarsvärdering	Felaktigt svar	0	0	0	0
		Rätt svar	22	22	22	66
	Total		22	22	22	66
Abbott Panbio	svarsvärdering	Felaktigt svar	9	4	33	46
		Rätt svar	118	122	93	333
	Total		127	126	126	379
Roche	svarsvärdering	Felaktigt svar	1	0	2	3
		Rätt svar	8	9	7	24
	Total		9	9	9	27
Humasis	svarsvärdering	Felaktigt svar	53	2	74	129
		Rätt svar	47	97	25	169
	Total		100	99	99	298
Total	svarsvärdering	Felaktigt svar	63	6	109	179
		Rätt svar	195	250	147	592
	Total		258	256	256	770

Tabell 1. Antal riktiga och felaktiga svar på tre utskickade externkontroller för SARS-CoV-2 antigen uppdelat på typ av test som användes för att analysera proverna.

Uppdelat på verksamheter så klassades alla prover rätt på sjukhuslaboratorierna (30 av 30 prover). Även vårdcentralerna visade ett relativt lågt antal falskt negativa svar (9%) medan vårdavdelningar på sjukhus stack ut med 48% felaktiga svar.

Resterande verksamheter (akutmottagningar, SÄBO samt de som anmält sig som övrig verksamhet) låg mellan 17-25% falskt negativa svar nationellt sett. De sex falskt positiva svaren var fördelade på akutmottagningar, vårdcentraler, vårdavdelningar och övrig verksamhet.

Även uppdelat på verksamhetsnivå så sågs en skillnad mellan olika typer av snabbtester. På de akutmottagningarna där Humasis test användes bedömdes 46% falskt negativa jämfört med testet från Abbott som uppvisade 6% falsk negativa. Liknande skillnader sågs på vårdavdelningarna där 16% av Abbotts test gav falskt negativa resultat jämfört med 43% av Humasis testet. Tolv prover analyserades med Humasis och Abbotts tester på sjukhuslaboratorier, vilka samtliga rapporterade tillbaka rätt svar. I de fallen tillräckligt med data fanns för att jämföra andelen felklassificeringar mellan olika produktionsloter gjordes detta med N-1 Chi Square test. Någon signifikant skillnad mellan olika loter kunde inte upptäckas.

Provmaterialet som användes var ett rekombinant protein som kan vara mer eller mindre lämpligt för olika typer av test. Därför sattes koncentrationen i de positiva proverna relativt högt i detta utskick. Stabilitetstester har även utförts på Equalis laboratorium för att säkerställa att de positiva materialerna fortfarande ger ett positivt utslag under hela analysperioden. Någon signifikant skillnad i antal felbedömningar hos de som analyserade proverna i början av analysperioden jämfört med de som gjordes dag sju sågs inte.

Angående resultaten för testet Humasis bör man ta med sig att det testet används till stor del på akutmottagningar och vårdavdelningar. Dessa två verksamheter visar generellt en större andel felsvar även i andra delar av Sverige. Detta gör jämförelser med övriga test, som även används inom ex. primärvård och på SÄBO, svår på övergripande nivå. Humasis används dessutom bara i ett län vilket gör att eventuella systematiska problem runt handhavande och hur användarna tolkar resultaten får stor inverkan på andelen inrapporterade fel svar. Exempelvis ses bland svaren att när flera kontrollkit har skickats till en och samma verksamhet så felbedöms samtliga positiva kontroller vilket kan tala för någon form av systematiskt handhavandeproblem. Även om de var få så bedömdes samtliga tester (inklusive Humasis) rätt både på våra sjukhuslaboratorier och i Equalis egna stabilitetsstudier där testerna utförs under kontorstid i bra belysning. Det är av vikt att rutiner, instruktioner och upplärning av personal är anpassad till typ av verksamhet och tidigare erfarenheter av patientnära diagnostik.

Sammanfattningsvis visar resultaten från denna kostnadsfria kvalitetssäkringsomgång med externa kontroller för snabbtest för SARS-CoV-2 antigen att en stor andel av proverna ger fel svar. Skillnader mellan verksamheter och typer av test ses. Då de olika länen i flera fall använder sig av olika typer av tester är det svårt att uttala sig hur stor del av skillnaderna i prestanda som beror på hur man hanterar testerna ute i verksamheten (handhavande och tolkning av resultaten) och vad som beror på själva testet (analytiskt fel). Troligtvis är det en kombination som stärks av att samtliga prover som analyserades på sjukhuslaboratorier bedömdes rätt. I en stressig miljö på akutmottagning och vårdavdelning ses en större andel felbedömningar. Abbotts test används dock inom flera verksamheter och län vilket möjliggör viss jämförelse. Där ses en stor variation

vilket talar för att handhavande av testerna ute i verksamheterna också påverkar andelen felaktiga svar. Intressant är att testet från LumiraDx hade 100%. Denna metod skiljer sig på så vis att den även har en avläsare som avgör om SARS-CoV-antigenet påvisas eller ej. Övriga snabbtest måste bedömas med ögat.

Ett snabbtest för SARS-CoV-2 antigen är bara en av flera olika patientnära metoder som används många miljoner gånger per år i vår sjukvård. De patientnära analyserna har en stor plats i sjukvården och kommer få ännu större betydelse när Sverige mer och mer ska bedriva en "Nära vård". Förhoppningen är att beslutsfattare i våra regioner lägger ännu mer resurser på kvalitetetsarbete; att man bedriver en diagnostik som i vissa fall, enligt resultaten som redovisas ovan, har samma träffsäkerhet som att singla slant kan knappast vara bra för vare sig patienter, personal eller ekonomi.

Externa kontroller är ett beprövat tillvägagångssätt att upptäcka skillnader och ojämlikheter i våra diagnostiska metoder och är huvudverksamheten för Uppsalaföretaget Equalis. Equalis är ett icke vinstdrivande bolag som ägs av Sveriges kommuner och regioner, Svenska Läkaresällskapet och Institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap. Equalis har 30 års erfarenhet av externa kontrollprogram och en lokal förankring med över 140 externa experter som vid sidan av sina uppdrag inom hälso-och sjukvården även bidrar med sin expertis inom Equalis.

Extern kvalitetssäkring är ett effektivt sätt att upptäcka bristande kvalitet och ju fler som deltar, desto bättre underlag får deltagarna för att kunna identifiera felkällor och hur man bör bedriva förbättringsarbetet. Externkontroller är ett viktigt verktyg i det kvalitetsarbete som bedrivs från våra sjukhuslaboratorier där man varje dag tänker i kvalitetstermer. Tillsammans med systerorganisationer i Norge och Danmark utför Equalis även oberoende SKUP-utvärderingar av patientnära tester. Av de SARS Cov-2 antigenester som aktualiseras i den här rapporten finns en färdig utvärdering för Lumira Dx (www.skup.org). SKUP-utvärderingar görs med autentiska patientprov av tilltänkta slutanvändare och resultaten jämförs med PCR-test.

Att även fortsättningsvis göra regelbundna utskick av externkontrollprov för SARS-CoV-2 antigenester, fyller en viktig funktion, nämligen att över tid kontrollera att

metodernas prestanda inte förändras samt att uppmärksamma behov av utbildning och bättre rutiner i verksamheter som brister i handhavande och tolkning av resultat. En annan viktig uppgift för Equalis framöver är att samtala med regionerna om nyttan med extern kvalitetsäkring men även att påvisa de effekter på patientsäkerhet och ekonomi en bristande kvalitet leder till. Vidare behöver vi hitta ett språk som kan förstås även utanför sjukhuslaboratorier och på så vis få med oss beslutsfattare ute i regioner och kommuner på en gemensam kvalitetsresa.

Referenser:

1. Dinnes J, Deeks JJ, et.al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3.

För ytterligare information kontakta:

Mathias Karlsson, MD PhD, VD Equalis AB

Box 977, 751 09 Uppsala

Phone +46 72 250 74 42

www.equalis.se