

Kommentarer til

"A nationwide analytical and clinical evaluation of 46 rapid antigen tests for SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR"

Schneider UF et al. Journal of Clinical Virology 2022, indsendt til publicering

10. marts 2022 - Preben Joffe, Lægelig direktør Medkoncept A/S, speciallæge i intern medicin & nefrologi

- Forhenværende uddannelses- og forskningsansvarlig overlæge

- Referee for:

- Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation
- Journal of Hepatology
- Peritoneal Dialysis International
- Nephrology, Dialysis and Transplantation
- Nephron
- Hemodialysis International
- Acta Radiologica
- Ugeskrift for Læger
- Lægemiddelkataloget

Hovedkonklusioner:

1. Manuskriptets udsagn om at, "*The data reported in this study cannot be used to predict the sensitivity of a certain RAT in a specific clinical setting*" er et væsentligt fund.
2. 17 af de undersøgte antigenest havde statistisk signifikant højere klinisk sensitivitet end resten af de undersøgte tests, men da man ikke fandt signifikante forskelle blandt disse 17 tests sensitivitet, kan testenenes kvalitet ikke rangstilles.
3. Studiet afslører PCR-metodikkens svaghed, da 6,9% af studiets oprindelige PCR positive individer indenfor de efterfølgende 72 timer viste sig at være negative vurderet med samme metode. Dette aspekt undlader manuskriptet at omtale omend det viser, at PCR-teknik ikke slår studiets 17 bedst performende antigenests når individer skal vurderes kliniske mhp. COVID-19.
4. Førsteforfatterens udtalelser til danske medie med udmeldinger om de undersøgte antigenests ringe sensitivitet igennem måneder og før disse har gennemgået bedømmelse ved fagfæller eller er accepteret til publikation - endsige publiceret er lægefagligt uacceptabelt - f.eks. udtalelse til TV2 Lorry 24.december 2021: "*Jeg mener generelt ikke, man kan stole på hjemmetests, fordi det giver en falsk tryghed. Den falske tryghed består i, at når du får et negativt svar, så tror du på, du rent faktisk er negativ.*"
<https://www.tv2lorry.dk/lorryland/mikrobiolog-og-laege-hjemmetests-kraever-selvpineri-og-ingen-kontrollerer-det>
5. Manuskriptets evaluering af antigenests performance er således et partsindlæg mod brugen af disse og ikke et veldokumenteret og stringent lægefagligt studie, hvilket førsteforfatterens pressemeddelelse med ordene "*De tests, som bør anvendes, hvis man ønsker at anvende antigenest...*" bevidner. <https://www.hvidovrehospital.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/nyheder-fra-hvidovre-hospital/Sider/Antigentests-svinger-voldsomt-i-kvalitet.aspx>).

Delkonklusioner:

1. Nærværende faglige kritikpunkter er at opfatte som et videnskabeligt review og tilgået studiets hovedforfatter før fristen for kommentering udløb. Dette afstedkom ingen reaktion eller ændringer, men er håndteret i supplement delen med ordene: "*Companies were given ten days prior to publication to comment on results and relevant comments are reported in Supplementary data*".

2. Studiets svagheder gør, at der ikke kan udledes stringente delkonklusioner udover hvad førsteforfatteren angiver i egen pressemeddelelse: *"De tests, som bør anvendes, hvis man ønsker at anvende antigen test, skal findes blandt de bedste 17 test i vores studie, mens man ikke bør anvende de resterende 29 tests"*
<https://www.hvidovrehospital.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/nyheder-fra-hvidovre-hospital/Sider/Antigentests-svinger-voldsomt-i-kvalitet.aspx>
3. Studiets design formår ikke at demonstrere det ønskede, da alle tests ikke er evalueret med materiale fra de podesteder de er registreret til. Man har i stedet testet podernes evne til at pøde fra forskellige anatomiske steder, podernes evne til at håndtere de 46 tests samt at disse parametre varierer og er betydende for antigen tests kliniske sensitivitet.
Dette reflekteres i manuskriptet med ordene *"A more general concern regarding the comparison of retrospective and prospective results is that the sampling step, release of material and lysis material from the swab in the lysis buffer are removed from the comparison in retrospective studies, which may lead to underperformance of clinically optimized RAT in analytical studies"*.
4. Studiet er udført da alpha varianten var dominerende. Derfor er studiet forældet da aktuelle varianter af SARS-CoV2 har anden klinisk manifestation og primært er lokaliseret til øvre luftveje.
5. Studiet forklarer ikke hvorfor eller hvordan pooling af klinisk sensitiv data er foretaget og dermed hvordan figur 3 på side 23 er fremkommet. Det er denne figur 3 studiets førsteforfatter tager kommunikativt udgangspunkt i når undersøgte tests rangeres mod studiets egne resultater, hvorfor det er afgørende at forstå figurens ophav. Særligt savnes argumentation for anvendte Cq værdiintervaller, og hvorfor bedømmelsen af antigen tests anvendelighed ikke koncentrerer omkring at have Cq værdier, hvor antigen testen især findes praktisk anvendelig.
6. Studiets retrospektive del bygger uforklareligt kun på 73,9% af tests, som indgår i studiet uden dette er kommenteret. Manuskriptets titel *"A nationwide analytical and clinical evaluation of 46 rapid antigen tests for SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR"* er således misvisende.
7. Protokollen er ændret undervejs uden at testenes fabrikant eller importør er blevet informeret i overensstemmelse med protokollens ordly herom. Ydermere inkluderes undervejs en ikke-antigen test (Qlife's Ego) uden dette er oplyst.
8. Ego's retrospektive fundne sensitivitet på 100% er det eneste førsteforfatteren fremhæver om denne maskine overfor medierne selvom andre antigen tests opnår samme værdi og selvom man i studiets prospektive del finder at Ego har en meget lav sensitivitet (=32%). Denne type information er bemærkelsesværdig og skaber undren omkring bagvæggrundene for fremhævelsen af netop denne test.
9. Forfatterne bemærker at *"we saw similarities between analytical sensitivity and clinical sensitivity on SARS-CoV-2 positive individuals, but several tests performed differently between the retrospective and prospective part of study"* uden dette kommenteres eller analyseres yderligere. Alligevel konkluderes det, at *"The primary strength of this study is that we can identify RAT that perform significantly better than other RAT included in the study, as we report analytical as well as clinical performance data for a large number of commercially available RAT and compare the RAT performance to the same RT-qPCR"*

test on the same samples” hvilket er i modstrid med at *“The data reported in this study cannot be used to predict the sensitivity of a certain RAT in a specific clinical setting”*. Disse udsagn indikerer, at studiets resultater ikke anvendes stringent.

10. Modsat anden forskning fandt man, at testning på materiale fra næsen er mest validt ift. fra svælg og svælgets bagvæg selvom man testede alpha-varianten og uden dette væsentlige forhold omtales af forfatterne.
11. Resultaterne fra spyt og udåndningsluften er ikke analyseret i manuskriptet uden grunden hertil fremgår og er ikke i tråd med lægevidenskabelig bearbejdelse af forskningsresultater.
12. Forfatterne angiver at *“It has previously been shown that different SARS-CoV-2 variants may influence the analytical sensitivity of different RAT, which may translate to differences in clinical sensitivity of RAT if other SARS-CoV-2 variants are predominant”*. Dette er i modstrid med data fra dansk institution - <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/diagnostik/afprvning-af-sars-cov-2-antigentests-for-pvisning-af-varianter.pdf?la=da> - og indikerer at manuskriptets førsteforfatter enten ikke kender til relevant evidens, mangler klinisk indsigt eller ønsker at miskreditere antigenests ift. PCR teknologier selvom man må kræve, at mikrobiologer er bekendt med, at omtalte varianter sidder på virus overflade og ikke i det intracellulære N-protein.
13. Forfatterne konkluderer, at *“The data reported... cannot be used to predict the sensitivity of a certain RAT in a specific clinical setting”*. Alligevel konkludere man at *“The results reported in this study may guide decision makers prior to purchase of RAT for population screening”*. Disse postuler er politisering uden videnskabeligt belæg og forstærket af, at studiets seniorforsker i sin pressemeddelelse meddeler, at *“Vores studie viser, at PCR-testen er den korrekte måde at teste på individplan. Antigenesten bør kun være et supplement”* - <https://www.hvidovrehospital.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/nyheder-fra-hvidovre-hospital/Sider/Antigentests-svinger-voldsomt-i-kvalitet.aspx>

Studiets udgangspunkter

- Studiet blev designet i 2020 mhp. at evaluere antigenests af typen lateral flow tests til SARS-CoV2, hvor fabrikanter, distributører eller importør ønskede at deltage efter at indbetaling af et entrance fee på DKK 150.000,- samt frit levere 700 stk. af egen type antigenests.
- Studiet er i 2021 ændret til at inkludere *“less invasive testing”* i form af apparaturet egoo.health fra Qlife samt ved at antallet af frit leverede antigenest blev hævet til 1000 stk.
- Studiet fremgår ikke af listen over *“Videnskabsetisk godkendte sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter pr. 5. marts 2020 – 16 december 2021 vedrørende COVID-19”* pr. 17. februar 2022 (<https://www.nvk.dk> under afsnittet *“GODKENDTE COVID-19 KLINISKE FORSØG I DANMARK”*) eller via https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf

Studiedesign

Retrospektive analytiske del:

- Lagret og overskydende materiale fra 210 tidligere positive og 100 negative SARS-CoV-2 prøver i et volumen på 250 µL og opbevaret ved -80C i UTM indtil indgang studiet.

- Prøvernes totalvolumen blev afrimet og 200 µL af disse blev testes i henhold til producentens anvisning, hvilket blev udført af laboratorieuddannet personale.
- Alle prøver blev sendt til DTU til RT-PCR efter optøning for at verificere prøvens Cq værdi.

Kommentarer:

1. Hvilke(t) podsted(er) de 210 + 100 (310) optøede prøver stammer fra (svælg? (oropharynx), svælgets bagvæg? (nasopharynx), næsens ydre del? (ala nasi anterior), spyt? eller udåndingsluften?) er angives ikke eller om der er tale om blanding af prøver fra disse 5 anatomiske lokaliteter.
2. Angående enkelte test vides, at opbevaring i UTM kan give falske efterfølgende testresultater pga. matrixeffekt.

Prospektive kliniske del:

- 200 individer skulle testes for SARS-CoV-2 med RT-PCR og antigen test. Hvis et positivt RT-PCR-resultat forelå, inviteredes man inden for 24 timer samme person til at deltage i undersøgelsens prospektive del.
- SARS-CoV-2-positive individer skulle således gentestet indtil 200 RT-PCR-positive individer og 200 RT-PCR-negative individer havde gennemført dette.
- Testning udførtes med 3 orofaryngeale podninger ad gangen i en "træpunktspodnings-procedure". Disse 3 podninger blev holdt sammen via opsamling af materiale fra begge mandler og bagerst i oropharynx.
- Yderligere næsepodninger, spytp prøver eller udåndingsprøver blev indsamlet til yderligere antigen- og RT-PCR-testninger i et set-up, som ubeskredet.
- De 200 individer skulle testes lokalt med RT-PCR og deres prøvers restvolumen blev opbevaret i en NEST-buffer og sendt til DTU's testcenter for at alle blev testet med samme RT-PCR.
- Spytpodninger blev når dette fandtes relevant ligeledes sendt til DTU's testcenter for RT-PCR.
- Yderligere orofaryngeale podninger, nasale podninger, spytopsamling og åndedrætstest blev brugt til antigen test i henhold til producentens instruktioner lokalt på testcenteret.
- Positive patienter blev søgt gentestet via "hjemme/bed-side" procedure med en ikke angiven række antigen test, og én orofaryngeal podning blev sendt til DTU's testcenter for RT-PCR bestemmelse sammen med prøver fra andre anatomiske teststeder, når det efter ikke angivne kriterier blev fundet relevant.
- DTU's testcenter testede derudover for to dele i N-genet af SARS-CoV-2 og for RP-genet mhp. "proceskontrol" og bekræftelse af tilstedeværelsen af humant DNA i prøven.

Kommentarer:

1. Historiske retrospektive testninger sammen med prospektivt data opfattes som uhensigtsmæssigt metodologisk i lægevidenskabelig forskning
<https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/overblik-over-studiedesigns.pdf>
2. Metoden med podning med 3 bundtet podedinde er i konflikt med testenes brugsanvisning (IFU), registrering og må medfører større fysisk ubehag.
 - Ydermere reducerer man kontaktoverfladen per podedinde betydeligt resulterende i, at opsamlet sekret kan forventes ikke at have være tilstrækkelig.
 - Derudover må kvaliteten af det opsamlede materiale anses for at være utilstrækkelig, da korrekt opsamling besværliggøres af at 3 podedinde på én gang skulle berøre mandler samt bagerste del af svælget idet dette normalt vil medføre sammenlukning af mundhulen pga. opkastningsrefleksen.
 - Dermed har man højst sandsynligt kun fået spyt fra tungen på de 3 podedinde, hvilket har forvrænget alle disse resultater.

3. Data for udåndingsprøverne er ikke med i manuskriptudkastet uden dette er forklaret og strider mod forsøgsprotokollens inkluderinger.
4. Det fremgår at *"spytpodninger blev når dette fandtes relevant... sendt til DTU's testcenter for RT-PCR"*. Det rejser spørgsmålet om hvad "relevant" omhandler og kan være årsag til væsentlig fejlkilde i studiet.
5. Det fremgår at positive testresultater blev søgt genfundet ved "hjemme/bed-side" procedure. Imidlertid er der eklatant forskel på gentestning ved selvtestning eller ved oplært professionel poder.
6. Omtalte procedure for positive tests blev vurderet *"ved en ikke angiven række antigenest"* hvilket virker obskurt og kan give ophav til bias.
7. Man beskriver at positive orofaryngeale podninger blev sendt til DTU's testcenter sammen med prøver fra andre anatomiske teststeder når det efter ikke angivne kriterier blev fundet relevant. Også her fremstår uveldefinerede selektionskriterier i undersøgelsens design, hvilket kan være ophav til fejlagtige resultater.
8. Det fremgår at *"orofaryngeale podninger, nasale podninger, spytopsamlng og åndedrætstest blev brugt til antigenest i henhold til producentens instruktioner"*. Alligevel blev flere tests undersøgt med orofaryngealt materiale selvom dette er imod producentens IFU og registrering.
9. Forfatterne beskriver, at *"The prospective study included a higher number of different RAT compared to the retrospective study, as several manufacturers provided identical RAT to be used on several anatomical sampling sites"*. På trods heraf indgår denne selektive proces ikke i forfatterens egne analyse af studiets svagheder debatteres ikke i manuskriptafsnittet *"Discussion"*.
10. Fejl i Tabel 1? F.eks. indeholder tabellen to sensitivitetsniveauer for LumiraDX fra samme podested (0,92% og 0,93%), Quidel er kun angivet i y-aksen, men Acon mangler i samme. Hvad prikkerne i enkelte felter i tabellen betyder er uoplyst og samlet fremstår den centrale Tabel 1 ringe beskrevet.

Er Schneider UF et al.'s studie verdens største af antigenest ift. SARS-CoV2?

- Manuskriptets førsteforfatter Uffe Vest Schneider har talrige gange i medier siden 2020 hævdet, at det danske nationale studie er verdens største studie af sin art.
- Imidlertid findes der peer-reviewed, internationale publicerede studier omhandlende samme som til forskel fra det danske er publiceret og ikke blot tilgængelig i udkast.
- Således er et tysk studie udgående fra to af verdens højst estimerede mikrobiologiske institutter omfattende 122 antigenests publiceret: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.44.2100441> og dermed inkluderer dette studie 62% flere tests end det danske. Derudover omfatter det tyske studie ikke 9 PCR-centre uden blindet kontrol mht. analyseresultater og at fremhæve studiet ved Schneider UV et al. som unik forskning er således uden hold i virkeligheden.

Er studiets resultater kliniske relevante?

- Der savnes i studiet en kobling mellem kliniske resultater og relevant international litteratur.
- Derfor er dette danske "metodekonfuse", ikke-fagfællebedømte og ikke-accepterede manuskript ikke ønskeligt som værende den "sandhed", som kommer til at diktere dansk bedømmelse af antigenests samt skaber politisk misforståelse i forbindelse med fremtidig nationale testindkøb. Rigeligt er, at dette studie total har umuliggjort to tidligere udbud om antigenests ved Region Midtjylland ovenikøbet på forskningsforfejlede kriterier.
- Der findes i manuskriptet ingen klinisk data for de undersøgte personer såsom middelalder udover at alle var >18 år, kønsfordeling, +/-symptomer på COVID-19, nedsat immunforsvar pga. sygdomme som kræft eller immunhæmmende medicin, kemoterapi eller strålebehandling, hvem der sagde fra til testning nr. 2, de inkluderedes vaccinationsstatus, tidligere PCR-verificeret COVID-19, kvantitativt kapillær-IgG mod SARS-CoV2 m.v. Derfor

er det misvisende at betegne poolede data fra studiets prospektive del som udtryk for en klinisk sensitivitet af en given antigen test

Blev studiets protokol fuldt?

- Protokollen oplyser, at *“Protocol modification will be registered, and protocol updates will be shared with the trial registry, antigen test providers and the writing group by the steering group”*. Dette er ikke forekommet selvom protokollen har gennemgået talrige ændringer i perioden fra oktober 2020 til januar 2022 verificeret ved at en version bære nomenklaturen v2.3. Ydermere har deltagende testleverandører rykket opdaterede protokoller uden held.
- Protokollen oplyser, at prøverne *“will be collected by staff members from the test centers, hospital staff and the outpatient testing team”*. Dette harmonerer ikke med manuskriptets oplysninger om, at man også inkluderede selvtestning.
- Om det opsamlede materiales volume fra podning i oropharynx, nasopharynx, ala nasi anterior og spyt blev volumenestimeret analogt med retrospektive prøver er uafklaret og hvorfor der er markant forskel i studiets to dele uden dette er kommenteret undrer da et sekrets volumen influerer på dets indhold af virus.

Er anvendte PCR standardiseret og akkrediteret ift. f.eks. WHO's goldne standard?

- Studiets reference for antigen testenes sensitivitet er den anvendte PCR-teknik. Denne PCR-teknik blev i studieperioden udført på 9 forskellige PCR-laboratorier, hvilket øger chancen for varierende resultater med 900%.
- Studiet beskriver ikke om PCR-laboratorier for at undgå varians i analyseresultaterne udførte regelmæssige blindet kontrolmålinger af positive og negative SARS-CoV2 prøver fra svælg, svælgets bagvæg, næsens ydre del, spyt og udåndingsluften.
- Samtidig fremgår det af forsøgsprotokollen, at *“all retrospectively testing of samples by antigen tests and limit-of-detection is conducted in collaboration between DCM Hvidovre and Rigshospitalet”*. Alligevel fremgår *“limit-of-detection”* ikke af manuskriptet.

Hvorfor er en SIBA-rt-PCR inkluderet i et antigenstudie?

- Grunden til at Ego er inkluderet i studiet er uvist da denne har en analysetid på 30 minutter, kun kan analysere én prøve ad gangen, koster >50.000,- per maskine, ifølge producentens egen hjemmeside ikke er færdigudviklet samt kræver opkobling til computer.
- I f.t. forsøgsprotokollen undrer det, at denne ændres for at én producent af en PCR-ligende test fik mulighed for til deltagelse i et studie om antigen tests.
- Studiet viser, at Ego's kliniske sensitivitet kun er 32% samt har den laveste specificitet ud af 46 tests (=93%). I stedet for at forholde sig kritisk/analytisk til dette angiver manuskriptet at *“Surprisingly, the Qlife SIBA-rt-PCR performed with an unexpected low sensitivity and specificity in the prospective part of the study. This may be due to the small sample volume being used for the test.* Dette er direkte i modstrid med at Ego blev testet med 447 prøver fra næsen selvom andre tests kun er testet med 366 podninger fra samme lokalisation (=18,1 procent forskel).
- Det undrer, at studies forfattere har brugt for at årsagsforklare dårlige resultater for netop denne non-antigen test når det undlades for andre tests med tilsvarende performance. Førsteforfatterens argumenterer for at *“small sample volume”* selvom netop Ego er testet med flere tests en medianen for andres vedkommende. Forfatterenes argumentet her har således ikke afsæt i sandheden.
- Forfatterne beskriver at *“results were reported by the automated Ego instrument result-algorithm, which is still under development and previous evaluations of the Qlife SIBA-rt-PCR have been conducted by visual inspection of results instead of the automated result determination”* og samlet undrer det, at et ufærdigt, non-antigen test baseret maskine med store begrænsninger praktisk og økonomisk har fået forfatterens særlige årvågenhed.

Hvorfor variere antallet af prøver testene blev teste med i modstrid med protokollen?

- Forsøgsprotokollen beskriver at *“200 consecutive individuals have been tested for SARS-CoV-2 by PCR and antigen test. SARS-CoV-2 positive individuals are retested until 200 PCR positive individuals and 200 PCR negative individuals have been included for each antigen test”*. Alligevel varierer prøveantallet for de inkluderede tests mellem 366-469 og er således ikke i overensstemmelse med forsøgsprotokollen.
- Protokollen beskriver at *“... all antigen tests are tested with stored excess material with 20 samples with a Cq<25 and 30 samples with Cq 25 to 30 and 50 samples with Cq>30”*. Dette antal prøver genfindes ikke i manuskriptet og dermed er forsøget ændret undervejs imod lægevidenskabelige forskningsregler.

Hvorfor er cut-off værdi for Cq ændret undervejs?

- Protokollen angiver 3 intervaller for Cq værdier. Imidlertid indikerer manuskriptet, at man har anvendt Cq=40, som cut-off. Denne ændring viser, at forsøgsprotokollen ikke er overholdt.
- Den danske isolationspolitik for COVID-19 blev ændret i januar 2022. Dette var baseret på, at lav viral belastning synes uden klinisk relevans. Dette aspekt diskuteres ikke i manuskriptet samtidig med at en cut-off værdi på Cq=40 er irrelevant. Derfor synes manuskriptet statement *“The data reported in this study cannot be used to predict the sensitivity of a certain RAT in a specific clinical setting”* at have stor relevant og man være studiet hovedkonklusion.
- Manuskriptes oplysningen at *“The overall mean sensitivity for the tests was 26%, which reflects that RAT detected almost none of the samples with Cq>35 by RT-qPCR”* burde holdes sammen med det faktum at Cq>35 ofte medføre positiv PCR-test efter COVID-19 i mange uger uden klinisk relevans.

Har studiet en styrke, som viser dets svaghed?

- Studiet primære styrke ligger i en uventet ”intern kontrol” idet de tests, som Roche og Copenhagen Contractors har tilmeldt, er identisk og produceres af SD-Biosensor - et aspekt forfatterne ikke kommenterer. Dette betyder imidlertid, at studiet har en unik chance for at evaluere om dets design og udførelse er powered til at opnå studiets mål samt om disse er overholdt.
- Studiets prospektive del viser således, at tests Roches må have indleveret blev testet på 403 nasal prøver, hvilket viser en test-sensitivitet på 84%. Imidlertid viste samme test fra Copenhagen Contractors og udført på 440 nasale prøver ensensitivitet på 92%. Denne forskel er signifikant når førsteforfatteren samtidigt i medier har udtalt, at tests med sensitivitet under 90% ikke kan anbefales og det kan kun undre, at denne forskel i sensitivitet fremkommer på samme test og bør henlede opmærksomheden på, om selve testproceduren var standardiseret, kontrolleret og om studiets resultater har validitet.
- Når man ser på samme tests performance udsat for 441 orofaryngeale prøver viser dette en sensitivitet på kun 68%. Dette skal sættes i relief med, at den dominerende alpha varianten under studiet var langt højere repræsenteret i oropharynx. Dermed godtgøres et af studiet store savheder og viser, at studiet kun viser podernes inhomogenitet som en bestemmende faktor og intet om en antigenests performance per se.

Har testerens formåen relevans?

- Dersom et individ skal foretage selv- eller hjemmetest er det klinisk relevant om testens sensitivitet influeres af podestedet. Derfor er det en svagheder, at hjemmetestning er udført på et ikke angivet antal prøver og kun omtalt med ordene *“Participants were requested to photo-document the test result and forward the picture together with their interpretation of the result to the test-coordinator, who registered the result”* idet podning fra næsen er langt lettere at gennemføre end fra svælget eller dets bagvæg.

- Dette rejser spørgsmålet om hvorfor selvtestning, som ikke var protokolleret, alligevel blev anvendt.

Er det videnskabeligt at sammenblende Cq-værdier mhp. en klinisk sensitivitet?

- Studiet giver ingen svar på hvorfor man valgte at poole resultaterne fra 3 Cq intervaller (high, moderate og weak) eller hvordan dette er foretaget. Derfor fremstår den samlede sensitivitets "rangering" både uforståelig i f.t. anvendelighed og validitet. Tilsvarende internationale studier har fravalgt denne tilgang til databearbejdelse og har netop betonet vigtigheden af at anskue grupper med Cq-værdier, således man kan identificere den test der performer bedst til det formål man måtte ønske at bruge testen til.
- Derfor er det mindre relevant om en test performer godt ved Cq gruppen "weaker", hvis testen anvendes til screening mhp. at minimere smittespredning, da man hos denne gruppe har væsentlig lavere smitsomhed end for andre Cq intervaller vedkommende.

Hvilken sensitivitet må man forlange af en antigen test?

- Studiets førsteforfatter har 16. februar 2022 kommunikeret til medier, at han kun anbefaler indkøb af tests med sensitivitet >90%. Denne grænse er ikke protokolleret og opfattes som en arbitrær, subjektiv grænse fastsat af hovedforfatteren. F.eks. udtales til DR: *"De ni test vil vi gerne anbefale. Det er dem, det vil give mest mening at bruge"*
<https://www.dr.dk/nyheder/indland/kaempe-forskel-paa-kvalitet-af-hurtigttest-den-ringeste-fanger-kun-25-procent-af>
- Imidlertid er sensitivitetegrænser vurderet af WHO, EU-kommisionen samt ECDC. De rekommanderer, at sensitivitetssætninger for antigen tests sættes i forhold til tidspunktet efter smitte med COVID-19, PCR-værdier for Cq / Ct og sygdoms prævalens.
- Nærværende studie giver en gruppeinddeling på bedst performende tests ift. klinisk sensitivitet, og i pressemeddelelsen vedrørende studiet hævder førsteforfatteren, at *"De tests, som bør anvendes, hvis man ønsker at anvende antigen test, skal findes blandt de bedste 17 test i vores studie, mens man ikke bør anvende de resterende 29 tests"*.
- Samlet fremstår grænsen på 90% sensitivitet således hverken i tråd med selve studiet eller anden evidens, hvorfor der opfordres til man gentænker denne anbefaling således, at der er overensstemmelse mellem studiets resultater og den kommunikation forfatterne afgiver.
- Afledt heraf er sætningen *"The sensitivity of the Acon Flowflex RAT did not differ significantly from 16 of the other RAT from 14 manufacturers, when multiple testing was taken into account"* vigtigt sammen med at manuskriptet siger, at *"Three out of the four included self test were among the 17 most sensitive tests in the study"*.
- Alligevel udtaler førsteforfatteren i DR Aftenshowet 16. februar 2022: *"Jeg stoler ikke på resultatet af antigen tests"* og *"Jeg synes vi skal stoppe med at bruge antigen tests"*.
<https://www.dr.dk/drtv/se/aftenshowet-frank-hvam-og-simon-kvamm-vil-goere-badminton-great-again-299934>

Overrasker resultaterne for de inkluderede tests specificitet?

- Studiet viser, at undersøgte tests har en klinisk specificitet på 97-100%.
- Dette er modsat hvad flere sundhedsfaglige personer gennem pandemien har fremført, idet de har hævdet, at antigen tests lave specificitet er en vigtig årsag til falsk positive testresultater. Dette synes ikke længere at være et relevant argument.
- Bemærkelsesværdigt viser studiets dårligst performende test mht. specificitet at være Ego selvom denne er baseret på PCR-lignende teknologi.
- Hvorfor resultater for testenes specificitet er fravalgt i al mediekommunikationen er besynderligt set i f.t. tidligere meget negative omtale af antigen tests omkring netop dette.

Seniorforfatterens åbenlyse udgangspunkt:

- I SSI's notat kaldet "Opfølgning på 1. møde i Ekspertgruppe vedr. faglige anbefalinger for anvendelse af SARS-CoV-2 tests" og publiceret mere end et år før data fra det nationale studie blev omtalt i pressen, fremgår det, at seniorforfatteren på det nationale studie (Gorm Lisby) mener, at "årtiers erfaring med antigen hurtigtest for andre virus... har dokumenteret at antigen tests er inferiøre set i forhold til DNA/RNA baserede tests (PCR tests)" - <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/aktuelt/nyheder/2020/notat-fra-ekspertgruppe-om-antigentest-final.pdf?la=da> -
- Samme ekspertgruppe baserer sin konklusion på ét ikke-fagfællebedømt fransk studie uden at dets markante forbehold medinddrages. Således gjorde det franske studie tydeligt opmærksom på, at der var tale om et "dybfryser-studie", hvorfor sensitiviteten ikke kan sammenlignes med dem man finder hos levende.
- Siden er studiet blevet peer-reviewed, publiceret og ændret betydeligt således, at f.eks. sensitiviteten for antigen testen BIOSYNEX COVID-19 Ag ikke er, som opgivet af Gorm Lisby et al i 2020 på 59,6% i forhold til PCR, men 100% ved Ct≤20 og 83,3% ved Ct≤21-33 - <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01723-5>
- Dette betyder, at der heller ikke i november 2020 var faglig belæg for Gorm Lisbys postulat om antigenstests "inferiøre" sensitivitet og vidnede mere om manglende videnskabelig omhug i sit valg af referencer.
- Alligevel blev samme person udset til uvildigt at undersøge samme problematik som han med et massivt ordvalg på uberettiget grundlag fandt altid at ville være inferior ift. PCR.
- Gorm Lisby er det nationale antigenstudies seniorforfatter og har således som udgangspunkt, at antigen test mhp. bestemmelse af SARS-CoV2 er inferiøre. Alligevel har man udpeget denne til at evaluere selvsamme når en interessekonflikt synes at forekomme ift. Qlife som beskrevet og indirekte via <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782681/>
- Gorm Lisby har i omtalte pressemeddelelse udtalt, at "Vores studie viser, at PCR-testen er den korrekte måde at teste på individplan. Antigen testen bør kun være et supplement" og "påpeger dog også, at der kan være mindre ressourcerstærke dele af verden, hvor de billige antigen tests kan være relevante som centralt værktøj" <https://www.hvidovrehospital.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/nyheder-fra-hvidovre-hospital/Sider/Antigentests-svinger-voldsomt-i-kvalitet.aspx> - hvilket er en udtalelse, der er svært at finde belæg i i hans eget studie, samt hovedkonklusion nr. 3.

Tilgængelige dokumenter

- Forsøgsprotokoller

- 30. september, 2020; v1.5: "Agreement of antigen tests on oral pharyngeal swabs, or saliva swabs with PCR, for detecting SARS-CoV-2 in adults: A prospective nationwide observational study".
- Ændret 12. maj 2021 v2.3 til "Agreement of antigen tests on oral pharyngeal swabs or less invasive testing with RT-PCR, for detecting SARS-CoV-2 in adults: A prospective nationwide observational study".

- Manuskriptudkast

- Schneider UF et al. A nationwide analytical and clinical evaluation of 46 rapid antigen tests for SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR.
Indsendt til Journal of Clinical Virology 2022 - Manuscript Number JCV-D-22-00099R1.

- Supplementary data

- "A nationwide analytical and clinical evaluation of 46 rapid antigen test for SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR" uden angivelse af årstal eller identificerbare data.

Supplerende litteratur:

- https://fm.dk/media/25244/6-baggrundspapir-videnspapir-om-test_a.pdf

- <https://videnskab.dk/krop-sundhed/forskere-medier-misforstaar-videnskab-naar-de-kritiserer-danske-kviktest-forskere>