

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183: V03210265

Metoder til opsamling af øvre luftvejsmateriale til COVID-19-diagnostik

Tobias Todsen^{1, 2, 3}, Nikolai Kirkby⁴, Freddy Lippert^{5, 3}, Thomas Benfield^{3, 6} & Christian von Buchwald^{3, 7}

1) Øre-, Næse-, Hals- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Copenhagen Academy for Medical Education and Simulation, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 4) Mikrobiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Region Hovedstadens Akutberedskab, 6) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 7) Øre-Næse-Halskirurgisk og Audiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

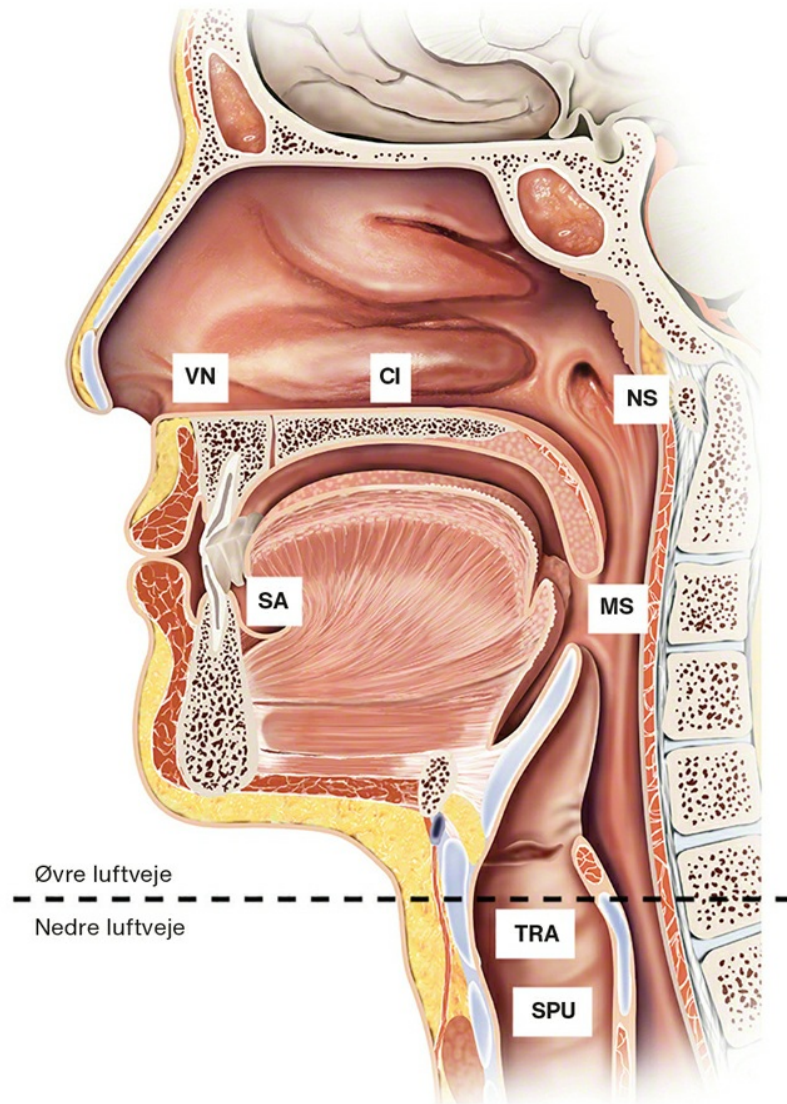
Ugeskr Læger 2021;183: V03210265

HOVEDBUDSKABER

- Der findes forskellige metoder til indsamling af øvre luftvejsmateriale til COVID-19-diagnostik.
- Korrekt opsamlingsmetode er afgørende for at sikre den diagnostiske sikkerhed.
- Valget af testmetode er en afvejning mellem diagnostisk sikkerhed, skånsomhed, svartid og tilgængelige ressourcer.

Testning er en af grundstenene i håndteringen af COVID-19-pandemien, og der udføres for tiden mere end hundredtusind daglige test i Danmark og millioner globalt. Der testes for infektion med severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), som giver selve sygdomsbilledet COVID-19 [1]. Det anbefales at udføre opsamling af øvre luftvejsmateriale til diagnostisk test inden for de første dage efter symptomstart eller til screening af asymptomatiske personer (**Figur 1**). Senere i sygdomsforløbet, hvor der er overvejende symptomer fra de nedre luftveje, anbefales det at supplere med materiale fra de nedre luftveje i form af induceret sputum- eller trakealsugning som led i en hospitalsindlæggelse. Polymerasekædereaktion (PCR)-test er guldstandard til SARS-CoV-2-diagnostik, men det er en tidskrævende proces, der kræver transport fra teststed til et diagnostisk laboratorium med højt specialiseret personale. I løbet af pandemien er der udviklet hurtigere alternativer i form af antigentest (også kaldet hurtig- eller quicktest). Antigentest for SARS-CoV-2 er baseret på immunkemisk detektion af virusproteiner (antigener) og kan foretages som point of care-diagnostik med svar inden for 30 minutter på teststedet uden brug af avanceret laboratorieudstyr (**Tabel 1**). Antigentesten er mindre følsom end standard-PCR-testen (**Figur 2**) og kan ikke bruges til analyse for eventuelle mutationer, som PCR-testen kan. Pga. den lavere sensitivitet – på 50-70% [2] – anbefales antigentest ikke til udredning af højrisikopersoner med symptomer eller nære kontakter til smittede, men kan i stedet være et effektivt supplement som screening af sundhedspersonale, skoleelever og erhvervsaktive personer [3]. En test er dog ikke bedre end kvaliteten af den teknik, der bliver brugt til at opsamle materiale til undersøgelse, og under den igangværende pandemi bliver de fleste podninger foretaget af medarbejdere uden sundhedsfaglig uddannelse [4]. Det er derfor vigtigt med klare og enkle vejledninger for udførelse af testprocedurerne for at undgå falsk negative testsvar [5]. Vi vil derfor gennemgå udførelsen af de forskellige metoder til opsamling af øvre luftvejsmateriale til SARS-CoV-2-PCR- og -antigendiagnostik i denne artikel. Til mere uddybende beskrivelser af de enkelte opsamlingsmetoder inklusive kliniske instruktionsvideoer, henvises der til hjemmesiden www.corona-podning.dk.

FIGUR 1 Anatomiske lokalisationer for opsamling af øvre luftvejsmateriale til diagnostik af COVID-19.



CI = midterste del af concha inferior, NS = næsesvælget, MS = mundsvælget, SA = sput (saliva), SPU = sputum, TRA = trachea (trakealsug), VN = vestibulum nasi.

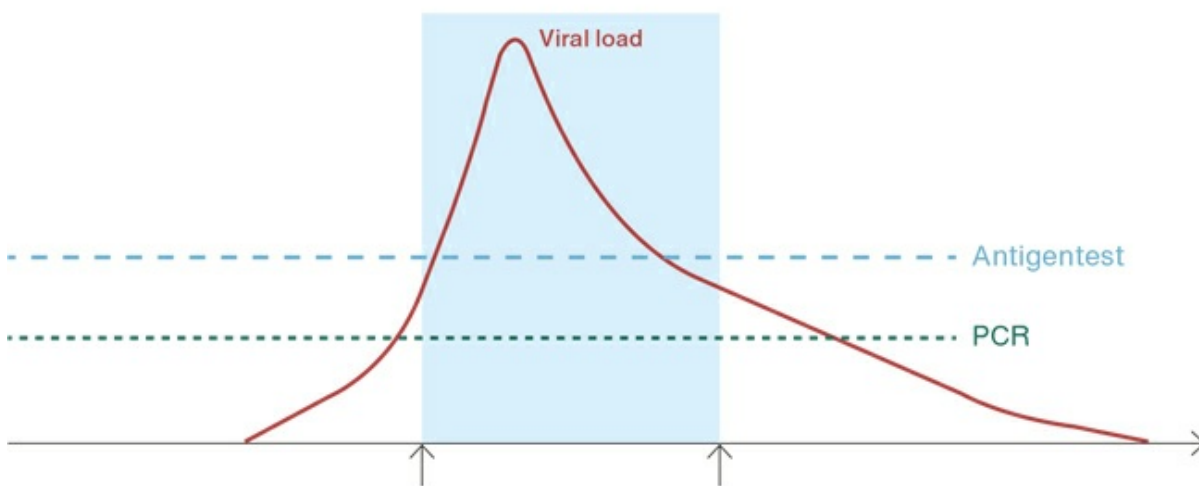
TABEL 1 Sammenligning af PCR- og antigenest for COVID-19.

	PCR-test	Antigenest
Opsamlingssted for øvre luftvejsmateriale	Mundsvælg, næsesvælg, concha nasalis inferior, forreste del af næsen og spyt	Godkendt til næsesvælg og concha nasalis inferior-podning
Testsikkerhed	Meget høj sensitivitet og specificitet ^a	Lav sensitivitet og høj specificitet
Omkostninger og tilgængelighed	Høj, kræver transport og adgang til mikrobiologisk laboratorium	Lavere, analyse kan foretages på teststedet
Svartid	Typisk 12-48 h	15-30 min
Mulighed for analyse for mutationer	Ja	Nej, det anbefales, at positive får foretaget en efterfølgende PCR-test
Anbefalet brug	Ved symptomer eller nærkontakt til smittede	Til hyppige test som led i massescreening af asymptomatiske borgere

PCR = polymerasekædereaktion.

a) PCR-test kan dog være positive i ugerne efter overstået infektion, selvom der ikke længere er smitsomt virus.

FIGUR 2 Graf der illustrerer hvordan et positivt testresultat for henholdsvis polymerasekædereaktion (PCR)- og antigenest afhænger af viral load med COVID-19. Skraveret område markeret med pile viser, hvor i tidsintervallet der er risiko for at smitte andre.



FORBEREDELSE

Man skal være opmærksom på, at der findes forskellige typer pødepinde, der er designet til det anatomiske sted, som man skal opsamle materiale fra, og man skal sikre sig, at man bruger den korrekte pødepind til formålet. Desuden bør personalet, der pøder, iføre sig værnemidler i form af handsker, væskeafvisende, langærmet engangsovertrækskittel/plastforklæde, kirurgisk maske (type II) og ansigtsvisir eller beskyttelsesbriller og overholde de infektionshygiejniske forholdsregler [6]. Hvis der bliver pødet via næsen, kan borgerne få våde øjne eller fornemmelse af nasalsekret (den nasolakrimale refleks), hvorfor det kan være en god ide at udlevere en serviet. Pødningen kan enten foregå siddende eller stående, men det skal sikres, at man er i højde med

patienten, så man har et godt indblik og en god arbejdsstilling. Bed patienten om at tage masken helt af ved podning af mundsvælget, mens den kan nøjes med at trækkes ned til munden ved podning fra næsesvælget eller den forreste del af næsen.

NÆSESVÆLGPODNING

Næsesvælget er den anatomiske lokalisation, hvor den højeste mængde af SARS-CoV-2-virus findes, og den bedste testsensitivitet kan opnås [7-9]. Næsesvælgpodning er derfor standardprocedure til udredningen for COVID-19 i de fleste lande [10] og kan bruges til både PCR-test og antigenest. Næsesvælgpodningen er dog teknisk svær at udføre og kan medføre ubehag for patienten. Til podningen bruges den fleksible tyndskaftede podepind, og borgeren bør læne hovedet en smule bagud under proceduren for at lette indføringen. Herefter vinkles podepinden nedad mod øreflippen, for at sikre indføring langs gulvet i næsehulen, og indtil der mærkes en let modstand ved svælgets bagvæg (svarende til en afstand hos en voksen på 8-11 cm fra næseåbningen). Podepinden roteres her og skal herefter sidde et par sekunder, før den trækkes langsomt ud, samtidigt med at den roteres [11]. Det er en almindelig fejl at vinkle podepinden for meget opad i næsehulen mod næsemuslingerne. Hvis der er modstand, skal podepinden trækkes tilbage, og vinklen på den skal korrigeres, så det sikres, at den føres langs næsegulvet. Hvis det stadig ikke lykkes, kan der være anatomiske forhold (f.eks. en skæv næseskillevæg), der besværliggør det, og podningen forsøges via det andet næsebor.

MUNDSVÆLGPODNING

Mundsvælgpodningen har en lavere sensitivitet (omkring 84% (95% konfidens-interval: 57-100%) end næsesvælgpodningen ved PCR-test [12]. Til podning i mundsvælget skal der bruges en stiv og lidt tykkere podepind til at samle materiale fra mundsvælgets bagvæg, mens der ikke er enighed i litteraturen om, hvorvidt der også skal foretages podning fra mandlerne [13-15]. Der kan dog argumenteres for, at der vil blive samlet mere materiale fra siderne af podepinden ved podning af mandlerne, mens spidsen af podepinden vil samle fra bagvæggen af svælget. Ved udførelsen bør borgeren åbne munden og sige »aaah«, så den bløde gane rejser sig og tungeroden lægger sig. Indfør podepinden til svælgets bagvæg uden at ramme tungen eller mundkindslimhinden (**Figur 3**). Lav en roterende eller malende bevægelse med siden af podepinden hen over siden af den ene mandel, hvorefter podepinden føres ind til bagvæggen af svælget og spidsen køres hen over slimhinden med en roterende bevægelse [11]. Afslut med podning af den modsatte mandel, inden podepinden trækkes ud uden at ramme slimhinder på vejen [13]. Hvis borgeren ikke kan kooperere til undersøgelsen pga. svær svælgrefleks, bør det prioriteres kun at hente materiale fra slimhinden på bagvæggen af svælget. Hvis visualiseringen af bagvæggen af mundsvælget er obstrueret af tungen, så brug en tungespatel til at få et bedre indblik eller bed borgeren om at holde sig for næsen. Hvis det er for mørkt så brug en pencillygte til at forbedre visualiseringen.

FIGUR 3 Indblik til mundsvælget. På billedet ses forreste og bagerste ganebue (markeret med røde streger) med uvula i midten. Imellem ganebuerne ses mandlerne (markeret med grøn farve) og bagved bagerste ganebue ses mundsvælgets bagvæg (markeret med grønne streger). Det er fra mundsvælgets bagvæg og mandlerne, at podningen skal foretages. Der bør bruges en tungespatel til at få et bedre indblik, hvis visualiseringen til mundsvælget er obstrueret af tungen.



NÆSEPODNING

Podning af næsen kan ifølge Centers for Disease Control and Prevention (CDC) deles op i en concha inferior- og anterior nasal-podning, alt efter om man ved podningen inddrager concha eller ej [16]. Sensitiviteten for PCR af næsepodning er opgjort til 82-86% af sensitiviteten af næsesvælgpodning, uden at det dog er præciseret, hvilken slags nasal swab, der er udført i studierne [12, 17]. Concha inferior-podning er også godkendt til antigenest, hvilket vil have en lavere sensitivitet end PCR-test [18, 19]. Ifølge CDC skal concha inferior-podningen foretages, ved at borgeren ekstenderer nakken ca. 70 grader bagud, og podedipinden sættes 2 cm ind i næsehulen parallelt

med den hårde gane [16]. Podepinden skal nu roteres, inden den trækkes ud, og proceduren gentages i det modsatte næsebor for at øge sensitiviteten [20]. Ved podning fra den forreste del af næsen indsættes den bløde tip af podepinden i næsehulen, hvorefter den roteres, samtidig med at der laves et let pres mod septum. Den samme podepind bruges ligeledes i begge næsebor [16].

SPYTOPSAMLING

Spytopsamlings er en alternativ noninvasiv, nem og skånsom prøvetagningsmetode til den traditionelle podning for virusinfektion. PCR-test af spyt har en sensitivitet på omkring 85% for SARS-CoV-2 [21-23], mens der endnu ikke er nogle sikre antigen-test tilgængelige. Der er beskrevet mange forskellige måder til opsamlings af spyt til COVID-19-diagnostik. Den mest effektive måde er at samle opspyt i forbindelse med, at borgeren står op om morgenen, rømmer sig og spyttede ned i et opsamlingsglas, der sendes til PCR-test [21]. En anden teknik er passiv eller stimuleret spytopsamlings »savling«, hvor borgeren sidder med hovedet en smule foroverbøjet og lader mundvandet løbe til forreste del af munden uden at synke. Herefter spyttede mundvandet ud i opsamlingsmediet, samtidig med at der undgås at hoste ekspektorat op. Der kan til dette formål også bruges specialdesignede opsamlingskit, hvor der allerede er tilføjet virustransportmedie (VTM) i beholderen. Borgeren skal undgå at indtage føde eller drikkevarer i 30 minutter op til testen, da dette kan influere på prøveresultatet.

HÅNDTERING AF POLYMERASEKÆDERREAKTIONSPRØVER OG ANTIGENTEST

Prøverne skal mærkes korrekt med en label med borger-ID, som skal kontrolleres. Hvis der udføres podning til PCR-test, skal podepinden placeres i et VTM for at sikre, at virus-RNA ikke nedbrydes. Det er vigtigt, at prøveglassene med VTM kommer på køl så hurtigt som muligt eller placeres i et inaktiverende virustransportmedie, som kan opbevares ved stuetemperatur. Herefter skal prøverne sendes til et mikrobiologisk laboratorium for realtids-PCR-analyse. Ved antigen-test skal podepinden dyppes i en suspensionsvæske, hvorfra der skal dryppes nogle få dråber over på en testkassette. Her vil der fremkomme en kontrolstreg, som indikerer, at testen er udført korrekt. Efter 15-30 minutter skal testresultatet aflæses for, om testen er positiv eller negativ for detektion af SARS-CoV-2-antigen (typisk ved én streg = negativ og to streger = positiv).



Næsesvælgpodning. Det er vigtigt, at der vinkles nedad mod øreflippen, og at indføringen fortsættes, til der mærkes modstand, for at sikre at man kommer ind til næsesvælgets bagvæg.

DISKUSSION

Test af øvre luftvejsmateriale for SARS-CoV-2-infektion er en af grundstenene i håndteringen af COVID-19-pandemien, og korrekt udførelse samt kendskab til fordele og ulemper ved testvalg er afgørende. Som gennemgået i denne artikel er der mange forskellige metoder til opsamling af øvre luftvejsmateriale til diagnostik af SARS-CoV-2-infektion med forskellig sensitivitet og ubehag. Til testning i offentligt regi i Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen at udføre mundsvælgpodning som opsamlingsmetode af øvre luftvejsmateriale til PCR-test [3]. Sammenlignet med næsesvælgpodning kan vi således forvente at have 10-20% falsk negative test ved mundsvælgpodning, om end disse tal er forbundet med stor usikkerhed og konfidensintervaller for sensitivitet på 57-100% [9, 12]. Mundsvælgpodningen er dog nemmere at udføre og er forbundet med mindre ubehag end næsesvælgpodning, hvilket er en fordel ved massescreening. Til sammenligning anbefaler WHO at kombinere mundsvælg- og næsesvælgpodning for at opnå den højest mulige sensitivitet. Kombination af mundsvælgpodning med podning fra forreste del af næsen er derimod en skånsom metode med en sensitivitet, der er sammenlignelig med sensitiviteten ved næsesvælgpodning [17], og som borgeren også kan udføre som selvtest [24, 25]. Derudover har skånsomme metoder som spytopsamlinger og podning fra forreste del af næsen til PCR-test vist sig at have høj sensitivitet sammenlignet med svælgpodning, og antigenest foretaget fra forreste del af næsen har også vist lovende resultater med gode muligheder for selvtest [19, 26]. Der er dog stadig stor usikkerhed om den reelle diagnostiske sikkerhed af hjemmekviktest til massescreening, hvorfor det er vigtigt at overveje, hvilken test der skal bruges til formålet. En test med forventet høj sensitivitet bør derfor udføres hos borgere med høj risiko for infektion eller hos borgere, som f.eks. indlægges på hospitalet og vil udgøre stor risiko ved spredning af COVID-19-sygdom. For at mindske risikoen for falsk negative testresultater kunne WHO's teststrategi med en kombineret mund- og næsesvælgpodning til PCR-test overvejes i disse sammenhænge. Derimod kunne mere skånsomme og billigere testmetoder overvejes til hyppig screening af den del af befolkningen, der har lav risiko for infektion, hvor man i stedet kunne gå på kompromis med testsensitiviteten for i stedet at opnå hyppig test med hurtig svartid [27, 28]. Generelt mangler der dog noget mere viden om den diagnostiske sikkerhed ved brug af forskellige opsamlingsteknikker af øvre luftvejsmateriale til COVID-19-

diagnostik af borgere med lav sygdomsprævalens som ved den igangværende massescreeningsstrategi i Danmark [29].

KONKLUSION

Korrekt teknik til opsamling af øvre luftvejsmateriale er afgørende for at opnå en sikker COVID-19-diagnostik. Der findes mange testmetoder og valg af test og opsamlingsteknik er en afvejning mellem diagnostisk sensitivitet, svartid, testubehag og tilgængelige ressourcer.

Korrespondance Tobias Todsens. E-mail: tobiastodsens@gmail.com

Antaget 22. juni 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 16. august 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183: V03210265

SUMMARY

Methods for collecting upper respiratory tract specimens for COVID-19 diagnostics

Tobias Todsens, Nikolai Kirkby, Freddy Lippert, Thomas Benfield & Christian von Buchwald

Ugeskr Læger 2021;183: V03210265

The World Health Organization recommends a comprehensive testing strategy during the current COVID-19 pandemic. For suspected individuals in a community setup, it is recommended to collect an upper respiratory tract specimen to detect SARS-CoV-2. Different upper respiratory specimen collection techniques or a combination of these can be used to increase test sensitivity or decrease patient discomfort depending on the purpose as summarised in this review. However, it is essential that the specimen collection is performed correctly in order to ensure the diagnostic accuracy of testing.

REFERENCER

1. WHO. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (21. jan 2021).
2. Jakobsen KK, Jensen JS, Todsens T et al. Accuracy and cost description of rapid antigen test compared with reverse transcriptase-polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 detection. *Dan Med J* 2021;68(7):A03210217.
3. Sundhedsstyrelsens retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2020/retningslinjer-for-haandtering-af-covid-19> (21. jan 2021).
4. Ye G, Li Y, Lu M et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. *J Hosp Infect* 2020;105:1-2.
5. Mark ME, LoSavio P, Husain I et al. Effect of implementing simulation education on health care worker comfort with nasopharyngeal swabbing for COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:271-4.
6. WHO. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (13. jul 2021).
7. Patel MR, Carroll D, Ussery E et al. Performance of oropharyngeal swab testing compared with nasopharyngeal swab testing for diagnosis of coronavirus disease 2019 – United States, January 2020-February 2020. *Clin Infect Dis* 2021;72:482-5.

8. Wang H, Liu Q, Hu J et al. Nasopharyngeal swabs are more sensitive than oropharyngeal swabs for COVID-19 diagnosis and monitoring the SARS-CoV-2 load. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:334.
9. Mohammadi A, Esmailzadeh E, Li Y et al. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020;59:102903.
10. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. *N Engl J Med* 2020;382:e76.
11. www.corona-podning.dk (21. jan 2021).
12. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A et al. Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 molecular detection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2021;59:e02881-20.
13. di Maio P, Iocca O, Cavallero A, Giudice M. Performing the nasopharyngeal and oropharyngeal swab for 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2) safely: how to dress, undress, and technical notes. *Head Neck* 2020;42:1548-51.
14. Fazio E, Abousiam M, Caselli A et al. Proper procedures for performing nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for COVID-19. *ATS Sch* 2020;1:495-7.
15. Petruzzi G, de Virgilio A, Pichi B et al. COVID-19: nasal and oropharyngeal swab. *Head Neck* 2020;42:1303-4.
16. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (21. jan 2021).
17. Tsang NNY, So HC, Ng KY et al. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021 (online 12. apr).
18. Lindner AK, Nikolai O, Rohardt C et al. Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with professional-collected nasal versus nasopharyngeal swab. *Eur Respir J* 2021;57:2004430.
19. Lindner AK, Nikolai O, Kausch F et al. Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab. *Eur Respir J* 2021;57:2003961.
20. van Wesenbeeck L, Meeuws H, D'Haese D et al. Sampling variability between two mid-turbinate swabs of the same patient has implications for influenza viral load monitoring. *Virology* 2014;11:233.
21. Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The sensitivity and costs of testing for SARS-CoV-2 infection with saliva versus nasopharyngeal swabs: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021;174:501-10.
22. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I et al. Comparison of saliva and nasopharyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021;181:353-60.
23. Kapoor P, Chowdhry A, Kharbanda OP et al. Exploring salivary diagnostics in COVID-19: a scoping review and research suggestions. *BDJ Open* 2021;7:8.
24. Therschilgen JH, von Buchwald C, Koch A et al. Self-collected versus healthcare worker-collected swabs in the diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:678.
25. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in Danish mask wearers: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021;174:335-43.
26. Nikolai O, Rohardt C, Tobian F et al. Anterior nasal versus nasal mid-turbinate sampling for a SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test: does localisation or professional collection matter? *medRxiv* 2021: <https://doi.org/10.1101/2021.02.09.21251274> (preprint 16. feb 2021).
27. Forde JE, Ciupe SM. Quantification of the tradeoff between test sensitivity and test frequency in a COVID-19 epidemic – a multi-scale modeling approach. *Viruses* 2021;13:457.
28. Larremore DB, Wilder B, Lester E et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv* 2021;7:eabd5393.
29. Todsén T, Tolsgaard M, Folke F et al. SARS-CoV-2 in saliva, oropharyngeal and nasopharyngeal specimens. *Dan Med J* 2021;68(5):A01210087.