

# Serologiska test bör relateras till både syfte och population

## Serologiska test för sars-cov-2

håller på att utvärderas med förväntan om att förekomst av antikroppar ska visa på genomgången covid-19-sjukdom och förhoppningsvis immunitet mot sjukdomen, även om det ännu inte är klarlagt exakt hur immuniteten ser ut eller hur länge man är immun efter genomgången sjukdom. Om serologitesten uppfyller förväntningarna kommer de sannolikt att användas både på befolkningsnivå för att ge en uppfattning om eventuell flockimmunitet och på individnivå för att avgöra vilka personer som utan eller åtminstone med mindre risk att återinsjukna kan röra sig i samhället, inklusive på arbetsplatser.

Ett tests tillförlitlighet anges genom att man mäter testets sensitivitet, specificitet och prediktionsvärde [1]. Med sensitivitet avses här sannolikheten att en person med antikroppar testas positivt och med specificitet sannolikheten att en person utan antikroppar testas negativt. Prediktionsvärdet anger andelen sant positiva av alla som testet identifierat som positiva. Något som ofta glöms bort i diskussioner om hur väl olika test fungerar är betydelsen av hur vanligt förekommande utfallet (i detta fall antikroppar) är i den befolkning som testas.

Kravet på ett test som används för att identifiera vilka personer som bär på anti-



**Karin Modig**, docent  
• karin.modig@ki.se



**Katalin Gemés**, postdok



**Maria Feychting**, professor; samtliga institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm

kroppar, och därmed antas vara immuna, är att sannolikheten för ett falskt positivt resultat är väldigt liten och om möjligt noll. Ett sådant test sägs ha ett högt prediktionsvärde. Skälet till att ett högt prediktionsvärde är så viktigt är att det kan få allvarliga konsekvenser på flera olika sätt om en förmodat immun person de facto inte är det. Prediktionsvärdet bestäms av testets sensitivitet och specificitet.

Men prediktionsvärdet påverkas också av prevalensen.

Det beror på att de falskt posi-

tiva testpersonerna rekryteras ur den del i befolkningen som inte har antikroppar: om testet appliceras på en befolkning eller befolkningsgrupp där den andelen är stor, det vill säga där bara en liten andel har varit smittade och utvecklat antikroppar, kan det få stora konsekvenser genom att prediktionsvärdet påverkas negativt, och många personer kan få felaktiga besked om att de har antikroppar.

## Flera olika test

För att ge ett test ett högt prediktionsvärde prioriteras specificiteten över sensitiviteten i designen. Det innebär att det är här viktigare att inga personer utan sars-cov-2-antikroppar testas positivt än att alla personer med antikroppar hittas. Detta innebär till exempel att testet inte ska signalera för antikroppar från andra liknande infektioner. Men vid testning av virusförekomst är serologi inte förstahandsval; där används i stället PCR-test för att påvisa viralt RNA, och det omvända gäller: där bör sensitiviteten prioriteras för att begränsa antalet i befolkningen som bär virus utan att känna till det. I detta fall handlar det ju om att man med mycket hög säkerhet vill hitta de personer som har aktiv smitta och undvika ett falskt negativt besked som kan leda till att man fortsätter att smitta andra.

Flera olika serologitest för sars-cov-2 har diskuterats. En studie som finns tillgänglig på medrxiv.org, men ännu inte är referentgranskad, har undersökt tio serologiska test (nio test från icke namngivna tillverkare samt ett ELISA-test) [2, 3]. Tes-



Foto: Mostphotos

Kravet på test som används för att identifiera vilka personer som bär på antikroppar, och därmed antas vara immuna, är att sannolikheten för ett falskt positivt resultat är väldigt liten och helst noll.

tens sensitivitet varierar mellan 55 och 85 procent och specificiteten mellan 95-100 procent. En specificitet på 100 procent skulle innebära att inga testade personer utan sars-cov-2-antikroppar testades po-

»Något som ofta glöms bort i diskussioner om hur väl olika test fungerar är betydelsen av hur vanligt förekommande utfallet är i den befolkning som testas.«

sitivt. De uppmätta värdena på sensitiviteten betyder att mellan 55 och 85 procent av dem med antikroppar skulle testa positivt och övriga missas. Med en specificitet på 100 procent blir också prediktionsvärdet 100 procent, eftersom inga testade personer utan antikroppar kommer att klassas som positiva. Ett sådant test är ganska

## HUVUDBUDSKAP

- Förväntan är stor på serologiska test för sars-cov-2, men mer kunskap om immuniteten behövs, liksom utvärdering av testens tillförlitlighet.
- Viktigt för det senare är syftet med testet och hur vanligt förekommande utfallet är (antikroppar) i den testade befolkningen.
- För bestämning av immunitet på individnivå måste testets specificitet vara mycket hög, helst 100 procent. Även test där specificiteten uppfattas som hög, till exempel 95 eller 99 procent, kan leda till en stor andel falskt positiva, om en liten andel i befolkningen varit infekterade.

idealiskt för att identifiera personer med tidigare sjukdom och förmodad immunitet och som i så fall skulle kunna röra sig fritt i befolkningen. Andra serologitest för sars-cov-2 som använts har rapporterat liknande sensitivitet och en specificitet på strax under 100 procent.

## Prevalens spelar stor roll

Tabell 1 visar några olika kombinationer av sensitivitet, specificitet och prevalens av antikroppar i befolkningen och hur prediktionsvärdet påverkas om specificiteten inte skulle nå helt upp till 100 procent. En specificitet på 99 procent ger intryck av hög säkerhet, men det förutsätter att det inte är en befolkning där en väldigt liten andel har genomgått sjukdomen och således kan ha antikroppar. Vid 99 procents specificitet skulle prediktionsvärdet vara 96 procent om en fjärdedel av befolkningen genomgått sjukdomen, men endast 43 procent om det bara är 1 procent som faktiskt har haft covid-19 (om vi antar att sensitiviteten är 75 procent). Vid så låg prevalens innebär det att över hälften av dem som testas positivt (och därför antas ha genomgått covid-19) i själva verket inte har haft sjukdomen.

Som framgår av tabellen blir andelen falskt positiva ännu större vid en specificitet på 95 procent, trots att även detta värde på specificiteten kan ge intryck av hög tillförlitlighet. Om en fjärdedel av befolkningen har haft covid-19 kommer ett sådant serologitest att visa falskt positivt testresultat för 17 procent av de som testats positivt, motsvarande 375 av 10 000 testade personer.

Om 1 procent av befolkningen genomgått covid-19 kommer 495 av 10 000 testade personer att få ett falskt positivt testresultat och 75 personer korrekt identifieras med antikroppar. Om man höjer sensitiviteten kan en större andel av dem som i detta exempel faktiskt har genomgått sjukdomen identifieras, men det är bara med högre specificitet som man kan minska det stora antalet falskt positiva.

## Befolkningsinriktat test

Det andra användningsområdet för serologitest är befolkningsinriktat och syftar till att beskriva hur stor andel av befolkningen som haft covid-19 och som kan förväntas ha förvärvat immunitet, åter alltså under förutsättningen att förekomst av antikroppar ger immunitet. Detta har avgörande betydelse för att bedöma pandemins utveckling i landet och i geografiska och andra befolkningsgrupper inom landet. För denna analys är det avgörande att den andel som testar positivt överensstämmer med den faktiska andelen positiva i befolkningen. Detta är något annat

**TABELL 1.** Exempel på resultat från test med 100, 99 och 95 procents specificitet och 75 procents sensitivitet vid olika andelar av befolkningen som genomgått covid-19.

Faktisk prevalens	50%			25%			1%		
Testets specificitet	100%	99%	95%	100%	99%	95%	100%	99%	95%
Prediktionsvärde	1,00	0,99	0,94	1,00	0,96	0,83	1,00	0,43	0,13
Skattad prevalens	38%	38%	40%	19%	20%	23%	0,8%	1,7%	5,7%
Resultat av testet om 10 000 personer testas:									
antal sant positiva	3 750	3 750	3 750	1 875	1 875	1 875	75	75	75
antal falskt positiva	0	50	250	0	75	375	0	99	495
antal sant negativa	5 000	4 950	4 750	7 500	7 425	7 125	9 900	9 801	9 405
antal falskt negativa	1 250	1 250	1 250	625	625	625	25	25	25

Sensitivitet = antal sant positiva enligt test/antal faktiskt positiva;

Specificitet = antal sant negativa enligt test/antal faktiskt negativa;

Prediktionsvärde = antal sant positiva identifierade av testet/(antal sant positiva + antal falskt positiva)

»En specificitet på 99 procent ger intryck av hög säkerhet, men det förutsätter att det inte är en befolkning där en väldigt liten andel har genomgått sjukdomen ...«

än att prediktionsvärdet ska vara så högt som möjligt.

För att maximera prediktionsvärdet prioriteras specificiteten, vilket kan gå ut över sensitiviteten och ge resultatet att andelen som testas positivt blir en felaktig skattning av den faktiska andelen positiva i befolkningen. Se återigen tabellen. Med 100 procents specificitet och 75 procents sensitivitet och en sann prevalens på 50 procent skattas prevalensen med antikroppar till 38 procent, det vill säga en betydande underskattning.

Precis som för prediktionsvärdet så uppstår stora problem vid test av befolkningar med mycket låg andel antikroppspositiva. Men resultatet kan också bli missvisande vid mycket hög andel positiva i befolkningen. Till exempel skulle det uppmätta värdet vara 68 procent om det faktiska antalet positiva i befolkningen var så högt som 90 procent. Inte minst vid jämförelser mellan befolkningsgrupper kan effekterna på den uppmätta prevalensen spela en roll. I de situationer där sensitivitet och specificitet är kända går det givetvis att korrigera den uppmätta prevalensen så att man får en korrekt skattning på befolkningsnivå.

## Syftet avgör designen

Sammanfattningsvis är det av stor betydelse vilket syfte man har med att utföra ett test, och detta bör avgöra hur det designas och om specificitet eller sensitivitet bör prioriteras; ofta sjunker det ena

om det andra ökas. Det är alltså rimligt att prioritera specificiteten framför sensitiviteten vid serologitestning för att i hög grad säkerställa att enskilda individer haft sjukdomen.

Vid skattning av förekomsten av antikroppar på befolkningsnivå är det viktigt att ha ett test som praktiskt går att utföra i ett stort slumpmässigt urval av befolkningen, och att sensitivitet och specificitet är kända och tillförlitliga, så att uppmätt prevalens kan korrigeras för en korrekt skattning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20081

## REFERENSER

- Ahlbom A. Grunderna i epidemiologi. 3 uppl. Lund: Studentlitteratur; 2006.
- Adams E, Ainsworth M, Anand R, et al; National COVID Testing Scientific Advisory Panel. Evaluation of antibody testing for SARS-CoV-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *Medrxiv*. Epub 20 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.15.20066407
- Mahase E. Covid-19: confidentiality agreements allow antibody test manufacturers to withhold evaluation results. *BMJ*. 2020;369:m1816.

## SUMMARY

**Serological tests should be related to the aim of the testing, as well as the population**

Expectations are high on serological tests for SARS-CoV-2. Further knowledge of the immunity is needed, but also evaluation of the reliability of the tests. Important for the latter is for which purpose the test is conducted and how common the outcome to be identified is (antibodies). For the determination of immunity at the individual level, the specificity of the test must be very high, preferably 100%. Even tests where the specificity is perceived as high, e.g. 95% or 99%, can lead to a large proportion of false positives, if the proportion of the population actually infected is small.