



Folkhälsomyndigheten

Vägledning för antikroppspåvisning vid covid-19

Version 6, 2021-02-25



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2021.

Version 6, artikelnummer: 21043

Om publikationen

Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag av regeringen (Regeringsbeslut, S2020/02681/FS) att ta fram en nationell strategi för utökad provtagning och laboratorieanalys av covid-19 i Sverige.

Dokumentet vänder sig till vårdgivare, kliniska mikrobiologiska laboratorier samt andra regionala aktörer och har utarbetats för att utgöra ett stöd vid användning av antikroppstester för att påvisa antikroppar mot SARS-CoV-2.

Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell

Avdelningschef, avdelningen för mikrobiologi

Innehållsförteckning

Om publikationen.....	3
Ordlista.....	5
Sammanfattning	6
Syfte och avgränsningar	7
Syfte.....	7
Avgränsningar	7
Användning av antikroppstestning	8
Folkhälsomyndighetens rekommendationer för ändamålsenlig antikroppstestning	8
Antikroppstestning som ligger utanför Folkhälsomyndighetens rekommenderade användning	8
Prestanda hos antikroppstester	9
Olika typer av tester	9
Prevalensens inverkan på testresultatet.....	9
Rekommenderad prestanda för antikroppstester	11
Allmänt om immunsvar	12
Immunsvaret efter genomgången covid-19 eller vaccination	12
Innebörden av testresultat.....	13
IgM-antikroppssvar	13
IgG-antikroppssvar.....	13
Ytterligare information om immunsvar och antikroppstester vid covid-19.....	14

Ordlista

Antigen	Främmande ämne som inducerar ett immunsvär, här avses proteiner som produceras av SARS-CoV-2
Antikroppar	Protein (immunglobuliner) som bildas av kroppens immunsystem med syfte att binda till och på så sätt verka hämmande på främmande ämnen, i detta fall SARS-CoV-2
Covid-19	Coronavirussjukdom (coronavirus disease) 2019
IgM, IgA, IgG	Immunglobulin A, G och M. IgM, uppträder tidigt i infektionsförloppet, IgA, uppträder som ett första försvar i kroppens slemhinnor; IgG, uppträder senare, kvarstår längre och kan produceras vid återinfektion
Immunsvär	Kroppens svar på ett främmande ämne, i detta fall SARS-CoV-2. I vägledningen avses i första hand bildandet av antikroppar
Känslighet	Mått som anger andelen testade personer, med specifika antikroppar mot SARS-CoV-2, som kommer att få ett positivt svar
PCR	Polymerase Chain Reaction. Metod för att amplifiera och påvisa nukleinsyra i ett prov
Positivt prediktionsvärde	Andelen positiva testresultat som är sant positiva
Prevalens	Mått som anger andelen individer i en population som har eller har haft en sjukdom eller ett tillstånd.
SARS-CoV-2	Viruset som orsakar sjukdomen covid-19
Specificitet	Mått som anger andelen testade personer, utan specifika antikroppar mot SARS-CoV-2, som kommer få ett negativt svar

Sammanfattning

Antikroppstestning är resurseffektiv och ändamålsenlig när den används i seroepidemiologiska uppföljningar på grupp- eller befolkningsnivå för att undersöka hur många som utvecklat antikroppar mot SARS-CoV-2 efter genomgången covid-19 eller vaccination mot sjukdomen. Antikroppstestning på individnivå är endast indikerad i de fall där det är medicinskt motiverat att väga in resultatet av ett antikroppstest i den fortsatta patienthandläggningen.

Det behöver ställas mycket höga prestandakrav på antikroppstesterna som används. Folkhälsomyndigheten rekommenderar ≥ 90 procent känslighet och $\geq 99,5$ procent specificitet.

Personer som har antikroppar mot SARS-CoV-2 efter genomgången covid-19 bedöms vara mindre mottagliga för återinfektion under minst ett halvår efter infektionstillfället. Om en återinfektion sker bedöms risken för allvarlig sjukdom vara lägre. De som har genomgått vaccination enligt den plan som finns uppställd för det vaccin som använts bedöms utifrån resultaten i de kliniska vaccinprovningarna löpa mindre risk för sjukdom. Studier pågår för att klarlägga vaccinationskyddets varaktighet och roll när det gäller minskad smittspridning.

Syfte och avgränsningar

Syfte

Vägledningens syfte är att utgöra ett stöd för vårdgivare, kliniska laboratorier och andra regionala aktörer vid användning av antikroppstest vid covid-19.

Avgränsningar

Vägledningen omfattar inte tester för hemmabruk där provtagning och tolkning av testresultat görs av individen själv.

Användning av antikroppstestning

Folkhälsomyndighetens rekommendationer för ändamålsenlig antikroppstestning

Folkhälsomyndigheten fick i juni 2020, enligt regeringsbeslut S2020/05026/FS, i uppdrag av regeringen att i nära samråd med regionerna skyndsamt säkerställa adekvata flödeskedjor för storskalig antikroppstestning. I uppdraget till Folkhälsomyndigheten ingår även att säkerställa att testningen är ändamålsenlig och resurseffektiv.

Antikroppstestning är resurseffektiv när den används i seroepidemiologiska uppföljningar på grupp- eller befolkningsnivå för att undersöka hur många som utvecklat antikroppar mot SARS-CoV-2 efter genomgången covid-19 eller vaccination mot sjukdomen.

Antikroppstestning på individnivå är indikerad i de fall där det är medicinskt motiverat att väga in resultatet av ett antikroppstest i den fortsatta patienthandläggningen.

Upprepad antikroppstestning av en person som tidigare fått ett positivt antikroppssvar rekommenderas endast om det är medicinskt motiverat.

Antikroppstestning som ligger utanför Folkhälsomyndighetens rekommenderade användning

Folkhälsomyndighetens bedömning sedan februari 2021 är att storskalig antikroppspåvisning är av begränsat värde på individnivå för personer som vill veta om antikroppar mot covid-19 har utvecklats efter genomgången infektion. Testning är heller inte indikerat för att en person själv ska undersöka om antikroppar utvecklats före eller efter vaccination. Sådan testning görs endast på medicinsk indikation eller i för ändamålet godkända vaccinationsuppföljningsstudier.

Prestanda hos antikroppstester

Prestandan hos antikroppstester varierar. Testers tillförlitlighet bestäms i hög grad av vilka viruskomponenter som testet utformats för att känna igen. Prestandan påverkas också av kvalitén hos de proteiner som används i testerna, det vill säga hur intakt proteinet är och på vilket sätt de producerats.

De antikroppstester som idag finns tillgängliga riktar sig mot nukleokapsidproteinets N eller proteinstrukturen S (spikeprotein), eller en kombination av dessa.

Olika typer av tester

Det finns två huvudtyper av antikroppstester; patientnära snabbtester och laboriebaserade plattformstester. För snabbtesterna används ofta kapillärt blod genom ”stick i fingret”, medan det för de laboriebaserade testerna krävs venöst blod genom provtagning i armen.

Testerna skiljer sig åt i användningsområde och prestanda. Snabbtester visar vanligen förekomst av både IgM- och IgG-antikroppar.

IgG-positiva antikroppssvar är generellt mer specifika än IgM-antikroppssvar och kan ses som en markör för genomgången infektion.

I laboriebaserade tester påvisas vanligtvis IgG-antikroppar men i vissa fall även den totala mängden antikroppar av typen IgA, IgG och IgM.

En del av de laboriebaserade testerna som används inom sjukvården riktar sig mot N-proteinet och påvisar inte S-proteinet. De vaccin som idag erbjuds marknaden leder till att det bildas antikroppar mot S-proteinet, men inte mot N-proteinet.

I de fall antikroppstestning görs på medicinsk indikation efter vaccination är det viktigt att säkerställa att det test som används påvisar de antikroppar som specifikt bildats efter vaccination.

Om det vid laboriet finns behov av att mäta antikropps nivåerna riktade mot S-proteinet bör ett kvantitativt antikroppstest användas.

Prevalensens inverkan på testresultatet

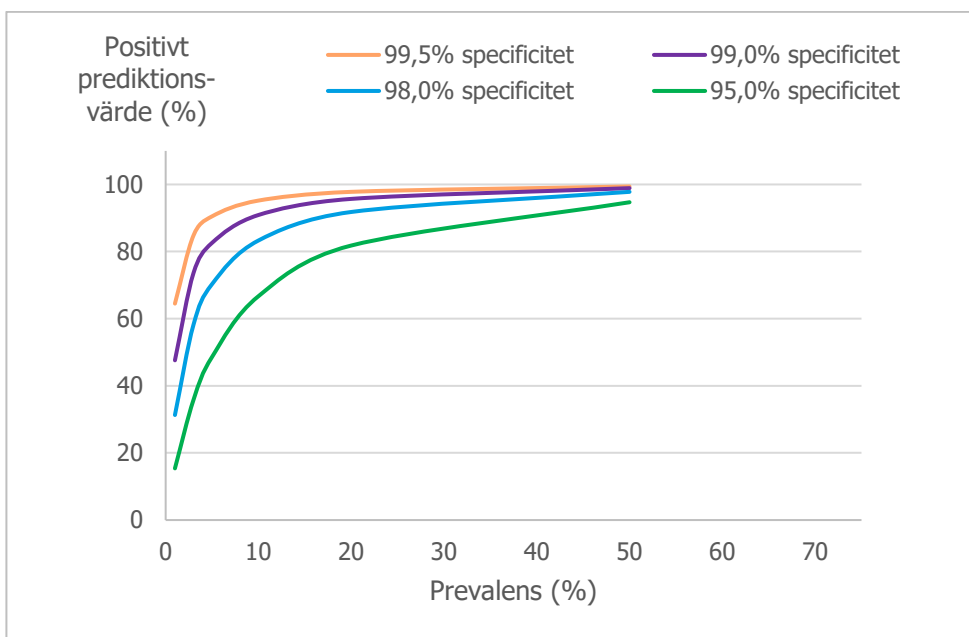
Nedan följer räkneexempel, tabell och figur som visar hur prevalens av antikroppar och testets prestanda påverkar säkerheten i testresultatet.

Räkneexempel: Om 1 procent av befolkningen har antikroppar och testet har en specificitet på 99,0 procent får ungefär hälften av de som testats positivt ett felaktigt positivt resultat, det vill säga testet visar förekomst av antikroppar trots att man inte har sådana. Om istället 10 procent av befolkningen har antikroppar och testet har en specificitet på 99,0 procent får en av tio som fått ett positivt resultat ett felaktigt positivt resultat.

Tabell 1. Exempel på hur resultatet varierar med testets specificitet och förekomst av antikroppar i befolkningen. 10 000 individer testas och testets känslighet är 90 procent. Antal personer är avrundat till heltal i tabellen.

Prevalens	1 procent			5 procent			10 procent		
Testets specificitet i procent	100,0	99,5	99,0	100,0	99,5	99,0	100,0	99,5	99,0
Antal positiva utifrån förekomst	100	100	100	500	500	500	1000	1000	1000
Antal negativa utifrån förekomst	9900	9900	9900	9500	9500	9500	9000	9000	9000
Sant positivt resultat i test	90	90	90	450	450	450	900	900	900
Sant negativt resultat i test	9900	9851	9801	9500	9453	9405	9000	8955	8910
Falskt positivt resultat i test	0	50	99	0	48	95	0	45	90
Falskt negativt resultat i test	10	10	10	50	50	50	100	100	100
Andelen positiva som är sant positiva (positivt prediktionsvärde) i procent	100,0	64,5	47,6	100,0	90,5	82,6	100,0	95,2	90,9

Figur 1. Andelen positiva testresultat som är sant positiva (positivt prediktionsvärde) utifrån specificitet och prevalens.



Förslag på olika sätt att förbättra positivt prediktionsvärde (PPV)

- Välj ett test med mycket hög specificitet när prevalensen är låg, under fem procent. Ju lägre prevalens desto högre specificitet krävs.
- Vid testning av en grupp där det är känt eller troligt att många har antikroppar kan ett test med något lägre specificitet accepteras.

Rekommenderad prestanda för antikroppstester

Rekommendationen avser alla typer av tester som påvisar IgG alternativt samtliga antikroppsklasser (total-Ig). I ett test kan även IgM och IgA ingå, men ingen rekommenderad prestanda ges i vägledningen för dessa sistnämnda antikroppsklasser.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer utgår från ett positivt prediktionsvärde (PPV) över 90 procent, vilket innebär att testresultatet är korrekt för minst nio av tio av dem som får ett positivt testresultat.

Följande prestanda rekommenderas för att ge ett PPV över 90 procent även i en situation då prevalensen är lägre än 10 procent:

- Känslighet $\geq 90,0$ procent
- Specificitet $\geq 99,5$ procent

Testet bör även ha god repeterbarhet, reproducerbarhet och precision.

Tabell 1 anger konfidensintervall som behöver uppfyllas för känslighet respektive specificitet vid PPV över 90 procent och där prevalensen varierar. I en situation med prevalens över 10 procent kan tester med lägre specificitet accepteras.

Tabell 1. Prestanda utifrån olika prevalensnivåer för ett PPV över 90 procent.

Prevalens	Känslighet ¹	Specificitet ¹	PPV
> 17 procent	$\geq 90,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 82,6-94,5)	$\geq 98,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 95,0-99,2)	>90,2 procent
14-17 procent	$\geq 90,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 82,6-94,5)	$\geq 98,5$ procent (95 procent konfidensintervall: 95,7-99,5)	>90,7 procent
10-14 procent	$\geq 90,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 82,6-94,5)	$\geq 99,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 96,4-99,7)	>90,9 procent
5-10 procent	$\geq 90,0$ procent (95 procent konfidensintervall: 82,6-94,5)	$\geq 99,5$ procent (95 procent konfidensintervall: 97,2-99,9)	>90,5 procent

¹Beräknat på en panel med 100 positiva och 200 negativa serumprover och konfidensintervall beräknat enligt Wilson score-metoden (se [CLSI EP12-A2 \(2008\)](#)). Serumpanelen för utvärdering bör vara utformad så att den omfattar klinisk och analytisk validitet (se exempelvis "Annex: Assay validation" i rapporten [Target product profile: Antibody tests to help determine if people have immunity to SARS-CoV-2](#) utgiven av Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Storbritannien år 2020).

Allmänt om immunsvaret

Vid flertalet akuta virusinfektioner byggs det upp ett skydd mot viruset. Generellt för virusinfektioner gäller att flera olika immunfunktioner samarbetar för att bekämpa infektionen. Förutom skyddande antikroppar bidrar även andra delar av immunförsvaret, såsom det cellmedierade försvaret med exempelvis cytotoxiska T-celler och produktion av kroppsegna substanser som cytokiner.

För covid-19 finns idag viss kunskap om hur stor den del av skyddet som utgörs av antikroppssvaret. Mycket talar för att så kallade neutraliserande antikroppar utgör det huvudsakliga skyddet mot sjukdomen, samtidigt som de är en markör för att immunförsvaret aktiverats. Det är inte klarlagt i vilken utsträckning det cellmedierade immunsvaret bidrar till begränsning av infektionen.

Vid en virusinfektion bildas antikroppar mot olika delar av viruset. En del av de antikroppar som bildas är neutraliserande antikroppar som binder till viruset och förhindrar att viruset tar sig in i cellerna. Den antikroppsproduktion som startar inom en eller några veckor från det att en person genomgår en virusinfektion kommer över tid att sjunka. Vanligtvis utvecklar kroppens immunförsvaret ett minne som känner igen samma typ av virus om personen utsätts för det igen. Kroppen kan då snabbt påbörja produktionen av antikroppar igen. På liknande sätt producerar kroppen ett immunsvaret, inklusive antikroppar, efter vaccination.

För sjukdomen sars som också orsakas av ett coronavirus har man i ett begränsat antal studier visat att antikroppar som neutraliserar viruset kan kvarstå under flera år efter utbrottet under 2002-2003. Med den kunskap som idag finns om covid-19 är det inte klarlagt hur länge antikroppar och skydd mot återinfektion kvarstår. Sedan tidigare är det känt att individer som smittats av andra cirkulerande coronavirus som orsakar förkylning utvecklar ett antikroppsvar och skyddas mot återinfektion under en tidsperiod upp till något eller några år. I de fall återinfektion sker är den ofta mild eller asymtomatisk.

Immunsvaret efter genomgången covid-19 eller vaccination

Det skydd som man får efter genomgången covid-19 kan variera från person till person och beror på faktorer som infektionens omfattning och personens immunsvaret.

Personer som har antikroppar mot SARS-CoV-2 efter genomgången covid-19 bedöms generellt sett vara mindre mottagliga för återinfektion under minst ett halvår efter infektionstillfället. Om en återinfektion sker bedöms risken för allvarlig sjukdom vara lägre. Det är sannolikt att smittsamheten för dessa personer är lägre, vilket medför att risken att föra smitta vidare också minskar.

Personer som har genomgått vaccination enligt den plan som finns uppställd för det vaccin som använts bedöms utifrån resultaten i de kliniska vaccinprovningarna löpa mindre risk för sjukdom. Studier pågår för att klarlägga vaccinationskyddets varaktighet och roll när det gäller minskad smittspridning.

Innebörden av testresultat

Nedan beskrivning av IgM- respektive IgG- antikroppssvar förutsätter att testet som används har en mycket hög prestanda, se avsnitt *Rekommenderad prestanda för antikroppstester*.

IgM-antikroppssvar

Ett positivt IgM-antikroppssvar kan tyda på pågående eller nyligen genomgången covid-19. IgM kan påvisas inom några dagar från symptomdebut (eller efter vaccination) och kvarstå en tid efter tillfrisknande. IgM-positiva antikroppssvar är i regel inte lika specifika som IgG och kan i vissa fall uppkomma oberoende av covid-19, så kallad ospecifik reaktivitet. Ett positivt IgM-antikroppssvar bedöms därför ha begränsat värde både för påvisande av pågående eller genomgången infektion.

IgM kan kvarstå efter symtom- och smittfrihet vilket innebär att personer kan vara IgM-positiva utan att ha pågående sjukdom. Ett positivt IgM-antikroppssvar bör inte användas för att diagnosticera covid-19 eller för att bedöma om en individ är smittsam.

IgG-antikroppssvar

Ett positivt IgG-antikroppssvar tyder på genomgången covid-19 eller att personen har vaccinerats mot covid-19. Baserat på den kunskap vi har idag bedömer myndigheten att ett positivt IgG-antikroppssvar medför skydd mot covid-19.

IgG uppträder efter någon vecka till en dryg månad efter infektionsdebut. Ett antikroppstest tas av den anledningen tidigast två veckor efter att personen tillfrisknat.

Antikroppssvar efter vaccination uppträder vanligtvis inom ett par veckor efter vaccinationstillfället. Det är viktigt att komma ihåg att ett mätbart antikroppssvar kort efter vaccination inte är detsamma som full skyddseffekt.

Ett negativt IgG-antikroppssvar innebär att inget antikroppssvar har påvisats vid teststillfället, alternativt att personen har så låga IgG-nivåer att de inte kan påvisas av det test som används. En ytterligare anledning kan vara att det test som används inte påvisar de antikroppar man får efter vaccination. Ett negativt IgG-antikroppssvar utesluter därför inte genomgången infektion alternativt skydd genom vaccination.

Ytterligare information om immunsvår och antikroppstester vid covid-19

[Diagnostic testing for SARS-CoV-2](#) (WHO, September 2020)

La Marca A, et. al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020 Sep; 41(3): 483–499. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.001

Nathan Post, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0244126. Published online 2020 Dec 31. DOI: 10.1371/journal.pone.0244126

Poland G et al. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020 14-20 November; 396(10262): 1595–1606. Published online 2020 Oct 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna. **Östersund** Forskarens väg 3. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se