



Folkhälsomyndigheten

Provtagning vid PCR-påvisning av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna

En litteratursammanställning



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar från Folkhälsomyndighetens publikationsservice, publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

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, 2020.

Artikelnummer: 20167

Om publikationen

Denna litteraturgenomgång har genomförts för att sammanställa slutsatser från publikationer där känsligheten vid PCR-påvisning av SARS-CoV-2 jämförts vid provtagning mellan olika delar av de övre luftvägarna. Fokus har varit vid påvisning av virus i de övre luftvägarna.

Den analytiska träffsäkerheten och känsligheten i PCR är i regel mycket hög men beroende på frågeställning och symtombild är provtagning av relevant lokal respektive tidpunkt i sjukdomsförloppet avgörande för slutsats om förekomst av sjukdom eller inte utifrån provresultatet.

Sammanställningen vänder sig till kliniska mikrobiologiska laboratorier och andra ansvariga aktörer som ansvarar för genomförande av PCR-testning för att påvisa pågående covid-19 med infektionsfokus i de övre luftvägarna.

I dokumentet används genomgående begreppet PCR som kortform för det längre begreppet realtids RT-PCR.

Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell

Avdelningschef, avdelningen för mikrobiologi

Innehåll

Om publikationen	3
Förkortningar	6
Sammanfattning	7
Summary	8
Rekommendationer för provtagning	10
Bakgrund.....	11
Avgränsningar	12
Syfte	13
Metod.....	14
Resultat.....	17
Näshåla	28
Yttre näshåla	28
Mid turbinat prov (MTP)	28
Munhåla	29
Munsvabb.....	29
Saliv.....	29
Berikad saliv	33
POPS.....	33
Gurgelprov.....	34
Sputum	35
Svalg/orofarynx.....	35
Provtagning på barn	37
Svenska erfarenheter	38
Diskussion	42
Näshåla	42
Nasofarynx	42
Munhåla	42
Sputum	43
Svalg.....	44

Barn.....	44
Slutsats och rekommendationer	44
Referenser	46
Appendix A	53

Förkortningar

ACE2	Angiotensin II-receptorer
BAL	Bronskölvätska
MTP	Mid turbinat prov
NPH-aspirat	Nasofarynxaspirat
NPH-prov	Nasofarynxprov
ONPH-prov	Orofarynx och nasofarynxprov
OPH-prov	Orofarynx/svalgprov
OPH-sekret	Orofarynx/svalgsekret
Realtids RT-PCR	Realtids Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. Metod för att amplifiera och påvisa nukleinsyra i ett prov. I denna rapport används genomgående begreppet PCR som kortform för det längre begreppet realtids RT-PCR
POPS	Posterior Oropharyngeal Saliva
SARS-CoV-2	Det virus som orsakar covid-19
HSVP	Hälso- och sjukvårdspersonal
WHO	Världshälsoorganisationen

Sammanfattning

Sedan covid-19 började spridas globalt pågår ett intensivt arbete för att generera kunskap om det virus, SARS-CoV-2, som orsakar sjukdomen. Kunskap som kan hjälpa oss att begränsa utbrottet. Ett område där det behövs mer kunskap är kring vilket typ av patientprov som är mest relevant för att diagnostisera pågående covid-19 infektion med PCR.

Då viruset var okänt fram tills slutet på 2019, har ett flertal metoder för provtagning använts och utvärderats baserat på erfarenhet från tidigare kända luftvägsinfektioner, där standardmetoden är provtagning av området mellan den bakre näsöppningen och svalget, ett så kallat nasofarynxprov (NPH-prov). SARS-CoV-2 har påvisats, antingen genom påvisning av virusets arvs massa eller genom att man isolerat odlingsbart virus, i flera olika provlokaler från övre och nedre luftvägarna, faeces, urin, blod och sperma.

Denna rapport är en sammanställning av tillgänglig litteratur kring olika provtagningslokaler (d.v.s. vilken del av kroppen som provtagits) för att få överblick av kunskapsläget inom området. Slutsatser från denna sammanställning avses att ligga till grund för rekommendationer om provtagningslokaler som uppfyller syftet med provtagningen. Fokus för denna rapport är lämplig provtagningslokal för att påvisa SARS-CoV-2 i diagnostiskt syfte i de övre luftvägarna tidigt i infektionsförloppet (under första sjukdomsveckan).

Provtagning i nasofarynx tas i första hand av sjukvårdsutbildad personal och möjligheterna för en individ att ta prover på sig själv är begränsade med anledning av svårigheten att ta provet korrekt samt det obehag som provtagning kan innebära.

Studier visar att nasofarynx inte alltid är en mer känslig provlokal för påvisning av SARS-CoV-2 vid covid-19 i de övre luftvägarna jämfört med andra provtagningslokaler. Det finns även behov av att säkerställa vilka lokaler för provtagning som är tillförlitliga och lämpar sig för egenprovtagning, det vill säga provtagning utförd av individen själv.

Saliv har visat lovande resultat och många studier påvisar att saliv kan vara ett provtagningsmaterial som ger likvärdiga resultat som nasofarynxprov vid påvisning av virus i de övre luftvägarna tidigt i infektionsförloppet. Då virusnivåerna i regel sjunker avsevärt efter den första sjukdomsveckan finns det en ökad risk för falskt negativa prov om provet tas mer än en vecka efter symptomdebut.

Studier visar sammantaget att svalgprov respektive prov från näshålan jämfört med NPH- och saliv-prov är ett mindre tillförlitligt provtagningsmaterial för påvisande av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna.

En kombination av olika provtagningsmaterial kan öka känsligheten för påvisning av SARS-CoV-2.

Summary

Since covid-19 begun to disseminate globally, an intense research activity has taken place in order to increase the knowledge about the virus, SARS-CoV-2, and how to reduce the spread of disease caused by the virus. How to best sample for the virus is one of the most important issues that needs to be addressed. More knowledge is urgently needed to determine the most reliable and appropriate sampling strategy for subsequent detection of SARS-CoV-2 RNA using PCR. Rapid and reliable diagnostics is crucial in order to identify infections and conduct effective control measures to reduce the spread of disease.

SARS-CoV-2 was unknown until 2019, and most of the sampling methods used so far has therefore been based on methods used in diagnostics of other viral upper respiratory tract infections. Most commonly, sampling from nasopharynx has been used and recommended. SARS-CoV-2 can be identified, either through detection of viral RNA, or through cultivation of the virus, from several sampling sites, such as the upper and lower respiratory tract, faecal samples, urine, blood and sperm.

This report describes the scientific literature available so far, that evaluates different sampling sites suitable for subsequent PCR detection of viral RNA. The focus of this report is to identify appropriate sampling sites for detecting SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract in the early phase of the disease (during first week of symptoms) for diagnostic purposes. The purpose of this report is to identify conclusions that forms a base for sampling recommendations.

Health care professionals primarily conduct nasopharyngeal sampling. Self-sampling using a nasopharyngeal swab is used very limited due to difficulty to perform the sampling correctly and the inconvenience for the patient that the sampling might cause.

Studies show that sampling of nasopharynx does not always present the highest sensitivity in comparison to other sampling sites for detection of SARS-CoV-2 RNA in the upper respiratory tract in the early phase of disease. There is a need to identify alternative sampling sites that are at least equally sensitive and that can be conducted through self-sampling. This could spare healthcare resources including the need for specific sampling devices, which can be limited in a pandemic situation, as well as reducing the risk of transmission of the virus from the patient to health care workers

Saliva has shown promising results and many studies show that saliva could represent a sample with a performance that compare to nasopharynx when taken in the early phase of the disease. The virus quantities decrease as the disease progresses, which is why the risk of obtaining false negative samples increase with time after onset of disease, typically after a week or more of presenting symptoms.

Studies show that sampling in the nose or throat (oropharynx) presents less sensitive sampling sites compared to nasopharynx or saliva for detection of SARS-

CoV-2 in the upper respiratory tract. Furthermore, a combination of different sampling sites can increase the sensitivity for detection of SARS-CoV-2.

Rekommendationer för provtagning

Baserat på rådande kunskapsläge rekommenderas följande för provtagning inför PCR detektion av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna under den första sjukdomsveckan;

- Näshåla rekommenderas inte som ensam provlokal, men kan användas till exempel i tillägg till svalg- respektive salivprov för egenprovtagning. MTP visar högre känslighet, men kräver speciell provtagningsutrustning och utbildad HSVP. Det bör beaktas att underlaget för att rekommendera MTP-prov i dagsläget är begränsat.
- NPH-prov rekommenderas om provet tas av utbildad HSVP samt att provtagningsmateriel och relevant skyddsutrustning finns att tillgå.
- Saliv erbjuder ett bra alternativ till NPH-prov som förenklar provtagning, sparar resurser och inte utsätter patienterna för obehag. Beaktan bör tas till laboratoriernas möjlighet till provupparbetning och vidare hantering av proverna inför PCR-detektion. Berikade salivprover såsom POPS, gurgelprover kan användas på samma sätt som ”rena” salivprover.
- Sputumprov rekommenderas i de fall detta provmaterial finns att tillgå.
- Svalg-prov rekommenderas inte som ensam provlokal, men kan användas till exempel i tillägg till näshåle-prov och salivprov för egenprovtagning.

Bakgrund

SARS-CoV-2 är det virus som orsakar infektionssjukdomen covid-19. Viruset har sedan början av 2020 spridits över hela världen och orsakat en pandemi med svåra konsekvenser för människors hälsa och för samhället som följd.

Ett av de viktigaste verktygen för att begränsa smittspridningen är en tillförlitlig provtagning och laboratoriediagnostik av sjukdomen. Vid fastställande av pågående SARS-CoV-2 infektion har man utgått från den standardprovtagning som är gemensam för virus som orsakar andra luftvägsinfektioner. Allt eftersom ny kunskap kring SARS-CoV-2 genereras finns det numera anledning att precisera provtagningsmetoden för att bättre anpassas specifikt för detta virus.

WHO rekommenderar i sitt underlag om luftvägsprover som provtagningsmaterial för påvisning av SARS-CoV-2 i första hand nasofarynxprov (NPH-prov), men att även prover från, såväl nedre luftvägar som ytterligare lokaler i de övre luftvägarna kan användas (1). De skriver också att viruset kan detekteras i prover från munhålan, faeces, urin, blod och sperma. Men att det är för få studier och tvetydiga resultat för att dessa provlokaler ska kunna anses lämpliga för standardprovtagning.

Vid diagnostik av luftvägsvirus är NPH-prov etablerad provtagningsmetod och utförs genom att en böjlig provtagningspinne förs in genom ena näsborren, längs näsbotten till bakre svalgväggen. Denna procedur är för den icke tränade tekniskt komplicerad att utföra, kan orsaka obehag hos patienten och kan i vissa fall leda till smärta och blödning. Det kan även stimulera nysningar eller hosta vilket leder till att vätskedroppar och aerosoler bildas och med detta en risk för smitta för hälso- och sjukvårdspersonal (HSVP) som utför provtagningen. Vidare har den stora efterfrågan på provtagningsmaterial resulterat i global brist på provtagningsmaterial såsom provtagningspinnar, provrör och provtagningsmedium. Det innebär även en stor belastning för hälso- och sjukvården att tillgodose det mycket stora behovet av provtagning som pandemin medfört liksom att provtagningen innebär konsumtion av personlig skyddsutrustning för hälso- och sjukvårdspersonalen som utför provtagningen. Provtagningslokalen bör också anpassas utifrån klinisk bild och när i infektionsförloppet provet tas. NPH-prov har visat sig i vissa fall vid infektionsfokus i de nedre luftvägarna kunna ge falsk negativa provsvar, då vissa patienter helt kan sakna virus i övre luftvägar, men ha rikligt av virus i nedre luftvägsprov (2).

Med tanke på den storskaliga testningen som sker globalt är efterfrågan på ett alternativt provtagningsförfarande stort. Andra provlokaler såsom svalg och näsa har därför utvärderats. Även sekret av olika slag såsom saliv, sputum (prov upphostat från nedre luftvägarna - trachea och bronker), POPS ("posterior oropharyngeal saliva" - harklas upp från bakre delen av halsen), munhålesvabbar mm.

Salivprov är ett önskvärt provtagningsmaterial då det kräver minimalt med utrustning, endast en steril behållare med lock. Provtagningen kan utföras utan

hälso- och sjukhuspersonal samt innebär ett icke-invasivt ingrepp som lättare tolereras av de som ska provtas. Det finns dock en del tekniska utmaningar att automatisera och införa storskalig testning med saliv respektive sputum då de befintliga systemen på laboratorierna är validerade för gängse standardiserade provtagningslokaler för luftvägsvirus. Saliv är på grund av enkelheten i provtagningsförfarandet också ett önskvärt provtagningsmaterial för barn. Detta mot bakgrund av att barn själva sällan blir svårt sjuka i covid-19 och att det därmed för det enskilda barnet oftast inte finns någon medicinsk indikation för provtagningen. Egennytta för barnet kan dock vara möjligheten till snabbare återgång till skola och barnomsorg trots kvarvarande lätta symtom som ett negativt provsvar kan möjliggöra, se Folkhälsomyndighetens *Vägledning för påvisning av pågående covid-19 hos barn och unga* (3).

Avgränsningar

Denna rapport är inte per definition en systematisk litteraturstudie. Sökningen utfördes i PubMed som bedömdes som den mest relevanta databasen för ändamålet. Endast en person gick igenom publikationslistan och gjorde urvalet för inkludering i rapporten. Detta ökar risken för att relevanta artiklar kan ha missats. Relevansbedömning har inte utgått från en vedertagen metodik såsom QUADAS eller liknande. I denna rapport har endast identifierade vetenskapliga publikationer som genomgått vetenskaplig granskning av oberoende forskare ("peer review") beskrivits och slutsatserna dragits av den sammanlagda informationen. Sökningen genomfördes den 22 september 2020, vilket gör att publikationer från senare datum inte inkluderats.

Värden för känslighet och specificitet har beräknats, men inte varit avgörande för bedömningen av provtagninglokalernas användbarhet. Det är viktigt att påpeka att det för provtagning av SARS-CoV-2 inte förekommer något provmaterial som kan anses vara "gold standard", det vill säga en metod som alltid ger ett fullständigt tillförlitligt resultat. Olika studier har därför jämfört resultaten mot olika provtagningsreferenser och det förekommer ibland falskt negativa provresultat även för den provlokal man jämför med. SARS-CoV-2 kan utöver från provlokaler i de övre luftvägarna också detekteras i prover från de nedre luftvägarna, faeces, urin, blod och sperma. Denna rapport fokuserar påvisning av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna.

Syfte

Syftet med denna rapport är att studera den vetenskapliga litteratur som finns avseende provtagningslokaler för påvisning av SARS-CoV-2. Känsligheten för olika provtagningslokaler för påvisning av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna inför PCR-diagnostik beskrivs. Rapporten har vidare syftet att tillgängliggöra den samlade kunskapen inom området och lägga grunden till rekommendationer angående provtagning tidigt i infektionsförloppet vid misstänkt covid-19 med infektionsfokus i de övre luftvägarna baserat på nuvarande kunskapsläge.

Metod

En genomgång av litteraturen utfördes genom att definiera en sökstrategi för att hitta vetenskapliga publikationer där olika provtagningsmetoder som föregår PCR diagnostik beskrivits.

Den publikationsdatabas som valdes var [PubMed](#) som är en känd internationell databas med ambitionen att samla vetenskapliga sammanställningar av SARS-CoV-2. En väletablerad söksträng för att identifiera SARS-CoV-2 viruset användes med tillägg av sökord som identifierar de olika provtagningslokalerna samt PCR-diagnostik. Sökningen utfördes den 22 september 2020.

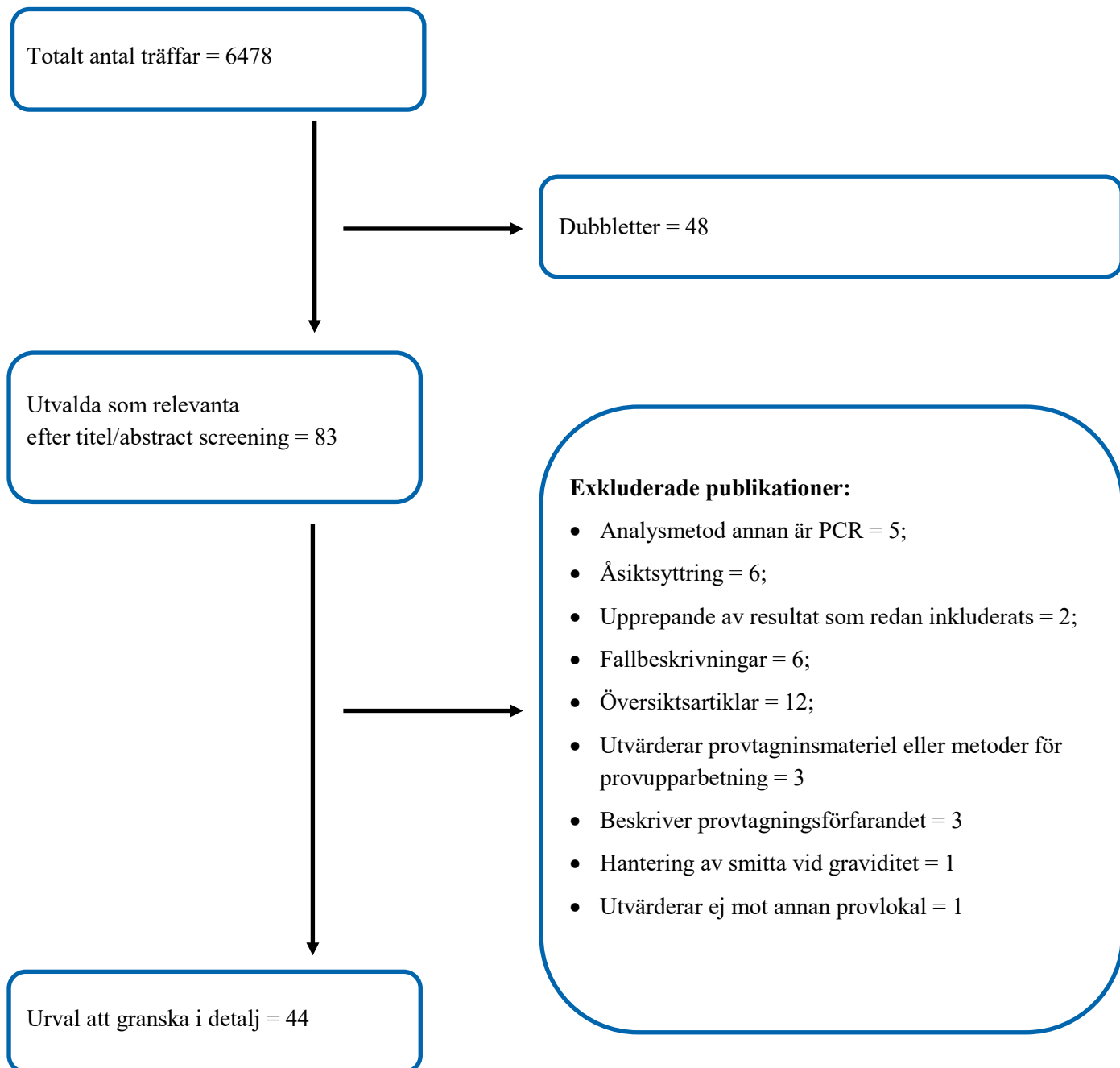
Figur 1 beskriver urvalsprocessen av publikationer. Sökningen var bred för att i möjligaste mån fånga upp all vetenskapligt granskad tillgänglig litteratur inom området. Dubletter rensades bort och relevansbedömning utfördes utifrån titel och abstrakt. Det urval av artiklar som bedömdes relevant lästes i fulltext. Publikationer som efter fulltextgranskning inte uppfyllde relevanskraven sorterades bort. Resterande publikationer analyserades i detalj. Detta arbete utfördes endast av en person, inte flera oberoende, som sig bör vid en systematisk litteraturöversikt.

I tillägg granskades referenser omnämnda i ett antal översiktsartiklar för att säkerställa att relevanta publikationer inte missats.

Databaserna MedRxiv och BioRxiv söktes också med en förenklad söksträng för att se nya studier som ännu inte publicerats. Detta är databaser där forskare kan tillgängliggöra sina resultat direkt de är sammanställda. det vill säga innan de genomgått granskning av oberoende forskare (s.k. peer review). Tillförlitligheten för de resultaten är således lägre då somliga publikationer riskerar att senare inte hålla för en oberoende granskning. Ingen av de identifierade studier som presenterats i dessa databaser motsäger resultat från de publicerade studierna inkluderade i denna rapport.

Utförlig beskrivning av sökstrategin finns att tillgå i Appendix A.

Figur 1. Illustration av urvalsprocessen för publikationerna i denna rapport



Inklusionskriterier:

- Publikationer som beskriver provtagning inför PCR-påvisning av SARS-CoV-2 från åtminstone två olika provlokaler i luftvägarna.

Exklusionskriterier:

- Analys med andra metoder än PCR (till exempel snabbtester eller antikroppsdetektion).
- Utvärdering av olika PCR-protokoll.
- Utvärdering av provupparbetning (till exempel buffertlösningar för transport av prover, extraktionskit mm).
- Fallbeskrivningar.
- Mätning av tolerans för olika provtagningsprocedurer.
- Publikationer som hänvisar till eller beskriver data från andra originalartiklar redan inkluderade i analysen (till exempel ”letters”, översiktsartiklar).

Sökresultaten kategoriserades baserat på vilken provtagningslokal som studerats.

De olika provlokalerna kategoriserades enligt följande:

- Näsa.
 - Yttre näshålan (insida av näsvinge).
 - ”Mid turbinate” (MTP) (Särskild provtagningspinne som når längre in i näsan – tills det tar stopp).
- Nasofarynx (bakre övre svalgväggen som nås via näsan).
- Munhåla
 - Munsvabb (tunga el insida av kind).
 - Saliv.
 - ”Berikad” saliv (blandning av saliv, hosta och snytning – engelska ”enhanced saliva”).
 - Saliv från bakre svalg (POPS).
 - Gurgelprov.
- Sputum.
- Svalg/orofarynx (slemhinna längst bak i svalget/bakre svalgväggen som nås via munnen).

Ytterligare uppdelning gjordes för studier på barn.

Resultat

Av totalt 6478 träffar i PubMed bedömdes slutligen 44 artiklar uppfylla inklusionskriterierna för denna rapport.

Antal relevanta publikationer uppdelat på provtagningslokal är beskrivna i Tabell 1.

Författarna till studierna inkluderade i denna rapport är verksamma i följande länder; USA, Italien, Storbritannien, Hongkong, Brasilien, Turkiet, Japan, Canada, Kina, Frankrike, Mexiko, Thailand, Malaysia, Australien, Vietnam, Nederländerna, Singapore, Korea, Iran, Tyskland och Danmark.

Publikationstyper bland de artiklar som inkluderades i rapporten var; 20 originalartiklar, 13 ”letters” och 11 ”short communications”.

Tabell 1. Antal artiklar i denna rapport uppdelat på vilka provtagningslokaler som utvärderats. NPH-prov är referenslokal i de flesta studier, vilket förklarar att så få studier utvärderat denna provlokal.

Provtagningslokal	Studier på vuxna	Studier på barn
		Antal studier
Munsvabb	21	1
Saliv	172	2
Berikad saliv	1	-
POPS	33	13
Gurgelprov	2	-
Svalg/orofarynx	104,5,6	1
Sputum	27	-
Yttre näshåla	71,2,4,5,6	-
MTP	31	1

¹. Tu et al. New England Journal of Medicine, 2020, ². Hanson et al. JCM, 2020, ³. Cheuck et al. CID, 2020. ⁴Wehrhahn et al. JCD, 2020, ⁵. Vlek et al. EJCMID, 2020, ⁶. Therchilsen et al. Diagnostics, 2020, ⁷. Mohammadi et al. EBioMedicine, 2020. De upphöjda siffrorna anger publikationer som utvärderat flera olika provlokaler.

En komplett lista på inkluderade referenser och resultaten i korthet finns i Tabell 2.

En lista på de referenser som i första urvalsprocessen, där titel och abstrakt screenades, bedömdes som relevanta, men som exkluderades vid analys av fulltextartiklarna finns beskrivna i Tabell 3.

Tabell 2. Översikt över studier inkluderade i rapporten samt vilka metoder som utvärderats. Viktigt att notera är att det vid provtagning för PCR-påvisning av SARS-CoV-2 inte finns någon "gold standard" referensmetod. Känslighet och specificitet är här beräknade utifrån den metod de enskilda publikationerna angett som jämförande metod (se kolumn "Referensmetod" i tabellen). Specificiteten i detta sammanhang beräknas utifrån positiva fynd i referensmetoden som sant positiva vilket innebär att om referensmetoden inte detekterar samtliga fynd erhålls en specificitet <100%.

Nummer	Författare	Provlokal	Referensmetod	Population	Sant positiv	Falskt positiv	Sant negativ	Falskt negativ	Känslighet	Specificitet	Referens
1	Azzi et al	Saliv	NPH-prov och kliniska symtom/labbarvariabler	25 patienter med svåra eller mycket svåra symtom	25	0	0	0	ER	ER	(4)
2	Byrne et al	Saliv	Näshåla och OPH-sekret	110 patienter med misstänkt covid-19	12	0	98	2	85,7	100	(5)
3	Cheuk et al	POPS	NPH-prov eller NPH-aspirat (70/30)	229 parade prover varav 7 barn	104	37	70	18	85,2	65,4	(6)
4	Güclü et al	Saliv	NPH-prov	30 patienter inlagda med konfirmerad inf, 15 patienter med symtom, 19 akutmott med symtom	ER	ER	ER	ER	85,2	89,2	(7)
5	Hanson et al	Saliv	NPH-prov	355 patienter	75	6	268	5	93,8	97,8	(8)
	Hanson et al	Yttre näshålan	HSVP NPH-prov	354 patienter	69	1	273	11	86	99,6	
6	Iwasaki et al	Saliv	NPH-prov	76 patienter	8	1	66	1	88,9	98,5	(9)
7	Jamal et al	Saliv	NPH-prov	91 inlagda med covid-19	44	8	19	20	68,8	70,4	(10)
8	Landry et al	Saliv	NPH-prov	35 positiva prover	30	2	89	5	85,7	97,8	(11)
9	Leung et al	Gurgelprov	NPH-prov	62 patienter och 95 matchade prover	45	13	44	7	86,5	77,2	(12)

Nummer	Författare	Provlokal	Referensmetod	Population	Sant positiv	Falskt positiv	Sant negativ	Falskt negativ	Känslighet	Specificitet	Referens
10	Miguères et al	Saliv	NPH-prov	123 patienter på sjukhus varav 44 positiva	34	3	79	7	82,9; 88,2 (assympt) 94,7 (sympt)	96,3	(13)
11	Moreno-Contreras et al	Saliv	NPH-prov	253 patienter	41	28	102	11	78,8	78,5	(14)
12	Otto et al	POPS	NPH-prov	98 patienter öppenvård	45	4	43	0	100	91,5	(15)
13	Pasomsub et al	Saliv	ONPH-prov	200 patienter SARS-CoV-2 positiva	ER	ER	ER	ER	98,9	84,2	(16)
14	Procop et al	Berikad saliv	NPH-prov	216 patienter med covid-symtom	38	0	178	1	97,4	100	(17)
15	Rao et al	Saliv	NPH-prov	217 assymtomatiska unga män	73	76	57	11	87	43	(18)
16	Nunes Vaz et al	Saliv	ONPH-prov	155 patienter	67	2	82	4	94,4	97,6	(19)
17	Williams et al	Saliv	NPH-prov	622 patienter	33	1	516	6	84,6	99,8	(20)
18	Wyllie et al NEJoM	Saliv	NPH-prov	70 öppenvårdspatienter med covid-19 + 495 assymtomatiska HSVP, varav 13 positiva	ER	ER	ER		ER	ER	(21)
19	Zhu et al	Saliv	Luftvägsprover	944 patienter, varav 442 positiva	382	15	502	60	86,4	97	(22)

Nummer	Författare	Provlokal	Referensmetod	Population	Sant positiv	Falskt positiv	Sant negativ	Falskt negativ	Känslighet	Specificitet	Referens
20	Chau et al	Saliv	NPH-prov	30 varav 27 lämnade salivprov	20	1	1351	7	74	99,9	(23)
21	To et al	Saliv	NPH-prov och sputum	12 patienter	11	0	33	1	91,7	100	(24)
22	Zhang et al	Topsning i munhåla	NPH-prov	16 patienter	ER	ER	ER	ER	ER	ER	(25)
23	Hung et al	POPS	POPS vid olika tidpunkter på dagen	18 patienter	ER	ER	ER	ER	ER	ER	(26)
24	Altamirano et al	Yttre näshålan	OPH-prov	30 patienter	11	1	18	0	100	94,7	(27)
25	McCulloch et al	Yttre näshålan	NPH-prov	41 positiva patienter	28	ER	150	7	80	97,9	(28)
26	Péré et al	MTP	NPH-prov	44 patienter varav 37 positiva	33	0	7	4	89,2	100	(29)
27	Pinniti et al	MTP	NPH-prov	40 patienter	29	ER	ER	5	ER	ER	(30)
28	Guo et al	Gurgelprov	NPH-prov	11 patienter	1	0	17	6	73,9	100	(31)
29	Lin et al	Sputum	OPH-prov	54 positiva patienter	19	4	8	21	82,6	27,6	(32)
30	Patel et al	OPH-prov	NPH-prov	146 parade prover	18	3	121	4	81,8	97,6	(33)
31	Wang et al	OPH-prov	NPH-prov	120 parade prover från öppenvård	11	1	63	45	19,6	98,4	(34)
32	Wang et al	OPH-prov	NPH-prov	353 patienter (varav 192 öppenvård)	18	9	277	49	26,9	96,9	(35)
33	Wehrhahn et al	yttre näshålan och svalg	Näshåla och OPH-prov eller ONPH-prov	236 patienter varav 25 positiva	24	1	153	0	99,4	100	(36)

Nummer	Författare	Provlokal	Referensmetod	Population	Sant positiv	Falskt positiv	Sant negativ	Falskt negativ	Känslighet	Specificitet	Referens
34	Vlek et al	Kombinerat prov nashåla och svalg	NPH-prov	80 HSVP varav 25 positiva	25	2	80	0	97,6	100	(37)
35	Yu et al	OPH-prov	NPH-prov	50 patienter	6	13	28	3	68,3	66,7	(38)
	Yu et al	OPH-prov	"Ground truth"	50 patienter	19	0	28	3	86,4	100	
36	Mohammadi et al	Sputum, OPH-prov	NPH-prov	757 positiva covid-19 patienter	ER	ER	ER	ER	ER	ER	(2)
37	Capecchi et al	OPH-sekret	NPH-prov	136 patienter varav 2 öppenvård. Av dessa var 18 barn.	25	6	251	18	58,14	97,7	(39)
38	Chong et al	Saliv	NPH-prov	18 barn	13	ER	ER	5	52,9	ER	(40)
39	Palmas et al	MTP	OPH-prov	26 parade prover	20	4	2	0	100	33,3	(41)
40	Han et al	Saliv	NPH-prov	12 barn	8	0	4	0	100	100	(42)
41	Kam et al	Topsning i munhåla	NPH-prov	11 barn	9	0	ER	2	ER	ER	(43)
42	Abdollahi	NPH-aspirat	NPH-prov och OPH-prov	50 patienter	12	2	26	10	54,6	92,9	(44)
	Abdollahi	OPH-prov	NPH-prov och OPH-prov	50 patienter	13	5	25	7	65	83,3	
43	Therchilsen et al	OPH-sekret och nashålan	OPH-prov	109 patienter varav 19 positiva	14	0	104	3	82,3	100	(45)
44	Tu et al	Yttre nashålan	NPH-prov + minst en lokal till	498 patienter som testats med NPH och näsa	47	1	447	3	94	99,8	(46)
	Tu et al	MTP	NPH-prov + minst en lokal till	504 patienter testats med NPH och MTP	50	1	452	2	96,2	99,8	

Nummer	Författare	Provlokal	Referensmetod	Population	Sant positiv	Falskt positiv	Sant negativ	Falskt negativ	Känslighet	Specificitet	Referens
	Tu et al	Munsvabb (tunga)	NPH-prov + minst en lokal till	501 patienter som testats med NPH-prov och tungsvabb	44	2	450	5	89,8	99,6	

Kursiverade siffror indikerar att värdena beräknats för denna rapport, i motsats till då siffrorna angivits i respektive publikation av författarna själva.

Förkortningar: NPH-prov = Nasofarynxprov, NPH-aspirat = Nasofarynxaspirat, ONPH-prov = kombinerat orofarynx och nasofarynxprov, OPH-prov = orofarynxprov, OPH-sekret = orofarynxsekret, POPS = Posterior Orofaryngeal Saliva, BAL = Bronchoalveolar lavage, HSVP = hälso- och sjukvårdspersonal, "Ground truth" = prover som gett positivt utslag med någon av de testade metoderna, ER = ej rapporterat

Tabell 3. Publikationer som i första urvalet bedömdes relevanta, men som senare exkluderades från rapporten.

Författare	Tidskrift	År	Titel	Anledning till exklusion	Referens
Han et al	Clinical Infectious Diseases	2020	Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2	Fallrapport	(47)
Ruggiero et al	Acta paediatrica	2020	Diagnosis of COVID-19 infection in children: Less nasopharyngeal swabs, more saliva	Uttrycker sin åsikt, ingen studie redovisad	(48)
Calame et al	European journal of clinical microbiology & infectious diseases	2020	Sensitivity of nasopharyngeal, oropharyngeal, and nasal wash specimens for SARS-CoV-2 detection in the setting of sampling device shortage	Utvärderar medium för cellkultur samt transport	(49)
Petruzzi et al	Head & neck	2020	COVID-19: Nasal and oropharyngeal swab	Beskriver själva provtagningsförfarandet	(50)
Tu et al	Critical care medicine	2020	Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2: Challenges in Getting Good Specimens, Choosing the Right Test, and Interpreting the Results	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(51)
Han et al	Diagnostics	2020	Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(52)
Harikrishnan et al	The Journal of craniofacial surgery	2020		Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(53)
Henrique Braz-Silva et al	Oral diseases	2020	SARS-CoV-2: What can saliva tell us?	"Letter" där författaren uppmanar till att studera saliv som provtagningsmaterial i högre utsträckning	(54)

Författare	Tidskrift	År	Titel	Anledning till exklusion	Referens
Hung et al	Journal of the Chinese Medical Association	2020	New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared to the current nasopharyngeal or throat swab test?	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(55)
Khurshid et al	International journal of environmental research and public health	2020	Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV)	"Perspective" som beskriver rådande kunskapsläge	(56)
Sapkota et al	Journal of clinical pathology	2020	COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(57)
Sapkota et al	British dental journal	2020	Saliva testing for COVID-19?	"Upfront" kort text som beskriver att saliv som provlokal behöver studeras vidare	(58)
Sri et al	Cureus	2020	A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier	(59)
To et al	The Lancet Infectious diseases	2020	Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study	Beskriver samma patientpopulation som i artikeln av samma författare i CID, men lägger här till serologiska tester	(60)
Goldberg et al	The western journal of emergency medicine	2020	Home-based Testing for SARS-CoV-2: Leveraging Prehospital Resources for Vulnerable Populations	Utvärderar en strategi för "emergency medical service" där ett team åker hem till patienter och tar NPH-prov	(61)
Adeniji et al	African journal of primary health care & family medicine	2020	'Self-collected upper respiratory tract swabs for COVID-19 test': A feasible way to increase overall testing	Översiktsartikel som beskriver resultat från andra studier. Drar slutsatsen att det är provets kvalitet och inte vem som utgör testen som spelar roll	(62)

Författare	Tidskrift	År	Titel	Anledning till exklusion	Referens
			rate and conserve resources in South Africa		
Waghmare et al	The Journal of infectious diseases	2020	Reliability of self-sampling for accurate assessment of respiratory virus viral and immunologic kinetics	Jämför skillnaden mellan olika provtagningspinnar för provtagning i näsa	(63)
Ali et al	Clinical infectious diseases	2020	Throat Wash Testing and COVID-19 Disease: Should We Put Our Money Where Our Mouth Is?	Editorial Commentary som beskriver aktuellt kunskapsläge	(64, 65)
Han et al	The Lancet Infectious diseases	2020	SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients	Rekommendationer för hantering av SARS-CoV-2 hos gravida kvinnor	(66)
Winichakoon et al	Journal of clinical microbiology	2020	Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19	"Letter" som beskriver risken för falskt negativa provresultat från NPH-prov och OPH-prov	(67)
Drew et al	Diagnostic microbiology and infectious disease	2020	The importance of cycle threshold values in interpreting molecular tests for SARS-CoV-2	Beskriver en alternativ detektionsmetod för SARS-CoV-2	(68)
Thaler et al	Nature	2020	Coronavirus: sampling now for future analysis	"Readers respond" kort insändare som driver frågan att spara provmaterial tills det finns mer resurser för ökade tester och forskning	(69)
Chen et al	Emerging microbes & infections	2020	Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2	Beskriver andra detektionsmetoder än PCR	(70)
SoRelle et al	Clinica chimica acta; international journal of	2020	Saliva for use with a point of care assay for the rapid	Beskriver andra detektionsmetoder än PCR	(71)

Författare	Tidskrift	År	Titel	Anledning till exklusion	Referens
	clinical chemistry		diagnosis of COVID-19		
Azzi et al	The Journal of infection	2020	Rapid Salivary Test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study	Utvärdering av snabbtest "point-of-need antigen test"	(72)
Mak et al	Journal of clinical virology	2020	Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus	Utvärderar endast antigen test	(73)
Xu et al	International journal of oral science	2020	Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV	Översiktsartikel som beskriver saliv både som provtagningsmaterial och källa till smitta	(74)
Alizargar et al	Journal of the Formosan Medical Association	2020	Saliva samples as an alternative for novel coronavirus (COVID-19) diagnosis	"Correspondence" som argumenterar för saliv som lämpligt provtagningsmaterial	(75)
Ceron et al	Journal of clinical medicine	2020	Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective	Översiktsartikel som beskriver saliv som möjlig provlokal	(76)
Azzi et al	Oral diseases	2020	Two cases of COVID-19 with positive salivary and negative pharyngeal or respiratory swabs at hospital discharge: A rising concern	Fallrapport	(77)
Tajima et al	Journal of infection and chemotherapy	2020	A case report of SARS-CoV-2 confirmed in saliva specimens up to 37 days after onset: Proposal of saliva specimens for COVID-19 diagnosis and virus monitoring	Fallrapport	(78)

Författare	Tidskrift	År	Titel	Anledning till exklusion	Referens
Yang et al	Journal of medical virology	2020	Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection	Fallrapport	(79)
Yoon et al	Journal of Korean medical science	2020	Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva	Fallrapport	(80)
Navarro et al	BioTechniques	2020	Sample collection and stabilization from saliva samples for SARS-CoV-2 detection by qPCR	Beskriver hanteringen av salivprover inför PCR	(81)
De Virgilio et al	Oral oncology	2020	How to increase the SARS-CoV-2 detection rate through the nasopharyngeal swab?	Beskriver hur provtagning av NPH-prov optimalt bör utföras	(82)
Fernandes et al	Journal of dental research	2020	Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions	Litteraturoversikt där saliv som material utvärderades	(83)
Ali et al.	Clinical infectious diseases	2020	No One Likes a Stick up Their Nose: Making the Case for Saliva-Based Testing for COVID-19	Beskriver publikationen av Rao et al., CID 2020, som redan är inkluderad i rapporten	(65)
Joob et al.	Lung India	2020	Bronchoalveolar specimen can help detect COVID-19 in suspicious case with negative PCR for nasopharyngeal specimen test	Fallrapport	(84)
Marino et al.	Medical hypotheses	2020	Is SARSCoV-2 nasopharyngeal swab still a gold standard in children?	Utvärderar inte metodiken mot annan provlokal (endast mot kliniska parametrar)	(85)

Näshåla

Totalt identifierades elva artiklar som utvärderade provtagning från näshålan, tre av dessa (Wehrhahn et al., Vlek et al. och Therschilsen et al.) utvärderade även svalgprov, därför finns de beskrivna under kategorin Svalg/Orofarynx nedan. En publikation (Hanson et al) beskrev även provtagning i saliv varför dessa resultat är redovisade under kategorin Munhåla nedan.

Yttre näshåla

Altamirano et al. undersökte egenprovtagning från yttre näshålan. Provtagningen ägde rum i patienternas egna bilar (drive-through). Patienter som testat positivt för SARS-CoV-2 med gängse provtagningsmetod (oftast NPH-prov) och gett sitt medgivande inkluderades i studien (sjukvårdspersonal exkluderades). Resultaten jämfördes med samma typ av provtagning i yttre näshålan men utförd av HSVP samt OPH-prov också utförd av HSVP. Totalt 30 individer deltog. Elva patienter testade positivt i både egenprovtagning och HSVP, 18 patienter testade negativt i samtliga tester oavsett provtagningslokal och metod. Ett prov gav positivt utfall för SARS-CoV-2 i det egenprovtagna näshåleprovet, men negativt i båda proven tagna av HSVP. Dessa resultat bör tolkas med stor försiktighet. Författarna beskriver inte varför 18 patienter med tidigare konstaterad pågående infektion testade negativt i studien. En av förklaringarna till det skulle kunna vara att OPH-prov användes som referensmetod, vilken visat sig otillräcklig i flertalet andra studier.

McCulloch et al. jämförde egenprovtagget prov i yttre näshålan med HSVP-taget NPH-prov. Totalt 41 SARS-CoV-2 positiva patienter inkluderades i studien. Ct-värden för båda provtagningslokalerna korrelerade väl. Sju prover där NPH-prov visat positivt utfall för SARS-CoV-2 var negativa för näshåleproverna, medan tre prover var positiva i näshåleproverna men inte i NPH-proverna.

Tu et al. studerade 501 patienter med övre luftvägssymtom som dels provtagits med NPH-prov av HSVP och själva fått lämna minst ett av följande provtyp; näshåla (toppsning), MTP eller tungprov (toppsning). De fann att CT-värdena var lägre i prover tagna från MTP vilket skulle indikera högre virusnivåer i övre delen av näshålan jämfört med nasofarynx. Ct-värdena var jämförbara i näshålan och nasofarynx. Känsligheten och specificiteten beräknad för näshåleproverna var 94 respektive 100%. Känsligheten och specificiteten beräknad för MTP-proverna var 96 respektive 100%. Känsligheten och specificiteten beräknad för tungproverna var 90 respektive 100%.

Som beskrivs under rubriken Munhåla nedan, så var även näshåleprover tagna av patienter själva inkluderade i studien av Hanson et al. Känsligheten och specificiteten för näshåleproverna jämfört med NPH-prov var då 86 och 99,6%.

Mid turbinate prov (MTP)

Pinniti et al. jämför NPH-prov med MTP. MTP är provtagning där en särskild provtagningspinne förs in i näsan så långt att det tar stopp. Av 40 patienter var 85% positiva i NPH-prov och 73% var positiva i MTP. Det man däremot såg var att en vecka senare var detektionsnivån 82% för NPH-prov men endast 45% för MTP.

Detta indikerar att det kan vara missvisande att använda MTP prover vid lägre virusnivåer senare i sjukdomsförloppet.

Péré et al. beskriver att MTP utförd av HSVP är nästan lika bra som NPH-prov. Trettiosju positiva patienter inkluderades och känsligheten beräknades till 89% och specificiteten till 100%. Författarna menar att metoden kan användas om provtagningspinnarna till NPH-prov inte finns att tillgå.

Munhåla

Totalt identifierades 28 studier som beskriver provtagning från munhålan som relevanta för denna rapport. Dessa är vidare uppdelade enligt de kategorier för provlokaler som beskrivs i metodavsnittet ovan.

Munsvabb

Zhang et al. undersökte om man kunde mäta virusnivåer i munhåla (genom topsning), faeces (genom topsning) och blodprover. De identifierade 15 SARS-CoV-2 patienter. Av dessa var åtta positiva i munproverna, fyra i faecesproverna, sex i helblod och tre i serum. Munhåleproverna gav positivt utfall i högre utsträckning tidigt i infektionsförloppet, medan faecesproverna gav positivt utfall senare i sjukdomsförloppet.

Tu et al. undersökte skillnaden mellan provtagning av NPH-prov med egetaget tungprov där tungan topsats. Känsligheten och specificiteten beräknad för tungsvabbarna var 90 respektive 100%. Studien är vidare beskriven under rubriken Näshålan ovan.

Saliv

Jamal et al. rekryterade 91 konsekutiva patienter inlagda på sjukhus till sin studie. Patienterna fick lämna både NPH-prov och salivprov (5 ml). Medianåldern var 66 år, 43% var kvinnor. Mediantiden för provtagning efter insjuknande var sex dagar. Av de 91 patienterna hade 72 minst ett positivt prov. Av dessa var 44 positiva i båda provmaterialen, 20 prover var enbart positiva med NPH-prov och åtta var enbart positiva i saliv. Känsligheten var således 17% högre för NPH-prov proverna. De delade in proverna baserat på tid från symtomdebut och fann att högst överensstämmelse sågs tidigt i sjukdomsförloppet, se Tabell 4. Om man delade upp data från prover som samlades in under första veckan sedan symtomdebut blev utfallet att NPH-prov var 6% mer känslig. Känsligheten och specificiteten för saliv som provtagningsmaterial beräknades till 70 respektive 69% på det totala provmaterialet (alla provtagningstider).

Tabell 4. Resultat av provtagning vid olika tidpunkt i sjukdomsförloppet (Jamal et al.).

Tid från symtomdebut	Positiv i både NPH-prov och saliv, (procent)	Endast NPH-prov positiv, (procent)	Endast saliv positiv, (procent)	Negativ i både NPH-prov och saliv, (procent)
	Antal patienter			
0-7 dagar (n=18)	14 (78)	2 (11)	1 (6)	1 (6)
8-14 dagar (n=43)	21 (49)	13 (30)	4 (9)	5 (12)
≥15 dagar (n=30)	9 (30)	5 (17)	3 (10)	13 (43)
Alla (n=91)	44 (48)	20 (22)	8 (9)	19 (21)

Mígueres et al. gjorde en studie där de jämförde saliv mot NPH-prov. De totalt 123 patienterna uppmanades att samla ihop saliven i munnen i 30 sekunder innan de spottade i en steril kopp. De delade in patienterna i symtomatiska (27 st) och asymtomatiska (17 st). Känsligheten och specificiteten för salivproverna för alla deltagare i studien beräknades till 83 respektive 96%. Om man delade upp populationen och beräknade känsligheten och specificiteten för de symtomatiska patienterna var den 80 respektive 97%, och 88 respektive 100% för de asymtomatiska. Författarna uteslöt patienter som provtagits senare än en vecka efter symtomdebut (åtta patienter) och fick då, inte förvånande, fram högre siffror för känslighet respektive specificitet, nämligen 95 respektive 100%. Slutsatsen blir därför att salivprover fungerar som provtagningsmaterial om man tar proverna tidigt i infektionsförloppet, <1 vecka från symtomdebut.

Pasomsub et al. har studerat parade prover från 200 individer över 18 år som antingen hade misstänkta covid-19 symtom, hade rest till ett endemiskt område inom 14 dagar eller hade haft kontakt med någon bekräftad infekterad med SARS-CoV-2. Salivprover jämfördes med ONPH-prov, dvs prov från både orofarynx och nasofarynx. Av dessa var 35% män och medianålder var 36 år. För de som utvecklade symtom var tid sedan symtomdebut mellan 2-7 dagar (median 3 dagar). Infektion kunde bekräftas hos 19 patienter. Känsligheten och specificiteten för saliv var 84 respektive 99%. Två prover var positiva i saliv men inte i ONPH-prov och tre prover var positiva i ONPH-prov men inte i saliv.

Wyllie et al. inkluderade 70 patienter där NPH-prov tagna av HSVP jämfördes med salivprov. Patienterna var 56% män, med en medelålder på 61,4 år. De såg en högre andel positiva resultat i saliv jämfört med NPH-prov. När de delade upp patienterna utifrån dagar efter symtomdebut såg de att NPH-prov gav positivt utslag oftare än saliv endast för de provtagningar som ägt rum ≥11 dagar efter symtomdebut. Författarna redovisar inte data på ett sådant sätt att känslighet och specificitet kan beräknas.

Zhu et al. analyserade kombinerade studier med totalt 944 patienter från 12 oberoende kohorter, där 422 patienter var bekräftat SARS-CoV-2 positiva. Syftet var att utvärdera saliv som provmaterial. Jämförelsemetoden för utvärderingen var ”luftvägsprover” där de flesta var NPH-prov eller OPH-prov, dock inte beskrivet i mer detalj än så. Känsligheten och specificiteten beräknades till 86 respektive 97% i detta material. Femton patienter hade positivt resultat endast i salivprovet. Virusnivåerna i saliv (baserat på Ct-värden) sjönk med tiden på ett sätt som var

jämförbart med sputum och OPH-prov. Högst nivåer uppmättes första veckan efter symptomdebut.

Azzi et al. testade salivprover hos 25 patienter med svåra eller mycket svåra symtom. Resultaten jämfördes med NPH-prov samt övriga kliniska laboratorieparametrar som indikerar covid-19. Om patienterna var vid medvetande fick de samla saliv genom att dregla ner i ett provrör. Om de var nedsövda togs istället ett salivprov av HSVP med hjälp av en pipett. Alla 25 patienter testade positivt i saliv och man kunde inte se skillnad i Ct-värden avseende när i tiden provet togs. Åtta av patienterna lämnade även ett ytterligare salivprov efter fyra dagar. Även dessa var positiva och Ct-värdena stabila. Två av de saliv-positiva proverna slog om och visade negativt resultat i NPH-prov och orofarynxprov vid det andra provtillfället, vilket konfirmerades med nya prov ytterligare två dagar senare.

Byrne et al. undersökte salivprover (tagna av patienterna själva) jämfört med kombinerade näshåla- och svalgprover tagna av HSVP hos individer med misstänkt SARS-CoV-2. Totalt testade 12 individer positivt i saliv och 14 i näshåla- och svalgprov. Ct-värdena var likvärdiga mellan provtagningsmaterialen. Forskarna menar att resultaten kan bero på att provhanteringen varit annorlunda mellan de olika provtagningslokalerna bland annat avseende frys-tining vilket kan leda till destabilisering av RNA.

Güclü et al. jämförde salivprover med oro-nasofarynx prov (ONPH-prov). ONPH-provtagningen utfördes genom att HSVP tog prov med en och samma pinne, först i orofarynx och sedan i nasofarynx. Salivproverna togs av patienterna själva. Sextiofyra patienter inkluderades, medelålder 51 år, 37% män. Känsligheten för salivprovtagning i jämförelse med ONPH-prov beräknades till 85% och specificiteten till 89%. Författarna tycker att saliv utgör ett bra alternativ för provtagning – särskilt i områden med begränsade resurser.

Hanson et al. jämförde både prov från näshåla och salivprov taget av patienter själva med NPH-prov taget av HSVP i en population av 354 patienter. Medelåldern var 35 år och 47% var kvinnor. Salivprov från 12 patienter exkluderades då den automatiserade provupparbetningen gått fel ("invalid transcription mediated amplification" eller "internal control failure"). Två patienter klarade inte att generera tillräckligt mycket saliv (1 ml efterfrågades). Känsligheten och specificiteten för salivproverna jämfört med NPH-prov var 94 och 98%. Känsligheten och specificiteten för proverna från näshålan jämfört med NPH-prov var 86 och 99,6%. Författarna jämförde även saliv mot näshåla och fann att känsligheten och specificiteten för salivproverna då var 96 och 95%. Vänder man på det och testar näshåla mot saliv blir känsligheten och specificiteten 83 respektive 99%. Sammanfattningsvis fungerar saliv som provtagningsmaterial bättre än provtagning i näshålan. Salivprover beskrivs dock som svårare att hantera på laboratoriet. Det kräver att labben validerat hanteringen av provtypen då viskositeten kan variera. Det kan krävas fler spädningsteg och därmed extra arbete. Kombination av provlokaler är bra för att säkra upp att inget positivt prov

missas, men det innebär samtidigt högre kostnader och merarbete på laboratorierna och blir opraktiskt under en pågående pandemi där provtagningsmateriel och reagenser är en bristvara.

Iwasaki et al. studerade salivprov jämfört med NPH-prov tagna av HSVP hos 76 patienter varav tio hade konfirmerad SARS-CoV-2 infektion och 66 hade misstänkt infektion. Medianåldern var 69 år och mediandag för provtagning var nio dagar efter symtomdebut. Av de tio bekräftat positiva patienterna detekterades åtta med båda metoderna. Ett prov detekterades endast i NPH-prov och ett endast i saliv. Salivprovet som var falskt negativt togs 19 dagar efter symtomdebut. Samtliga med misstänkt SARS-CoV-2 var negativa med båda metoderna. Känsligheten och specificiteten för salivproverna beräknades till 89 och 99%.

Landry et al. jämförde saliv med NPH-prov tagna av HSVP i en prospektiv studie där symtomatiska öppenvårdspatienter studerades. Totalt identifierades 35 SARS-CoV-2 patienter av 124 testade. Trettio tre av dessa hittades med NPH-prov och 30 med salivprovtagning. Ct-värden var signifikant lägre för NPH-prov jämfört med saliv. Mer än en tredjedel av salivproverna var viskösa och svårhanterade för laboratoriepersonalen. Känsligheten och specificiteten för saliv i denna studie var 86 respektive 98%. Författarna betonar att metoder för att optimera provtagning och provupparbetning krävs för att saliv ska kunna bli ett effektivt provmaterial och kunna hanteras i stora provvolymer.

Moreno-Contreras et al. studerade 71 patienter som provtagits med ONPH av HSVP medan 182 endast med OPH-prov på grund av plötslig brist på provtagningsmaterial. Dessa jämfördes med salivprover. Totalt insamlades 253 parade prover. Patienterna fick spotta flera gånger tills de uppnått 2-3 ml saliv. Alla patienter hade covid-19 symtom, medianåldern var 41 år och 45,4% var män. Känsligheten och specificiteten för saliv jämfört med ONPH-prov beräknades till 69 respektive 86%. Känsligheten och specificiteten för saliv jämfört med enbart OPH-prov beräknades båda till 79%. I jämförelsen mot endast OPH-prov identifierades 69 prover (86%) positiva i saliv och endast 52 prover (65%) i svalg. Jämfört med ONPH-prov identifierades 25 positiva prover (74%) från saliv och 28 positiva prover (82%) från ONPH-prov.

Rao et al. undersökte överensstämmelse mellan salivprov insamlat på morgonen med NPH-prov taget efter egenprovtagningen av saliv. Totalt 217 asymtomatiska patienter inkluderades varav 160 var SARS-CoV-2 positiva i någon av eller båda metoderna. Salivprov (2 ml) lämnades innan intag av mat, dryck eller tandborstning. Proverna förvarades i rumstemperatur inför analys inom 5h. Fler positiva prover hittades med morgonsaliven jämfört med NPH-prov. Endast 73 av 160 patienter var positiva med båda metoderna. Bland salivproverna var 76 positiva endast i denna provtagningslokal. Motsvarande siffra för NPH-prov var 11 prover. Beräknad känslighet och specificitet för saliv i denna studie jämfört med NPH-prov blir 87 respektive 43%.

Vaz et al. studerade 155 patienter som provtogs med ONPH-prov och saliv. Sextiosju patienter hade covid-19 och 82 var negativa. Medianåldern var 40 år,

46% var män och mediantiden från symtomdebut var fyra dagar. Man fann diskrepanta resultat från sex patienter där två patienter positiva för SARS-CoV-2 identifierades endast i saliv och fyra patienter positiva för SARS-CoV-2 endast i ONPH-prov. Känsligheten och specificiteten var 94 respektive 98%.

Williams et al. screenade patienter på ett sjukhus i Australien. NPH-prov togs från 522 patienter som även fick samla saliv i munnen under 1-2 minuter innan de spottade i en steril kopp. Positivt resultat identifierades i 39 fall med NPH-prov och 33 fall med saliv. Ct-värdena var signifikant lägre för NPH-prov än för saliv. Ett salivprov var positivt och samtidigt negativt i NPH-prov. Känsligheten och specificiteten var 85 respektive 100%.

Chau et al. studerade 1400 ONPH screeningsprover från personer i karantän på en flygplats i Vietnam. Av dessa var 30 patienter SARS-CoV-2 positiva varav 13 patienter var asymtomatiska och 17 hade milda symtom. Salivprov av tillräcklig volym lämnades av 27 patienter varav 20 var positiva för SARS-CoV-2. Resultaten jämfördes med ONPH-prov. Bland de asymtomatiska patienterna var 7 av 11 positiva, och bland de med milda symtom var 13 av 16 positiva för SARS-CoV-2. Ett prov var positivt i saliv men negativt i ONPH-prov. Känsligheten och specificiteten beräknades till 74 respektive 100%.

To et al. analyserade salivprover för SARS-CoV-2 hos 12 individer inlagda på sjukhus i Hongkong med laboratorieverifierad infektion. Resultatet blev att 11 av dessa testade positivt även i saliv. Man testade även 33 patienter med negativt NPH-prov och dessa var negativa även i saliv.

Berikad saliv

Procop et al. beskriver en studie där 224 patienter provtagits med NPH-prov och ”berikad saliv” (dvs patienterna har fått snyta ut, hosta och spotta ner i en steril behållare). Åtta prover exkluderades från studien, fem salivprover och tre NPH-prov-prover då provupparbetningen misslyckats (amplication control failure). Av de återstående 216 parade proverna var 38 positiva med båda metoderna. Ett prov var positivt i saliv men negativt med NPH-prov (178/177 negativa prover). Känsligheten och specificiteten var således hög, 97 respektive 100%. Forskarna noterade lägre Ct-värden för NPH-prov jämfört med saliv för 71% av salivproverna. Författarna menar att salivprover bör användas med försiktighet som screeningmetod för asymtomatiska individer.

POPS

Cheuck et al. beskriver POPS som provtagningsmaterial. POPS står för ”posterior oropharyngeal saliva” och det tas genom att man harklar sig för att få upp material från nedre luftvägarna tillsammans med saliven. Denna metod jämfördes med NPH-prov. Totalt 229 parade prover från 95 patienter analyserades där 51 var bekräftat SARS-CoV-2 positiva. Metoderna överensstämde inte speciellt väl. Då POPS användes som provmaterial var 62% positiva för SARS-CoV-2 och 53% var positiva med NPH-prov. Känsligheten var 85% och specificiteten 65%. Med POPS

identifierades 37 prover som positiva som inte påvisades med NPH-prov och tvärtom var 18 NPH-prov positiva men negativa i POPS. Bäst resultat för POPS erhöles vid prover tagna inom 7 dagar från symtomdebut. Ingen skillnad sågs om provet togs på morgonen (utan att ha ätit, druckit eller borstat tänderna innan) jämfört med andra tider på dygnet (där de dock avstått från mat, dryck mm minst 2h innan provtagning). Sju barn ingick i studien, ålder 4-18 år, detaljerad data endast från dessa barn saknades. Antalet inkluderade barn var mycket litet och därför bör slutsatserna tolkas med försiktighet. Men generellt kan sägas att Ct-värdena för POPS proverna var högre jämfört med NPH-proverna, men trots detta detekterades flera prover i POPS som inte detekterades i NPH-proverna.

Otto et al. studerade POPS jämfört med NPH-prov som provtagningsmaterial. Patienterna med misstänkt covid-19 fick hosta med ansiktsmask på och sedan spotta ut i en steril kopp. Av 92 öppenvårdspatienter var 43 negativa och 45 positiva med båda metoderna. Fyra var positiva endast i POPS. Känsligheten för POPS var 100%. Författarna noterade att Ct-värdena var högre ju längre i sjukdomsförloppet patienten befann sig. Endast tre inkluderade patienter provtogs >13 dagar efter symtomdebut, vilket kan förklara den höga känsligheten.

Hung et al. studerade provtagning av POPS vid fem olika tidpunkter på dygnet och jämförde Ct-värdena. En generell trend kunde noteras där lägst Ct-värden genererades på morgonen som sedan steg något under dagen. Statistisk signifikans sågs dock endast mellan morgonprovet och precis före läggning på kvällen. Vid vilken tid provet tas på dygnet verkar därför inte spela så stor roll. Fler studier behövs för att konfirmera dessa resultat.

Gurgelprov

Leung et al. utförde en studie med 62 patienter varav 29 med bekräftad SARS-CoV-2 infektion. Det provmaterial som studerades var gurgelprov (saliv med material även från nedre luftvägarna) som jämfördes med NPH-prov. Medelåldern var 42 år, 42% var män. Känsligheten och specificiteten beräknades till 87 respektive 77%. Gurgelproverna detekterade 13 patienter som var negativa med NPH-prov. Sju positiva NPH-prov negativa i gurgelproverna. Författarna anser att gurgelprover utgör en pålitlig provlokal som i denna studie visade sig påvisa fler positiva patienter än NPH-prov. Denna provtagning kräver dock noggranna instruktioner vid provtagning för att verkligen få med material från nedre luftvägarna.

Guo et al. jämför provtagning av gurglingar, det vill säga patienten får inmundiga 20 ml steril koksaltlösning och gurgla med i halsen i 5-10 sekunder som sedan spottas ut och analyseras. Detta jämfördes mot NPH-prov. Elva patienter inkluderades vilka alla hade bekräftad covid-19. Nio var män och två kvinnor, sex var inläggande och fem hade skrivits ut. Åldersspannet var 26-83 år. Provtagningen utfördes sent i sjukdomsförloppet 48-57 dagar efter symtomdebut. Totalt analyserades 24 parade prover från dessa 11 patienter. I detta lilla material var gurgelproverna känsligare än NPH-prov, sju positiva prover identifierades,

medan endast två var positiva med NPH-prov. Känsligheten och specificiteten beräknades till 74 respektive 100%. En trolig förklaring till dessa resultat är att provtagningen skedde så sent i sjukdomsförloppet.

Sputum

Två publikationer beskriver sputum som provtagningsmaterial för påvisning av SARS-CoV-2. Sputum är ett provmaterial där saliv är uppblandat med material från de nedre luftvägarna. Fokus för denna rapport är de övre luftvägarna och munhålan, men i och med att sputum även innehåller saliv har vi även inkluderat denna provlokal.

Lin et al. jämförde OPH-prov med sputum. Totalt 52 patienter inkluderades med misstänkt covid-19. Medelåldern var 57,3 år, 52% var män. Sputumproverna genererade positivt resultat för 40 prov, medan OPH-prov endast identifierade 23 positiva prover. Jämför man sputum mot OPH-prov som referens blir känsligheten och specificiteten 83 respektive 28%. Högvisköst sputum kräver extra provupparbetningssteg på laboratoriet för en effektiv extraktion av RNA. Den extra provupparbetningen kan också generera lägre RNA nivåer då flera extra pipetterings- och tvättsteg krävs (utspädning). Metoden begränsas vidare av att inte alla covid-19 patienter kan producera sputum.

Resultat från sputum beskrivs även i publikationen från Mohammadi et al, beskrivna under rubriken Svalg/Orofarynx nedan.

Svalg/orofarynx

Elva publikationer som studerat provmaterial från svalg inkluderas i denna rapport.

Patel et al. jämförde OPH-prover med NPH-prover för detektion av SARS-CoV-2. Totalt 146 parade prover studerades. Alla patienter hade haft symtom i ≤ 7 dagar. Känsligheten och specificiteten för OPH-prov jämfört med NPH-prov var 82 respektive 98%. Lägre Ct-värden sågs för NPH-prov-proverna vilket indikerar högre virusnivåer. Författarna resonerar som så att NPH-prov verkar vara en känsligare metod, men att ett negativt prov från endast en analyserad provlokal bör sättas i sammanhang med kliniska symtom och laboratorieparametrar för att helt kunna lita på resultaten.

Mohammadi et al. utförde en systematisk litteraturöversikt över olika provtagningslokaler för påvisning av SARS-CoV-2, nämligen OPH-prov, NPH-prov och sputum. Egenprovtagning uteslöts ur analysen. Sökningen gjordes den 30 april 2020 och beskriver såväl publicerade som ”preprints”, det vill säga studier som ej genomgått oberoende granskning. Elva studier uppfyllde författarnas inklusionskriterier som omfattade totalt 3442 prover, varav 757 med konfirmerad covid-19. Författarna kom fram till att jämfört med NPH-prov var sputum det säkraste provmaterialet i de fall sådana prov gick att åstadkomma. Provtagning tidigt i sjukdomsförloppet förbättrade resultaten avsevärt, se tabell 5.

Tabell 5. Andel positiva prover identifierade vid olika tid i sjukdomsförloppet. Ett prov ansågs positivt om det gett utslag i någon av de testade metoderna (2).

Tidpunkt för provtagning (procent positiva prov)			
Metod	0-7 dagar	8-14 dagar	>14 dagar
Svalgprov	75	35	12
NPH-PROV	80	59	36
Sputum	98	69	46

Wang, X et al. jämförde OPH-prov med NPH-prov från 353 patienter, medianålder 54 år, 50% kvinnor. Överensstämmelsen mellan metoderna var låg. Flest positiva prov påvisades om man kombinerade de två metoderna. Känsligheten och specificiteten för OPH-prov beräknades till 27 respektive 97%. Slutsatsen var att NPH-prov är ett bättre provmaterial än OPH-prov för påvisning av SARS-CoV-2.

Wehrhahn et al. jämförde prov från både nashåla och svalg taget av patienterna själva med prover från nashåla eller OPH-prov/NPH-prov taget av HSVP. Totalt studerades 236 patienter varav 25 hade SARS-CoV-2. Medianåldern var 40 år och 60% var kvinnor. Ett positivt prov identifierades endast med egenprovtagning. Författarna bryter inte ut resultaten för de olika provlokalerna, men generellt kunde känsligheten och specificiteten för egenprovtagning jämfört med prov tagna av HSVP beräknas till 96 respektive 100%.

Vlek et al. jämförde prov från både nashåla och svalg jämfört med NPH-prov. Populationen som testats var 107 HSVP med covid-19 symtom. Medianåldern var 34 år. Antal positiva prover som identifierades med båda provtagningsmetoderna var 25. Två prover gav diskrepanta resultat vilka var positiva i nashåla/svalg, men negativa i NPH-prov. Ct-värdena var något lägre för NPH-prov. Känsligheten och specificiteten beräknades till 98 respektive 100%. Författarna sammanfattar att kombinerad provtagning i nashåla och svalg uppvisar liknande resultat som NPH-prov.

Wang, H et al. jämförde OPH-prov med NPH-prov. Populationen de studerade var 120 patienter inlagda på sjukhus med konfirmerad covid-19. Patienternas medianålder var 61,5 år, 56% var män, 70% hade svåra symtom medan 30 hade milda symtom. Mediantid efter sjukdomsdebut var 27 dagar. NPH-prov identifierade 56 positiva prover, medan OPH-prov endast kunde identifiera 12. Känsligheten och specificiteten beräknades till 20 respektive 98%. Det mycket dåliga resultatet för OPH-prov skulle delvis kunna bero på att provtagningen skedde så sent i sjukdomsförloppet, men denna studie visar ändå tydligt på att NPH-prov är mer tillförlitlig än OPH-prov.

Yu et al. utförde en studie där de provtagit orofarynxsekret (OPH-sekret) för påvisande av SARS-CoV-2. Patienterna fick före frukost hosta med ansiktsmask på. De ombads hosta så djupt de kunde och fick sedan spotta i en steril kopp. Inklusionskriterier var att de antingen skulle vara färdigbehandlande för sin covid-19 sjukdom och redo att bli utskrivna, ha återfått normal kroppstemperatur, visat bröstströngten med resultatet avsevärd förbättring av lunginflammationen eller

förbättrad syresättningsförmåga. Således var alla patienter i slutskedet av sina sjukdomsförlopp. Medianålder var 62 år, 48% var män. OPH-sekret visade bättre resultat jämfört med NPH-prov. Känsligheten och specificiteten beräknades till 68 respektive 67%. Författarna beräknar något de kallar för "ground truth" där de lägger ihop alla positivt erhållna värden och jämför med de sant negativa värdena. Om man då jämför OPH-sekret med "ground truth" blir känsligheten och specificiteten istället 86 respektive 100%.

Therchilsen et al. jämför OPH-prov taget av HSVP och egenprovtagning av nashåla kombinerad med OPH-prov. Testpersonerna var övervakade av HSVP vid provtagningstillfället, men utan instruktioner eller råd. De fick se en 2 minuter lång instruktionsfilm innan de utförde egenprovtagningen. Studiepopulationen var 109 öppenvårdspatienter, varav 19 var SARS-CoV-2 positiva med någon av de två metoderna. Medelåldern var 39 år och 70% var kvinnor. Mediantid sedan symtomdebut var tre dagar. Känsligheten och specificiteten beräknades till 82 respektive 100%. Författarna menar att metoderna stämde väl överens och kan betraktas som likvärdiga.

En publikation, av Abdollahi et al, beskrev NPH-prov och OPH-prov utfört av HSVP jämfört med egenprovtagning med samma metoder. De ville undersöka om man kunde utbilda patienterna att ta proverna själva för att bespara HSVP risken för smitta vid provtagningstillfället. Totalt inkluderades 50 patienter med misstänkt covid-19. Medianåldern var 56 år, 64% var män. SARS-CoV-2 bekräftades hos 26 patienter. Egenprovtagning av NPH-prov beräknades ha en känslighet och specificitet på 55 respektive 93%. Egenprovtagning av OPH-prov beräknades ha en känslighet och specificitet på 65 respektive 83%. Slutsatsen blir att varken NPH-prov eller OPH-prov fungerar särskilt väl då man utför provtagningen på egen hand jämfört med om provtagningen utförs av HSVP.

Provtagning på barn

Endast sju publikationer som studerat provtagningsmaterial från barn inkluderades i denna rapport. Dessa finns beskrivna nedan.

Chong et al. studerade saliv som provtagningsmaterial jämfört med NPH-prov hos 18 barn varav 66% var asymtomatiska och 33% hade milda symtom. Känsligheten för salivproverna i deras studie var 53% och specificiteten 71%. Känsligheten var som högst för salivproverna då provet togs dag 4-7 i sjukdomsförloppet, men Ct-värdena var signifikant högre för salivproverna vid alla tidpunkter för provtagning. Författarna rekommenderar inte att salivprover tas som enda provtagningsmaterial hos barn.

Han et al. beskriver hur virusnivåerna av SARS-CoV-2 skiljer sig mellan olika provtagningsmaterial. Tolv barn <18 år inkluderades. Nio hade milda symtom medan tre var asymtomatiska. NPH-prov kunde detektera virus i samtliga fall, medan faeces detekterade virus i 11 fall (92%). Salivprov togs från 11 barn varav 8 (73%) gav positivt utfall. Virusmängderna sjönk över tid. Med NPH-prov var 75%

fortfarande positiva andra veckan och 55% tredje veckan. Fekala proverna var stabilt positiva i $\geq 80\%$ av fallen. Salivproverna sjönk snabbast, till 33% andra veckan och 11% tredje veckan. Även urin testades men endast 2% var positiva i urin.

Capecchi et al. jämförde nasofarynxaspirat (NPH-aspirat) jämfört med NPH-prov hos 18 barn med bekräftad covid-19 infektion. Av 300 parade prov sågs överensstämmande resultat för 276 st. För de diskordanta proverna testade NPH-aspirat positivt i 49% där NPH-prov var negativt. Där NPH-aspirat visade negativt resultat var 2,3% NPH-prov positiva. Om känsligheten beräknas utifrån NPH-aspirat som standard blev känsligheten för NPH-prov endast 58% medan specificiteten var 98%. Överensstämmelsen var lika även om man delade in barnen i <6 år respektive >6 år. Författarna drar slutsatsen att NPH-prov inte är det bästa provmaterialet för påvisning av SARS-CoV-2 bland barn.

Kam et al. beskriver resultaten från munhåleprov jämfört med NPH-prov i en studie av 11 covid-19 sjuka barn. Författarna menar att eftersom det kan vara svårt för barn att generera salivprover så ville dom undersöka saliv som tas genom att topsa insidan av kinden. Sex av barnen var asymtomatiska medan fem hade milda symtom. Medianåldern var 8,4 år. Man detekterade SARS-CoV-2 hos nio av 11 barn (82%). Det ena av två negativa prover var från ett asymtomatiskt barn dag ett och två och det andra negativa provet var taget från ett annat barn med symtom, prov taget dag två och tre. Man såg generellt högre Ct-värden för munhåleproverna. Känsligheten var som högst 71,4% och sjönk till som lägst 25% beroende på när i sjukdomsförloppet provet togs. Slutsatsen från denna studie är att känsligheten för denna typ av provtagning är för låg för att kunna rekommenderas.

Palmas et al. har jämfört resultaten från MTP prov med OPH-prov hos 11 bekräftat positiva barn 0-18 år gamla. MTP proverna genererade positivt resultat i 92% av proverna och OPH-prov i 77% av proverna. Fyra procent (två prover) var negativa med båda metoderna. Dessa var tagna sju respektive nio dagar efter sjukdomsdebut. MTP proverna visade signifikant lägre Ct-värden jämfört med OPH-prov. Författarna menar att barn har högre virusnivåer i näsan jämfört med svalget varför provtagning högt upp i näsan skulle vara mer tillförlitligt hos barn.

Cheuk et al. inkluderade sju barn i en studie som är beskriven under rubriken munhåla. Barnens var i åldrarna 4-18 år. Resultaten av dessa är inte redovisade för sig och resultaten bör tolkas med försiktighet då studiepopulationen var liten.

Svenska erfarenheter

Tre valideringar för alternativa provtagningsförfaranden har utförts i Sverige, där resultaten inte har publicerats i vetenskapliga tidskrifter. Dessa är beskrivna nedan.

I Region Kronoberg införde man den 8 juli allmän testning för SARS-CoV-2. Provtagning har utförts antingen med kombinerat NPH-prov och OPH-prov utförd av HSVP eller med egenprovtagning i saliv och näsa. Vårdgivarna har själva fått avgöra vilka patienter som provtagits med de olika metoderna. Vid Klinisk

mikrobiologi Kronoberg/Blekinge har Oskar Ekelund och medarbetare sammanställt resultaten från provtagningar utförda fram till och med den 22 september. Totalt har 8 888 prover insamlats under perioden. Det kan inte uteslutas att några patienter lämnat prov mer än en gång, men man bedömer att huvudparten är unika individer. Inga parade prover har tagits för jämförelse. Totalt under testperioden har 344 prover utfallit positiva för SARS-CoV-2. I Tabell 6 är resultaten uppdelade i ålderskategorier.

Tabell 6. Provtagning i Kronobergs län för SARS-CoV-2 den 8 juni till 22 september 2020

Ålder (år)	Andel positiva prover i procent Prov av HSVP i NPH+svalg	Egenprovtagning saliv+näsa i procent
7-16	1,4 (n=497, varav 7 pos)	1,4 (n=875, varav 12 pos)
16-30	5,9 (n=1074, varav 63 pos)	5,7 (n=1323, varav 75 pos)
30	3,6 (n=2702, varav 98 pos)	3,7 (n=2417, varav 89 pos)

Av de provtagna i gruppen 7-16 år utgör 7-10 åringar 132 av 497 provtagna i NPH och svalg samt 254 av 875 provtagna från saliv och näsa. I åldersgruppen 7-10 år var samtliga fem positiva prover från saliv och näsa.

Väldigt få positiva prover detekterades hos barn. För varje positivt prov hos ett barn upp till 16 år skulle man i Region Kronoberg behöva testa 71 respektive 73 individer med de två beskrivna metoderna. Det ska dock noteras att det under början av september månad var en utbredd förkylningsepidemi i regionen.

Vid Klinisk Mikrobiologi i Örebro har Martin Sundqvist och medarbetare under maj 2020 utfört en validering av gurgelprover jämfört med NPH-prov. Detta för att uppnå en förenklad provtagning som kan utföras av patienterna själva i högre utsträckning. Vid en av regionernas provtagningsstationer för HSVP lät man under fem dagar personer, med milda till medelsvåra symtom överensstämmande med covid-19 sjukdom, genomgå dels ett NPH-prov (standardprov) utfört av HSVP och i tillägg fick de gurgla 2 ml sterilt vatten bak i halsen under 3 sekunder. Totalt testades 180 av HSVP varav 29 var positiva i minst något av proverna. Sexton individer hade positivt resultat med båda provtagningsmetoderna. Sju var positiva endast i gurgelprovet och sex endast i NPH-prov. Känsligheten och specificiteten var således 79 respektive 76% för gurgelprover jämfört med NPH-prov. Slutsatserna var att båda metoderna både identifierade och missade ungefär lika många positiva prover. Idealt bör metoderna därför kombineras för att minska risken för falskt negativa provsvar.

Folkhälsomyndigheten tillsammans med Infektionskliniken Huddinge vid Karolinska Universitetssjukhuset, Försvarsmakten och Smittskydd Stockholm genomförde under våren 2020 ett pilotprojekt med syfte att jämföra provtagning i NPH med provtagning av andra lokaler.

HSVP utförde NPH-prov samt OPH-prov. I tillägg fick patienterna själva lämna prov från svalg och saliv vid samma tillfälle.

Jämförelse av prov tagna av HSVP, det vill säga NPH-prov jämfört med OPH-prov resulterade i att nio av tio tidigare bekräftat positiva patienter identifierades med NPH-prov medan åtta av dessa identifierades med OPH-prov. OPH-prov tillförde således inget mervärde. Detsamma gäller för det av patienten egenprovtagna svalgprovet som identifierade sju av dessa patienter som positiva för SARS-CoV-2.

För jämförelse av salivprov med NPH-prov blev resultatet att åtta av nio patienter kunde identifieras. För en av patienterna saknades salivprov varför denna inte kunde inkluderas i jämförelsen. En individ som var negativ i saliv var positiv i NPH-provet och vice versa. Således var dessa provlokaler jämförbara. Ct-värdena varierade inte heller nämnvärt mellan provtagningslokalerna, då vissa salivprover hade lägre Ct-värden än NPH-proverna och vice versa.

För fyra patienter insamlades salivprover på två olika sätt, dels direkt ner i en steril behållare med PBS, och dels genom att en pinne doppades i salivprovet och sedan sänktes ner i ett rör med PBS. Utifrån denna mycket begränsade jämförelse kunde ingen skillnad uppmätas i Ct-värden eller för påvisning av viruset (samtliga prov var positiva).

Underlaget från denna studie var begränsat och resultaten bör därför tolkas med försiktighet. De slutsatser som drogs var att svalg som provlokal inte tillförde något mervärde för påvisning av SARS-CoV-2 samt att salivprovtagning gav jämförbara resultat med NPH-provtagning.

Vid Klinisk mikrobiologi i Umeå har Åsa Gylfe och medarbetare undersökt om saliv eller gurgelprov kan användas för covid-19-diagnostik istället för NPH-prov eller bakre svalgväggsprov. I studien ingick elva patienter och sju medarbetare på sjukhuset med bekräftad covid-19 infektion. De första nio patienterna var äldre personer vårdade på sjukhus som hade varit sjuka i mer än två veckor. Övriga två patienter och medarbetarna var yngre personer som nyligen insjuknat. Kombinerat prov från näsan (mid turbinat prov) och bakre svalgvägg (med flockad svalgpinne) användes som referensmetod. Vid samma provtagningstillfälle insamlades salivprov från samtliga 18 individer. Provtagningen gick till så att individerna fick spotta flera gånger ner i ett rör under 5-10 min. De sju individerna ur personalen och två av patienterna fick i tillägg lämna gurgelprov. Gurgelproverna utfördes genom att 5 ml 0,9% NaCl gurglades i svalget under 10 sekunder och sedan spottades ut.

SARS-CoV-2 detekterades i samtliga salivprov från deltagarna men i ett salivprov var Ct-värdet så högt (39,6) att det inte skulle ha svarats ut som positivt. Viruset kunde även påvisas i alla åtta gurgelprover. Det var större variation av Ct-värden bland salivproverna. I 13 fall av 18 var Ct-värdena högre i salivproverna jämfört med de kombinerade NPH- och OPH-proverna, och i 7 av 9 fall hade gurgelprov högre Ct-värde än både salivprov och det kombinerade NPH- och OPH-proverna se Tabell 7.

Tabell 7. Jämförelse av Ct-värden från provtagningen i Umeå.

Patient	NPH/OPH-prov	Saliv	Gurgel
Sjukhusvårdade			
1	27,8	30,4	-
2	29,8	33,9	-
3	32,7	32,6	-
4	15,4	28,1	-
5	33,7	39,6	-
6	29,2	31	-
7	18,7	23,5	-
8	23,8	35	-
9	30,1	30	-
17	19,6	26,6	28,4
18	16,8	21,7	23,4
Personal			
10	32,8	26,6	25,4
11	21,1	23,1	24,7
12	25,9	24,2	28,1
13	19,3	26,8	19,6
14	22	18,6	24,3
15	21,7	26,8	28,9
16	22,3	25,2	30,2

Slutsatsen från denna undersökning var att saliv och gurgelprov identifierade samtliga fall av SARS-CoV-2 som bekräftats med kombinerat näs- och OPH-prov. Man bör dock ha i åtanke att ett begränsat antal patienter inkluderats. Klinisk mikrobiologi i Umeå drar slutsatsen att saliv kan användas vid provtagning tidigt i förloppet. Eftersom Ct värden i saliv varierar en del kan det vara en fördel att ta NPH-prov eller kombinerat svalg-näsprov på svårt sjuka patienter som kan ha lägre virusnivåer.

Diskussion

Näshåla

Fördelarna med provtagning i yttre näshåla är framför allt att det är enkelt, kan utföras i stor skala och kräver inte utbildad HSVP. Av de studier som presenteras i denna rapport var antalet prover lågt och tillförlitligheten därför begränsad. Känsligheten varierade mellan 80-89% där provtagning i näshåla jämförts med NPH-prov, och specificiteten varierade mellan 98-100%. En ensam studie (27) jämförde istället näshåleprov med OPH-prov och då var känsligheten och specificiteten 100 resp. 95%. Man bör dock ha i åtanke att OPH-prov i högre grad än NPH-prov har visats kunna ge falskt negativa resultat. Näshåla rekommenderas inte som enda provtagningslokal. För MTP-proverna, baserat endast på tre studier, var känsligheten och specificiteten i jämförelse med NPH-prover något högre, 89-100% respektive 100%.

Nasofarynx

NPH-prov kan liksom övriga provtagningslokaler ge falskt negativa resultat både om provets tas ”för” tidigt i sjukdomsförloppet och likaså om det tas sent (85). NPH-prov lämpar sig inte heller för egenprovtagning då det är svårt och obehagligt att utföra på sig själv på det sätt som krävs (44). I denna rapport har vi till störst del utgått från NPH-prov som referensmetod, då de allra flesta publikationer jämfört andra provlokaler mot just NPH-prover. Utav provlokaler i övre luftvägarna visar de sammantagna resultaten att lägre Ct-värden generellt återfinns i NPH-proverna vilket indikerar en något högre virusmängd. Viktigt dock att man tar hänsyn till genomförbarheten för provtagningen. NPH-prov kräver HSVP med vana att utföra provtagningen, utsätter patienterna för obehag (vilket t.ex. skulle kunna påverka följsamheten för upprepad provtagning), tillgång till provtagningsmateriel, skyddsutrustning etc.

Munhåla

Gällande saliv som provtagningsmaterial ser resultaten lovande ut i jämförelse med NPH-prov. Den stora fördelen med salivprover är att de är lätta att ta själv, utan inblandning av sjukvårdspersonal, och det upplevs inte besvärande för patienten. Detta leder till en minskad risk för sjukvårdspersonal att exponeras för SARS-CoV-2 i samband med provtagning, och kräver inte någon särskild utrustning mer än en steril kopp med lock. Detta sparar resurser både i form av personal med skyddsutrustning och också provtagningsmateriel. Flera studier visar att man kan isolera levande virus från saliv, vilket föranleder försiktighet vid hantering av provmaterialet för att inte riskera smittspridning (9, 24).

Det är sannolikt lägre virusnivåer i saliv jämfört med i NPH, vilket illustreras av rapporterade högre Ct-värden i de flesta granskade studierna. Det finns en risk för ökad falsk negativitet ju senare i sjukdomsförloppet prov tas och prov bör i första hand tas inom en vecka från symtomdebut. En försiktig trend tyder på att

virusnivåerna är som högst i salivprover genererade på morgonen, men fler studier krävs för att bekräfta detta (55).

Flera författare beskriver saliv som ett problematiskt provmaterial att bearbeta för laboratorierna. Varierande viskositet kan kräva spädning och eventuellt något svårare att erhålla godkänd amplifikationskontroll inför PCR. Dock visar andra studier att salivprov kan användas framgångsrikt helt utan tillsatser eller transportmedium om de förvaras kallt och analyseras inom 36 timmar (14). Goda resultat har även rapporterats för förvaring av prover i rumstemperatur upp till 5 timmar innan laboratorieanalys (18). Som provupparbetning beskrivs direktlysning fungera vilket underlättar provupparbetning (14). Den salivprovtagning som genomförs inom ramen för Folkhälsomyndighetens prevalensundersökningar, genom egenprovtagning, omfattar att individen spottar i ett kärl varefter en bomullstops doppas i saliven och topsen doppas i buffert. Detta underlättar påföljande provpreparation vid laboratoriet då problemet med hög viskositet i provet reduceras kraftigt och medger även att insamlingen av prov kan göras i rörtyper som är kompatibla med robotsystem för pipettering. En bomullstops av normal storlek kan härbärgera ca 150-200 µl vätska (saliv) och vid en slamning i cirka 1 ml PBS genereras en utspädning om runt 5-6 gånger vilket försämrar känsligheten i påföljande PCR-analys något, men med mindre än en tiopotens, något som kan innebära att falskt negativt resultat erhålls om provet initialt innehåller mycket låga nivåer av virus. En begränsad jämförelse (nämnd ovan under rubriken *Svenska erfarenheter*) genomförd vid Folkhälsomyndigheten visade att PCR-påvisning av virus i rent saliv (det vill säga extraktion av RNA utfördes på ospätt saliv) presterade jämförbart med saliv som utspätts i PBS inför extraktionen.

I de studier som är presenterade i denna rapport varierade känsligheten för ”rena” salivprover mellan 74 och 100% (medelvärde 86%). Specificiteten varierade mellan 43 – 100% (medelvärde 90%). Sannolikt beror det lägsta värdet på begränsningar i studieupplägg och bristen på referensmetod (”gold standard”) för jämförelsen snarare än saliv som provtagningsmaterial.

Om man tittar på de studier som utvärderat gurgelprov, POPS eller berikad saliv tenderar känsligheten att bli något högre. Dock är detta baserat på sex studier jämfört med de 15 som beskrivit enklare salivprover och jämför man hela spannet bland dessa studier är känsligheten densamma som för salivprover. En anledning till detta kan vara att material från nasofarynx och bakre svalg kommer med i tillägg till saliv. Känsligheten för dessa berikade salivprover varierade mellan 74 – 100% och specificiteten varierade mellan 65 – 100. Specificiteten i detta sammanhang beräknas utifrån positiva fynd i referensmetoden som sant positiva vilket innebär att om referensmetoden inte detekterar samtliga fynd erhålls en specificitet <100%.

Sputum

Sputum är ett av de provmaterial som visat hög känslighet för detektion av SARS-CoV-2. Enligt vissa forskare har sputum högre känslighet än NPH-prov (65). Dock

är sputumprover oftast inte förenliga med covid-19 då torrhosta är betydligt vanligare än produktiv hosta. I en översiktsartikel av Ceron et al. beskrivs att endast 28% av covid-19 patienter visat sig kunna producera sputum (76).

Svalg

Provtagning i svalg/OPH, visar på relativt låg känslighet jämfört med prov från NPH och saliv. Resultaten är bättre ju tidigare i sjukdomsförloppet provtagning sker, men provtagningslokalen uppnår inte samma känslighet som prov från NPH och saliv. Om man kombinerar prov från svalg/OPH med provtagning från andra lokaler, till exempel nashålan eller saliv, så ökar känsligheten. Känsligheten och specificiteten i de publikationer som beskrivits i denna rapport varierar mellan 20-98 respektive 28-100%. Svalg/OPH rekommenderas inte som enda provtagningslokal.

Barn

Sammanfattningsvis är det få studier som publicerats när det gäller provtagning av SARS-CoV-2 hos barn. För närvarande saknas internationell konsensus i val av provtagningslokal då ingen lokal visat sig vara mer tillförlitlig än andra.

Rekommendationer för provtagningsmaterial för vuxna bör inte direkt översättas till barn då det finns studier som tyder på att ålder har betydelse för både sannolikheten att bli infekterad av SARS-CoV-2 samt för virusmängden i olika provlokaler. En av teorierna som framförts är att barn har lägre antal angiotensin II-receptorer (ACE2) i övre luftvägarna jämfört med vuxna (86, 87). Det skulle kunna förklara varför barn inte insjuknar i samma utsträckning som vuxna samt uppvisar mildare symtom. Det kan också förklara varför detektion av virus inte är jämförbar med hos vuxna då virusnivåerna helt enkelt är lägre längre ner i åldrarna.

Slutsats och rekommendationer

Det finns idag ingen studerad provtagningslokal som är helt optimal och kan anses vara referenslokal för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR. Den lokal som oftast rekommenderas är nasofarynx, som i vissa fall upplevs som obehaglig för patienten och kan riskera att generera nysningar från patienten med potentiell spridning av smitta i provtagningsrummet. NPH-prov utfaller vidare, trots att andra provlokaler i de övre luftvägarna påvisat fynd av SARS-CoV-2, ibland negativt. De flesta studier som beskrivs i denna rapport har utvärderats mot just NPH-prov då det anses som den mest vedertagna provtagningslokalen vid infektion i de övre luftvägarna orsakad av virus. När i sjukdomsförloppet prov tas är avgörande för känsligheten för påvisning av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna. Känsligheten minskar generellt för prov tagna senare än en vecka efter symtomdebut.

Vid en pandemi där stora delar av världen drabbas samtidigt blir resurser, både personella och materiella begränsade. Förutsättningarna för testning kan också variera mellan olika delar av världen och även förändras snabbt. Det finns risk för

begränsningar i vilka provtagningslokaler som är möjliga att provta på grund av brist på provtagningsmateriel och/eller HSVP för utförande av provtagningen, något som under pandemin har varit och kan framgent bli en realitet i många länder. I en situation av resursbrist eller vid risk för resursbrist utmärker sig saliv som ett lämpligt alternativ jämfört med NPH-prov, särskilt om provet tas tidigt i sjukdomsförloppet. Prov kan enkelt lämnas av patienten själv, förutsatt att denne är vid medvetande. Resurser kan sparas då det enda provmateriel som krävs är en steril kopp eller burk med lock. Även sputum utmärker sig som ett provtagningsmaterial med god känslighet och i de situationer sputumproduktion finns hos patienten rekommenderas sputum i tillägg till prov från de övre luftvägarna. För att öka känsligheten kan en kombination av olika provtagningslokaler användas. Svalg/OPH eller nashåla rekommenderas inte som enda provtagningslokal.

Flera andra faktorer än vilket provmaterial som används inverkar på resultatet. Till exempel är; vilken typ av provtagningsutrustning som används, hur provet förvaras, hur bearbetningen av provmaterialet inför PCR går till, tekniska specifikationer kring själva detektionsmetoden viktiga för en lyckad diagnostik.

Sammanfattningsvis visar nuvarande kunskapsläge att;

- Nashåla rekommenderas inte som ensam provlokal, men kan användas till exempel i tillägg till svalg- respektive salivprov för egenprovtagning. MTP visar högre känslighet, men kräver speciell provtagningsutrustning och utbildad HSVP. Det bör beaktas att underlaget för att rekommendera MTP-prov i dagsläget är begränsat.
- NPH-prov rekommenderas om provet tas av utbildad HSVP samt att provtagningsmateriel och relevant skyddsutrustning finns att tillgå.
- Saliv erbjuder ett bra alternativ till NPH-prov som förenklar provtagning, sparar resurser och inte utsätter patienterna för obehag. Beaktan bör tas till laboratoriernas möjlighet till provupparbetning och vidare hantering av proverna inför PCR-detektion. Berikade salivprover såsom POPS, gurgelprover kan användas på samma sätt som ”rena” salivprover.
- Sputumprov rekommenderas i de fall detta provmaterial finns att tillgå.
- Svalg-prov rekommenderas inte som ensam provlokal, men kan användas till exempel i tillägg till nashåle-prov och salivprov för egenprovtagning.

Referenser

1. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 - Interim guidance. Geneva: WHO, 11 September 2020. [citerad 13 October 2020]. Hämtad från: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. Mohammadi A, Esmaeilzadeh E, Li Y, Bosch RJ, Li JZ. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020;59:102903. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102903.
3. Vägledning för påvisning av pågående covid-19 hos barn och unga. Stockholm: Folkhälsomyndigheten. [citerad 13 October 2020]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-for-pavisning-av-pagaende-covid-19-hos-barn-och-unga/>.
4. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *The Journal of infection*. 2020;81(1):e45-e50. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.005.
5. Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Aljayyousi G, Brown L, Collins AM, et al. Saliva Alternative to Upper Respiratory Swabs for SARS-CoV-2 Diagnosis. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(11). DOI:10.3201/eid2611.203283.
6. Cheuk S, Wong Y, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, et al. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa797.
7. Güçlü E, Koroglu M, Yürümez Y, Toptan H, Kose E, Güneysu F, et al. Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2020;66(8):1116-21. DOI:10.1590/1806-9282.66.8.1116.
8. Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, et al. Self-Collected Anterior Nasal and Saliva Specimens versus Healthcare Worker-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Molecular Detection of SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*. 2020. DOI:10.1128/jcm.01824-20.
9. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *The Journal of infection*. 2020;81(2):e145-e7. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.071.
10. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, et al. Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa848.
11. Landry ML, Criscuolo J, Peaper DR. Challenges in use of saliva for detection of SARS CoV-2 RNA in symptomatic outpatients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;130:104567. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104567.
12. Leung EC, Chow VC, Lee MK, Lai RW. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*. 2020. DOI:10.1002/jmv.26258.
13. Miguères M, Mengelle C, Dimeglio C, Didier A, Alvarez M, Delobel P, et al. Saliva sampling for diagnosing SARS-CoV-2 infections in symptomatic patients and asymptomatic carriers. *Journal of*

clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2020;130:104580. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104580.

14. Moreno-Contreras J, Espinoza MA, Sandoval-Jaime C, Cantú-Cuevas MA, Barón-Olivares H, Ortiz-Orozco OD, et al. Saliva sampling and its direct lysis, an excellent option to increase the number of SARS CoV2 diagnostic tests in settings with supply shortages. *Journal of clinical microbiology*. 2020. DOI:10.1128/jcm.01659-20.
15. Otto MP, Darles C, Valero E, Benner P, Dutasta F, Janvier F. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1181.
16. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020. DOI:10.1016/j.cmi.2020.05.001.
17. Procop GW, Shrestha NK, Vogel S, Van Sickle K, Harrington S, Rhoads DD, et al. A Direct Comparison of Enhanced Saliva to Nasopharyngeal Swab for the Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients. *Journal of clinical microbiology*. 2020. DOI:10.1128/jcm.01946-20.
18. Rao M, Rashid FA, Sabri F, Jamil NN, Zain R, Hashim R, et al. Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1156.
19. Vaz SN, Santana DS, Netto EM, Pedrosa C, Wang WK, Santos FDA, et al. Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2020. DOI:10.1016/j.bjid.2020.08.001.
20. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(8). DOI:10.1128/jcm.00776-20.
21. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*. 2020. DOI:10.1056/NEJMc2016359.
22. Zhu J, Guo J, Xu Y, Chen X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. *The Journal of infection*. 2020;81(3):e48-e50. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.059.
23. Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa711.
24. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15):841-3. DOI:10.1093/cid/ciaa149.
25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):386-9. DOI:10.1080/22221751.2020.1729071.
26. Hung DL, Li X, Chiu KH, Yip CC, To KK, Chan JF, et al. Early-Morning vs Spot Posterior Oropharyngeal Saliva for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: Implication of Timing of Specimen

Collection for Community-Wide Screening. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(6):ofaa210. DOI:10.1093/ofid/ofaa210.

27. Altamirano J, Govindarajan P, Blomkalns AL, Kushner LE, Stevens BA, Pinsky BA, et al. Assessment of Sensitivity and Specificity of Patient-Collected Lower Nasal Specimens for Sudden Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing. *JAMA network open*. 2020;3(6):e2012005. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.12005.
28. McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, Logue JK, Greninger AL, Englund JA, et al. Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs With Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA network open*. 2020;3(7):e2016382. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.16382.
29. Péré H, Podglajen I, Wack M, Flamarion E, Mirault T, Goudot G, et al. Nasal Swab Sampling for SARS-CoV-2: a Convenient Alternative in Times of Nasopharyngeal Swab Shortage. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(6). DOI:10.1128/jcm.00721-20.
30. Pinninti S, Trieu C, Pati SK, Latting M, Cooper J, Seleme MC, et al. Comparing Nasopharyngeal and Mid-Turbinate Nasal Swab Testing for the Identification of SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa882.
31. Guo WL, Jiang Q, Ye F, Li SQ, Hong C, Chen LY, et al. Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa416.
32. Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, Shen C. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58(7):1089-94. DOI:10.1515/cclm-2020-0187.
33. Patel MR, Carroll D, Ussery E, Whitham H, Elkins CA, Noble-Wang J, et al. Performance of oropharyngeal swab testing compared to nasopharyngeal swab testing for diagnosis of COVID-19 -United States, January-February 2020. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa759.
34. Wang H, Liu Q, Hu J, Zhou M, Yu MQ, Li KY, et al. Nasopharyngeal Swabs Are More Sensitive Than Oropharyngeal Swabs for COVID-19 Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2 Load. *Frontiers in medicine*. 2020;7:334. DOI:10.3389/fmed.2020.00334.
35. Wang X, Tan L, Wang X, Liu W, Lu Y, Cheng L, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;94:107-9. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.023.
36. Wehrhahn MC, Robson J, Brown S, Bursle E, Byrne S, New D, et al. Self-collection: An appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;128:104417. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104417.
37. Vlek ALM, Wesselijs TS, Achterberg R, Thijsen SFT. Combined throat/nasal swab sampling for SARS-CoV-2 is equivalent to nasopharyngeal sampling. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2020:1-3. DOI:10.1007/s10096-020-03972-y.

38. Yu C, Li L, Tuersun Y, Zhao X, Feng Q, Zhang T, et al. Oropharyngeal Secretion as Alternative for SARS-CoV-2 Detection. *Journal of dental research*. 2020;99(10):1199-205. DOI:10.1177/0022034520940292.
39. Capecchi E, Di Pietro GM, Luconi E. Is Nasopharyngeal Swab Comparable With Nasopharyngeal Aspirate to Detect SARS-CoV-2 in Children? *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(9):e288-e9. DOI:10.1097/inf.0000000000002824.
40. Chong CY, Kam KQ, Li J, Maiwald M, Loo LH, Nadua KD, et al. Saliva is not a useful diagnostic specimen in children with Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1376.
41. Palmas G, Moriondo M, Trapani S, Ricci S, Calistri E, Pisano L, et al. Nasal Swab as Preferred Clinical Specimen for COVID-19 Testing in Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(9):e267-e70. DOI:10.1097/inf.0000000000002812.
42. Han MS, Seong MW, Kim N, Shin S, Cho SI, Park H, et al. Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(10):2497-9. DOI:10.3201/eid2610.202449.
43. Kam KQ, Yung CF, Maiwald M, Chong CY, Soong HY, Loo LH, et al. Clinical Utility of Buccal Swabs for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection in Coronavirus Disease 2019-Infected Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(3):370-2. DOI:10.1093/jpids/piaa068.
44. Abdollahi A, Shakoori A, Khoshnevis H, Arabzadeh M, Dehghan Manshadi SA, Mohammadnejad E, et al. Comparison of Patient-collected and Lab Technician-collected Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs for Detection of COVID-19 by RT-PCR. *Iranian journal of pathology*. 2020;15(4):313-9. DOI:10.30699/ijp.2020.127312.2387.
45. Therchilsen JH, von Buchwald C, Koch A, Dam Nielsen S, Rasmussen DB, Thudium RF, et al. Self-Collected versus Healthcare Worker-Collected Swabs in the Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(9). DOI:10.3390/diagnostics10090678.
46. Tu YP, Jennings R, Hart B, Cangelosi GA, Wood RC, Wehber K, et al. Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. *The New England journal of medicine*. 2020;383(5):494-6. DOI:10.1056/NEJMc2016321.
47. Han MS, Seong MW, Heo EY, Park JH, Kim N, Shin S, et al. Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa447.
48. Ruggiero A, Sanguinetti M, Gatto A, Attinà G, Chiaretti A. Diagnosis of COVID-19 infection in children: Less nasopharyngeal swabs, more saliva. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2020;109(9):1913-4. DOI:10.1111/apa.15397.
49. Calame A, Mazza L, Renzoni A, Kaiser L, Schibler M. Sensitivity of nasopharyngeal, oropharyngeal, and nasal wash specimens for SARS-CoV-2 detection in the setting of sampling device shortage. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2020. DOI:10.1007/s10096-020-04039-8.
50. Petruzzi G, De Virgilio A, Pichi B, Mazzola F, Zocchi J, Mercante G, et al. COVID-19: Nasal and oropharyngeal swab. *Head & neck*. 2020;42(6):1303-4. DOI:10.1002/hed.26212.

51. Tu YP, O'Leary TJ. Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2: Challenges in Getting Good Specimens, Choosing the Right Test, and Interpreting the Results. *Critical care medicine*. 2020. DOI:10.1097/ccm.0000000000004594.
52. Han P, Ivanovski S. Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(5). DOI:10.3390/diagnostics10050290.
53. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *The Journal of craniofacial surgery*. 2020;31(6):e653-e5. DOI:10.1097/scs.0000000000006724.
54. Henrique Braz-Silva P, Pallos D, Giannecchini S, To KK. SARS-CoV-2: What can saliva tell us? *Oral diseases*. 2020. DOI:10.1111/odi.13365.
55. Hung KF, Sun YC, Chen BH, Lo JF, Cheng CM, Chen CY, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared to the current nasopharyngeal or throat swab test? *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2020. DOI:10.1097/jcma.0000000000000396.
56. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(7). DOI:10.3390/ijerph17072225.
57. Sapkota D, Sølrand TM, Galtung HK, Sand LP, Giannecchini S, To KKW, et al. COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *Journal of clinical pathology*. 2020. DOI:10.1136/jclinpath-2020-206834.
58. Sapkota D, Thapa SB, Hasséus B, Jensen JL. Saliva testing for COVID-19? *British dental journal*. 2020;228(9):658-9. DOI:10.1038/s41415-020-1594-7.
59. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020;12(4):e7708. DOI:10.7759/cureus.7708.
60. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(5):565-74. DOI:10.1016/s1473-3099(20)30196-1.
61. Goldberg SA, Bonacci RA, Carlson LC, Pu CT, Ritchie CS. Home-based Testing for SARS-CoV-2: Leveraging Prehospital Resources for Vulnerable Populations. *The western journal of emergency medicine*. 2020;21(4):813-6. DOI:10.5811/westjem.2020.5.47769.
62. Adeniji AA. 'Self-collected upper respiratory tract swabs for COVID-19 test': A feasible way to increase overall testing rate and conserve resources in South Africa. *African journal of primary health care & family medicine*. 2020;12(1):e1-e4. DOI:10.4102/phcfm.v12i1.2445.
63. Waghmare A, Krantz EM, Baral S, Vasquez E, Loeffelholz T, Chung EL, et al. Reliability of self-sampling for accurate assessment of respiratory virus viral and immunologic kinetics. *The Journal of infectious diseases*. 2020. DOI:10.1093/infdis/jiaa451.
64. Ali F, Sweeney DA. Throat Wash Testing and COVID-19 Disease: Should We Put Our Money Where Our Mouth Is? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa511.
65. Ali F, Sweeney DA. No One Likes a Stick up Their Nose: Making the Case for Saliva-Based Testing for COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1314.

66. Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(6):655-6. DOI:10.1016/s1473-3099(20)30174-2.
67. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(5). DOI:10.1128/jcm.00297-20.
68. Drew RJ, O'Donnell S, LeBlanc D, McMahon M, Natin D. The importance of cycle threshold values in interpreting molecular tests for SARS-CoV-2. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2020;98(3):115130. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115130.
69. Thaler DS, Lipsitch M. Coronavirus: sampling now for future analysis. *Nature*. 2020;580(7805):590. DOI:10.1038/d41586-020-01267-y.
70. Chen JH, Yip CC, Poon RW, Chan KH, Cheng VC, Hung IF, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):1356-9. DOI:10.1080/22221751.2020.1775133.
71. SoRelle JA, Mahimainathan L, McCormick-Baw C, Cavuoti D, Lee F, Thomas A, et al. Saliva for use with a point of care assay for the rapid diagnosis of COVID-19. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020. DOI:10.1016/j.cca.2020.09.001.
72. Azzi L, Baj A, Alberio T, Lualdi M, Veronesi G, Carcano G, et al. Rapid Salivary Test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. *The Journal of infection*. 2020;81(3):e75-e8. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.042.
73. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;129:104500. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104500.
74. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *International journal of oral science*. 2020;12(1):11. DOI:10.1038/s41368-020-0080-z.
75. Alizargar J, Etemadi Sh M, Aghamohammadi M, Hatefi S. Saliva samples as an alternative for novel coronavirus (COVID-19) diagnosis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2020;119(7):1234-5. DOI:10.1016/j.jfma.2020.04.030.
76. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela ESF, Eckersall PD, et al. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5). DOI:10.3390/jcm9051491.
77. Azzi L, Carcano G, Dalla Gasperina D, Sessa F, Maurino V, Baj A. Two cases of COVID-19 with positive salivary and negative pharyngeal or respiratory swabs at hospital discharge: A rising concern. *Oral diseases*. 2020. DOI:10.1111/odi.13368.
78. Tajima Y, Suda Y, Yano K. A case report of SARS-CoV-2 confirmed in saliva specimens up to 37 days after onset: Proposal of saliva specimens for COVID-19 diagnosis and virus monitoring. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2020;26(10):1086-9. DOI:10.1016/j.jiac.2020.06.011.
79. Yang JR, Deng DT, Wu N, Yang B, Li HJ, Pan XB. Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2020. DOI:10.1002/jmv.25940.

80. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(20):e195. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e195.
81. Navarro D, Not A, Martínez-Murcia A, Hernandez M. Sample collection and stabilization from saliva samples for SARS-CoV-2 detection by qPCR. *BioTechniques*. 2020;69(3):237. DOI:10.2144/btn-2020-1001ap.
82. De Virgilio A, Costantino A, Mercante G, Spriano G. How to increase the SARS-CoV-2 detection rate through the nasopharyngeal swab? *Oral oncology*. 2020;106:104802. DOI:10.1016/j.oraloncology.2020.104802.
83. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *Journal of dental research*. 2020:22034520960070. DOI:10.1177/0022034520960070.
84. Joob B, Wiwanitkit V. Bronchoalveolar specimen can help detect COVID-19 in suspicious case with negative PCR for nasopharyngeal specimen test. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*. 2020;37(3):286-7. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_126_20.
85. Marino S, Ruggieri M, Falsaperla R. Is SARSCoV-2 nasopharyngeal swab still a gold standard in children? *Medical hypotheses*. 2020;144:110041. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110041.
86. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *Jama*. 2020;323(23):2427-9. DOI:10.1001/jama.2020.8707.
87. Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *Jama*. 2020;323(23):2386-7. DOI:10.1001/jama.2020.8946.

Appendix A

Databas:PubMed Databasleverantör:NCBI		Datum:2020-09-22	
Sökning #	Sökfält	Söksträng	Antal träffar
		((Clinical Laboratory Techniques[MeSH Terms] OR Specimen Handling[MeSH Terms] OR PCR[Text Word] OR polymerase chain reaction[Text Word] OR throat[Text Word] OR nasal[Text Word] OR nasopharyngeal[Text Word] OR oropharyngeal[Text Word] OR oral[Text Word] OR saliva[Text Word] OR sputum[Text Word] OR Rhinopharynges[Text Word] OR Rhinopharynx[Text Word] OR Nasopharynx[Text Word] OR Nasopharynges[Text Word] OR Nasopharynxes[Text Word] OR Choanae[Text Word] OR tongue[Text Word] OR Turbinates[Text Word] OR oropharynx[Text Word] OR oropharynxes[Text Word]) AND (COVID-19[Supplementary Concept] OR (wuhan[tw] AND (coronavirus[tw] OR corona virus[tw])) OR coronavirus*[ti] OR COVID*[tw] OR nCov[tw] OR 2019 ncov[tw] OR novel coronavirus[tw] OR novel corona virus[tw] OR covid-19[tw] OR SARS-COV-2[tw] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[tw] OR coronavirus disease 2019[tw] OR corona virus disease 2019[tw] OR new coronavirus[tw] OR new corona virus[tw] OR new coronaviruses[all] OR novel coronaviruses[all] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[nm] OR 2019 ncov[tw] OR nCov 2019[tw] OR SARS Coronavirus 2[all]) AND 2019/12[dp]:2020[dp]) OR COVID-19 diagnostic testing[Supplementary Concept])	6478 ^a

□

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** Campusvägen 20. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se