



Videnspapir om test

Indledning

Dette videnspapir er en opfølgning på to foregående notater omhandlende nye testmetoder. Statens Serum Institut har foretaget en opfølgende undersøgelse af litteraturen med fokus på testmetodernes ydeevne, tilgængelighed samt anvendelighed. Afslutningsvis indeholder notatet en overordnet diskussion om, hvordan de forskellige testmetoder kan indgå, samt bidrage til den langsigtede epidemihåndtering i Danmark.

Analysemetoder og prøvetagningsmetoder

Når markedets testmetoder skal analyseres, er det vigtigt indledningsvis at opdele testene alt efter hvilken analysemetode og prøvetagningsmetode der anvendes. Prøvetagningsmetoder refererer til måden, hvorpå prøven opsamles, mens analysemetoder refererer til den metode, der anvendes til påvisning af virus i prøvematerialet.

Analysemetoder kan overordnet opdeles i 3 kategorier: PCR, antigen og molekylærbiologiske point-of-care-test (POCT) (se Tabel 1). PCR-testen er den ”gyldne standard” og forudsætter en forudgående oprensning af RNA. Dette medfører en længere analysetid, men sikrer derimod et mere nøjagtigt testresultat.

Antigentest, også kaldet hurtigttest, har en kort analysetid og er baseret på immunkemisk påvisning af virusproteiner (antigener). Derfor er følsomheden af testen lav sammenlignet med PCR-test. Der findes i dag mange forskellige antigen tests på markedet af varierende kvalitet.

Molekylære POCT kan både være med og uden processering af prøvematerialet først, hvilket kan påvirke følsomhed og analysetid. Skalerbarheden af POCT er lav, da disse analyser udføres på specialiserede maskiner. En sammenfatning af de mest anvendte analysemetoder fremgår af tabel 1.

Tabel 1: En sammenfatning af de mest anvendte analysemetoder[1-11]

Analysemetoder	Præ-processering af prøvemateriale	Følsomhed og nøjagtighed	Skalerbarhed	Udgifter	Analysetid*
PCR	Ja	Høj	Høj	Mellem	12-24 timer
Antigen	Nej	Lav	Høj	Mellem	15-40 min.
Molekylære POCT uden RNA oprensning	Nej	Mellem	Lav	Høj	30 min.- 2 timer
Molekylære POCT med RNA oprensning	Ja	Høj	Lav	Høj	1,5 – 4 timer

*Analysetid forstås som tiden fra prøven er taget, til resultatet foreligger dvs. inkl. transporttid.



Prøvetagningsmetoder/prøvematerialer

I forhold til prøvetagningsmetoder anvendes der i Danmark i offentligt regi svælgpodninger til PCR-test og næseborspodning til antigenest. Der er dog flere større studier i gang, som undersøger muligheden for selvtest ved næseborspodning og spyt til PCR-test.

Som det fremgår af nedenstående Tabel 2, har prøvetagning fra svælg og næsesvælg den højeste følsomhed og er også anset som ”gylden standard” indenfor covid-19-diagnostik. Disse prøvetagningsmetoder giver dog en del ubehag for personen, der podes, og har samtidig høje omkostninger grundet behov for personale og værnemidler. Fokus er derfor skiftet til prøvetagning fra næsebor og spyt, som begge er mindre invasive metoder sammenlignet med næsesvælg/svælgpodning, der kan medføre mulighed for en højere tilslutning til test. Foreløbige studier viser dog varierende resultater i forhold til følsomhed og generelt en lavere følsomhed sammenlignet med svælg og næsesvælg. Til gengæld er tilslutningen, ved disse mindre invasive metoder højere. Omkostningerne er samtidig mindre, da behovet for værnemidler og podedpersonale vil være reduceret.

Tabel 2: En sammenfatning af de mest anvendte prøvematerialer fra personer [12-23].

Prøvetagningsmetoder	Følsomhed	Tilslutning	Selvudført	Omkostning*	Anvendes i offentlig regi	Anvendes i privat regi
Svælg	Høj	Mellem	Nej	Høj	Ja	Ja
Næsesvælg	Høj	Mellem	Nej	Høj	Nej***	Nej***
Næsebor	Mellem	Mellem /høj	Ja	Middel	Ja	Ja
Spyt	Mellem	Mellem/Lav/Høj**	Ja	Middel	Testes på SSI	Ja
Blod/ antistof	Høj	Lav/ Mellem	Nej	Høj	Ja (til epidemiologisk overvågning)	Nej

*Omkostning afhænger af podedpersonale.

**Afhænger af hvilken spytttype (saliva, sputum m.m.), der er tale om.

***Anvendt i offentlig regi til antigenest indtil marts 2021, men anvendes generelt ikke længere i Danmark

Ved spildevand kræves intet af borgeren selv, hvorfor tilslutningen principielt er høj (se Tabel 3). Spildevandsmetoden har dog lav følsomhed sammenlignet med personpodninger og kan kun bruges til undersøgelse af stigning eller fald i smitte i et givent geografisk område samt tilstedeværelse af virus (ja/nej) og som basis for variantfordelingsbestemmelse ved efterfølgende sekventering. Sidstnævnte vil være med nogen usikkerhed, da man kun kan påvise virus i afføringen hos cirka halvdelen af smittede personer, og spildevand er et vanskeligt materiale at arbejde med på grund af tilstedeværelsen af substanser, der kan hæmme laboratorieanalyserne. Derudover vil meget nedbør, tilførsel af industrispildevand eller test af spildevand fra et stort område fortynde prøverne, så det bliver vanskeligere at påvise små koncentrationer af virus fra få inficerede personer.

Tabel 3: Prøvematerialer fra miljøet [12-23].

Prøvetagningsmetoder	Følsomhed	Tilslutning	Selvudført	Omkostning*	Anvendes i offentlig regi	Anvendes i privat regi
Spildevand	Høj*	Høj	Nej	Lav	Planlægges til overvågning	Nej

*Men smitekilden kan ikke umiddelbart identificeres



Udgifter forbundet med analysemetoder

Ved selvtest, hvor borgeren udfører prøvetagningen selv, er der ikke behov for pødepersonale, værnemidler og permanente pødestationer. Udgifter til denne form for prøvetagning, må derfor formodes lave sammenlignet med det nuværende offentlige set-up.

Ifølge Lægemedelstyrelsen er der på nuværende tidspunkt kun kendskab til to antigenest, som er CE-mærkede til selvtestning. Antigenest kræver derfor fortsat tilstedeværelse af pødepersonale. Endvidere kan antigenesten ikke stå alene, hvorfor en positiv antigenest altid følges op af en konfirmatorisk PCR-test med efterfølgende sekventering. Udgifterne for en positiv antigenest vil dermed isoleret set overstige udgifterne forbundet med at identificere en positiv person, hvis der alene foretages en PCR-test.

POCT kræver specialiserede apparater, som ofte er dyre. Dog kræver mange POCT ikke specialiseret personale til udførelse af analysen. På nuværende tidspunkt bruges kun svælg- og næsesvælgpødninger til POCT, og der er derfor behov for pødepersonale, værnemidler osv. Samtidig er POCT ikke egnet til opskalering grundet de specialiserede apparaturer, hvor analysekapaciteten for hvert enkelt apparatur er begrænset. Der er derfor behov for et stort antal af disse, og samlet set vil denne analysemetode være forbundet med højeste udgifter.

Testmetoder, der ikke anvendes i Danmark

Der undersøges løbende nye prøvematerialer og metoder til påvisning af SARS-CoV-2. Udviklingen af tests er blandt andet rettet mod testmetoder, der giver mulighed for påvisning af SARS-CoV-2 hurtigere og uden for udstyrede laboratorier.

I Østrig, USA og Canada anvendes gurgle-prøver som prøvemateriale til PCR-test[24-26]. Her gives et prøverør med en mængde saltvand, som skiftevis svirres rundt i munden og gurgles. Herefter spyttes væsken ud i et prøverør, som analyseres. Denne prøvetagningsmetode kan umiddelbart foretages af alle, som kan gurgle, og den kan foretages hjemme uden pødepersonale, hvorefter prøven sendes til PCR-analyse i et laboratorium.

En anden metode der undersøges, er smartphone-baseret selvtest på baggrund af vejtrækningslyde til masse-screening. Da SARS-CoV-2 angriber lungevæv, påvirker virus i symptomatiske individer vejtrækningen. Faezipour og Abuzneid foreslår at oprette databaser med vejtrækningsfrekvenser, hvor man ved hjælp af deep/machine learning kan træne softwaren/applikationen til at genkende vejtrækningssekvenser og vurdere dem til rask eller syg[27].

En lignende testtype "Breathalyzer", der minder om et alkometer, er ved at blive udviklet i blandt andre Israel, Singapore, Holland og USA[28-30]. Til denne testtype skal der pustes i et håndholdt apparat, som efter 30-60 sekunder angiver positiv eller negativ ved hjælp af sensorer, der genkender bestemte partikler eller biomarkører via kunstig intelligens. Testene er efter producenternes udsagn omkring 90-98 % i sensitivitet og specificitet, men fælles for alle testene er en testpopulation på færre end 200. Et sådant apparat, hvis egnet til formålet, ville kunne bruges som indgangs-screening ved større begivenheder.

Af andre nye testmetoder kan nævnes, at der er studier i gang i de Forenede Arabiske Emirater, Libanon og Finland omkring 'Sniffer-hunde', der ligesom narkohunde kan fremsnuse sig til covid-



19-smittede individer. I Libanon har man i en lufthavn screenet 1.680 passagerer, hvoraf man fandt 180 covid-19-tilfælde. Sniffer-hundene havde en specificitet på 100 % af negative passagerer og en sensitivitet på 92 % af positive passagerer[31]. Denne metode kan anvendes til screening i lufthavne eller til større sportsbegivenheder. Der findes dog kun ét publiceret studie, hvor hunde anvendes til detektion af covid-19, og her var studiestørrelsen på kun 7 positive og 7 negative prøver med en sensitivitet på 83 % og specificitet på 96 %.

Nationale og internationale valideringer

Der er generelt stor opmærksomhed omkring overvågning og validering af nye test både nationalt og internationalt. Endvidere er der fokus på at undersøge, om mindre invasive podemetoder kan anvendes til diagnostiske formål. Følgende afsnit giver eksempler på konkrete tiltag.

Igangværende valideringsstudier

”Projekt prøvematerialer”

Statens Serum Institut arbejder i samarbejde med regionerne på validering af mindre invasive podemetoder såsom spytttest og selvudført næseborspodning til PCR-analyse. Disse podemetoder bliver valideret op imod den gængse svælgpodning. Der bliver herudover kigget på prøvematerialernes kompatibilitet med TestCenter Danmarks analyseflow. Dette studie vil afklare anvendelsen af mindre invasive podemetoder, der ikke nødvendiggør permanente testcentre til prøvetagning.

Nationalt valideringsstudie

Et igangværende nationalt studie sammenligner performance af forskellige antigenests indbyrdes og i forhold til PCR, samt muligheden for brug af andre prøvematerialer. Studiet vil endvidere undersøge, hvor sensitive de forskellige hurtigtests er til at påvise smitte hos personer med lidt virus i kroppen i forhold til de personer, der har meget virus i kroppen.

HSC-liste over anerkendte antigenest i EU

I EU har Health Security Council (HSC) udviklet en database over SARS-CoV-2 antigenests, som anvendes på tværs af medlemslandene. Af krav til denne liste er blandt andet CE-mærkning, sensitivitet og specificitet, samt uafhængig validering af mindst en EU-medlemsstat. HSC har for nyligt udarbejdet en procedure for, hvordan listen løbende opdateres. I denne forbindelse har både producenter af antigenest samt nationale myndigheder mulighed for at indmelde data til HSC med henblik på vurdering og eventuel optagelse i listen over gensidigt anerkendt test i EU. Test der vurderes egnet til at komme på HSCs godkendte liste, vil herefter være anerkendt på tværs af EU-landene, og kan anvendes i forbindelse med rejseaktiviteter. Danmark er ved SSI, repræsenteret i HSCs tekniske ekspertgruppe.

Kommende initiativer i Danmark og EU

IVD-forordning (26/5 2022)

Den kommende *in vitro* diagnostik (IVD)-forordning introducerer bl.a. et helt nyt IVD-klassificeringssystem, hvilket vil medføre at både covid-19 test til professionel brug og til selvtestning skal certificeres af et bemyndiget organ før fabrikanten retmæssigt kan CE-mærke sådanne test. Endvidere skal medicinsk udstyr registreres i en fælles EU-database, EUDAMED, som i fremtiden forventes at give et fyldestgørende billede af alt medicinsk udstyr på det europæiske marked.



Testmetoders anvendelsesområder

Nedenstående tabel giver et overblik over hvilke anvendelsesområder, de forskellige testmetoder er bedst egnede til.

Tabel 4: Overblik over forskellige analyse- og prøvematerialers anvendelighed

Anvendelse	Analyse	Prøvemateriale	Selvudført	Sekventering
Diagnostik	PCR	Svælg	Nej	Ja
		Næsesvælg	Nej	Ja
Screening	PCR	Næsebor	Ja	Ja
		Spyt	Ja	Ja
		Spildevand	Nej	Ja
	POCT	Svælg	Nej	Ikke umiddelbart
		Næsesvælg	Nej	Ikke umiddelbart
	Antigen	Næsesvælg	Nej	Ikke umiddelbart
Næsebor		Ja	Ikke umiddelbart	
Uklart	Antigen	Spyt	Ja	Ikke umiddelbart

De forskellige testmetoder adskiller sig på både ydeevne, tilgængelighed og graden af udgifter forbundet med testprocessen. Disse faktorer er afgørende for de forskellige testmetoders potentiale og anvendelighed i forskellige sammenhænge og til forskellige formål.

På nuværende tidspunkt er det kun PCR-analysen med prøvemateriale fra svælg og næsesvælg, som generelt egner sig til diagnostik. Dette skyldes, at der ved diagnostik kræves den højest mulige følsomhed og nøjagtighed til sikring af et korrekt prøveresultat. Grundet PCR-analysens høje følsomhed og nøjagtighed er prøvematerialet dermed bestemmende for, om resultatet kan bruges til diagnostik eller screening, som det fremgår af tabel 4. Da de øvrige analysemetoder ikke har samme følsomhed og nøjagtighed, vurderes disse ikke umiddelbart egnede til diagnostik. PCR-analysen kan også være at foretrække ved screening af asymptomatiske personer der arbejder med særligt sårbare.

For så vidt angår screening, findes der flere kombinationer af analysemetoder og prøvematerialer, der vurderes egnede. Idet formålet her er en generel overvågning af virusforekomsten, kan en lavere følsomhed og nøjagtighed umiddelbart accepteres. Overordnet vil hyppigheden af tests øge følsomheden samt nøjagtigheden, og hyppigere screeningstests vil derfor også sikre en mere retvisende fremstilling af virusforekomsten, ligesom man kan opnå en højere tilslutning.

Antigentests er generelt mindre følsomme i forhold til DNA/RNA-baserede tests som PCR, og er derfor hovedsageligt egnede til screening. Fordelen ligger i at de giver et hurtigt svar og fanger de mest smitsomme, hvorfor de egner sig fx til screening før større arrangementer mv. Endvidere er der en generel antagelse om, at næsesvælg og svælgpodning har en højere sensitivitet sammenlignet med mindre invasive podemetoder som bl.a. spyt og næseborpodning. Foreløbige resultater med spytprøver til antigen test har da også givet uklare eller decideret dårlige resultater, og derfor anbefales det på nuværende tidspunkt ikke at denne kombination anvendes til hverken diagnostik eller screening. Det er dog vigtigt at bemærke, at dette ikke udelukker, at en specifik test, der anvender en mindre sensitiv prøvetagningsmetode, kan være valideret til diagnostik.



Mindre invasive podemetoder kan medføre øget tilslutning hos befolkningen, og giver mulighed for, at prøven kan tages af borgeren selv. Det er samtidigt vigtigt at påpege, at sammensætningen af analysemetode og prøvemateriale spiller en betydelig rolle for ydeevnen af den endelige test. Dette betyder, at en test med mindre sensitivt prøvemateriale f.eks. kan have en acceptabel ydeevne, såfremt testen kombineres med en optimal analysemetode. Der er endvidere fordele og ulemper forbundet med de enkelte testmetoder og kombinationer, og anvendeligheden af de forskellige kombinationer afhænger af testens formål. Hvis testen skal anvendes til diagnostik og udbrudshåndtering, hvor et korrekt prøvesvar er afgørende, er det nødvendigt med den testmetode og kombination af prøvemateriale og analysemetode, der giver det mest nøjagtige svar. Hvis formålet derimod er løbende epidemiologisk overvågning, der bl.a. indebærer systematisk screening og hyppige test, kan det være fagligt hensigtsmæssigt at prioritere tilslutning over høj sensitivitet.

Perspektivering

Overvågningen af covid-19 har hidtil haft fokus på at bestemme smittetryk, belastningen på sundhedsvæsenet samt inddæmning af lokale udbrud. I det aktuelle vaccinationsprogram forventes det foreløbigt, at alle over 16 år er færdigvaccinerede til september. Derfor vil formålet med overvågning efterhånden rettes mod vaccinerens effekt og varighed samt introduktionen af nye virusvarianter og deres spredning i samfundet. Det vil være oplagt at bygge overvågningen på allerede etablerede systemer, udvikle nye, hvor der ses behov, samt udfase nogle testsystemer ved optimering af andre.

Det må samtidig konkluderes, at det vil være hensigtsmæssigt at etablere en tilstrækkelig epidemiologisk overvågning for at følge udviklingen af smitte samt identificere og håndtere udbrud af covid-19 i en årrække fremover. Det er imidlertid ikke tilstrækkeligt at basere overvågningen alene på diagnostisk testning, hvis man skal være på forkant med smitteudviklingen og inddæmme eventuelle nye bekymrende virusvarianter, bl.a. da ca. 1/3 af de smittede ikke vil have symptomer. Der lægges derfor op til følgende indsatser, som består af en kombination af diagnostiske og screenings test.

Diagnostisk test af symptomatiske personer og nærkontakter

For at afdække smittetrykket i samfundet anbefales fortsat målrettet diagnostisk PCR-test af personer med symptomer på luftvejsinfektioner og nære kontakter. Det er samtidig vigtigt, at der fortsat opfordres til testning af personer med symptomer forenelige med covid-19, uanset vaccinationsstatus, for at følge eventuelle vaccinesvigt. Ligesom at vaccinerede men tidligere smittede med symptomer også skal testes for at afdække om der kan være tale om reinfektion.

Spildevandsovervågning, smitteopsporing og udbrudshåndtering

EU-kommissionen har i marts 2021 udstedt en henstilling til medlemslandene om indførelse af spildevandsmonitorering inden 1. oktober 2021 af byer med minimum 150.000 indbyggere mindst 2 gange ugentlig. SSI har lavet en indstilling til Sundhedsministeriet på en model, hvor der i efteråret 2021 tages tre ugentligt spildevandsprøver fra 200 rensningsanlæg over hele landet. Den spildevandsbaserede overvågning skal samtidig suppleres og følges op med yderligere test, der muliggør smitteopsporing og udbrudshåndtering, såfremt der er tegn på stigende SARS-CoV-2 forekomst i geografiske velafgrænsede områder. Dette kunne eventuelt foregå ved mobile testenheder



eller udsendelse af hjemmetest-kits til områder med øget smitteforekomst. Anvendelse af spildevandsmonitoring som det første led i overvågningen skal suppleres med en intensiveret lokal testindsats ved signaler, fx foranlediget af fund af bekymrende virusvarianter. Spildevandsbaseret overvågning er skalérbar og vil i en senere lav-epidemisk situation kunne bruges (ved prøvetagning fra et lavere antal rensningsanlæg) til at vurdere om smitte er på vej til at blive genintroduceret. Desuden kan man sekventere på prøverne og derved anvende spildevandsbaseret overvågning til at bestemme fordelingen af virusvarianter, der cirkulerer i befolkningen og til at påvise introduktion af nye varianter.

Sentinelovervågning

Derudover vil der være behov for sentinelovervågning - enten via stikprøver fra patienter i almen praksis, som led i den generelle overvågning af luftvejsvirus eller som systematisk screening for SARS-CoV-2 på udvalgte børneafdelinger og intensivafdelinger.

Tilfældigt udvalgte frivillige kunne ligeledes foretage en selvudført prøvetagning hjemme ved symptomer, der efterfølgende ville blive sendt til et laboratorium til PCR-analyse

Sentinelovervågning vil desuden kunne sikre en systematisk overvågning af gennembrudsinfektioner i vaccinerede og i personer med tidligere overstået SARS-CoV-2 infektion.

Screening

Det er ydermere nødvendigt løbende at screene med PCR-test for covid-19 hos den ikke-vaccinerede del af befolkningen, blandt sundhedspersoner, og personer i særlige erhverv, hvor der er stor risiko for at blive smittet med covid-19. Såfremt yngre skoleelever ikke tilbydes vacciner, kunne der overvejes hyppig screening af disse til afdækning af smitte og forekomst varianter i denne gruppe. Opsamling af prøvemateriale kunne foregå på skolerne med efterfølgende PCR-analyse. Der er i Danmark i forvejen erfaring med et lignende set-up på plejehjem, og den nødvendige logistik til 1-2 ugentligt PCR-test af skolebørn kan forholdsvis hurtigt udrulles. SSI arbejder på at beskrive logistiske løsninger, som vil muliggøre superviseret selvtest på skolerne med efterfølgende PCR-analyse.

PCR-test ved indrejse

Afslutningsvis lægges der op til, at ikke-vaccinerede rejsende fra alle lande samt vaccinerede rejsende fra lande med bekymrende virusvarianter PCR-testes ved indrejse i lufthavne og ved grænseovergange, idet PCR-testen giver et mere nøjagtigt svar og samtidig kan helgenomsekventeres. Dette giver mulighed for, at der løbende kan overvåges nye virusvarianter, der kommer til Danmark fra forskellige lande.

Opsummering

En kombination af disse overvågningssystemer vil sikre overvågning af smittetrykket i samfundet, samt muliggøre opdagelse af udbrud og eventuelle nye virusvarianter rettidigt. Det anbefales derfor ikke at nedlægge den opbyggede analytiske PCR og beredskabskapaciteten for helgenomsekvensering henover vinteren 2021, da det er nødvendigt, at der fastholdes et beredskab og et set-up, der kan understøtte den generelle og langsigtede overvågning. Det er samtidig



nødvendigt med en tilstrækkelig analytisk kapacitet og fleksibilitet til hurtigt at opdage nye virusvarianter, håndtere smitteudbrud og inddæmme smitte.



Referencer

1. Nguyen, N.N.T., et al., *Development of Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2*. *Diagnostics*, 2020. **10**(11): p. 905.
2. Jang, W.S., et al., *Development of a multiplex Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) assay for on-site diagnosis of SARS CoV-2*. *PLOS ONE*, 2021. **16**(3): p. e0248042.
3. Mustafa, M.I. and A.M. Makhawi, *SHERLOCK and DETECTR: CRISPR-Cas Systems as Potential Rapid Diagnostic Tools for Emerging Infectious Diseases*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020. **59**(3).
4. Asrani, P., et al., *Diagnostic approaches in COVID-19: clinical updates*. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2021. **15**(2): p. 197-212.
5. Saeed U, U.S., Piracha ZZ, Rasheed A, Aftab Z, Zaheer H, Uppal R, *Evaluation of SARS-CoV-2 antigen-based rapid diagnostic kits in Pakistan: formulation of COVID-19 national testing strategy*. *Virology*, 2021.
6. Nagura-Ikeda M, I.K., Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Horiuchi M, Kato K, Imoto Y, Iwata M, Mimura S, Ito T, Tamura K, Kato Y, *Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription–loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19*. *J Clin Microbiol* 2020.
7. Stokes W, B.B., Portnoy D, Scott B, Szelewicki J, Singh T, Venner AA, Turnbull L, Pabbaraju K, Shokoples S, Wong AA, Gill K, Guttridge T, Proctor D, Hu J, Tipples G *Clinical Performance of the Abbott Panbio with nasopharyngeal, throat, and saliva among symptomatic individuals with COVID-19*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021.
8. Azzi L, B.A., Alberio T, Lualdi M, Veronesi G, Carcano G, Ageno W, Gambarini C, Maffioli L, Saverio S, Gasperina DD, Genoni AP, Premi E, Donati S, Azzolini C, Grandi AM, Dentali F, Tangianu F, Sessa F, Maurino V, Tettamanti L, Siracusa C, Vigezzi A, Monti E, Iori V, Iovino D, Ietto G, Grossi PA, Tagliabue A, Fasano M, *Letter to Editor: Rapid Salivary Test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study*. *Journal of Infection*, 2020.
9. Lindner, A.K., et al., *Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab*. *European Respiratory Journal*, 2021. **57**(4): p. 2003961.
10. Lindner, A.K., et al., *SARS-CoV-2 patient self-testing with an antigen-detecting rapid test: a head-to-head comparison with professional testing*. 2021, Cold Spring Harbor Laboratory.
11. Peto, T., *COVID-19: Rapid Antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: a national systematic evaluation for mass-testing*. 2021, Cold Spring Harbor Laboratory.
12. Butler-Laporte, G., et al., *Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2*. *JAMA Internal Medicine*, 2021. **181**(3): p. 353.
13. Nasiri, K. and A. Dimitrova, *Comparing saliva and nasopharyngeal swab specimens in the detection of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Dental Sciences*, 2021.
14. Teo, A.K.J., et al., *Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection*. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1).
15. Lauvrak V, J.L.S.s.f.t.S.-C.-. and infection, *1st update on diagnostic accuracy. Systematic review, COVID-19 rapid response*. Norwegian Institute of Public Health, 2020.
16. Omid Fakheran, M.D., Abbasali Khademi, *Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review*. *Infectious Diseases of Poverty*, 2020.
17. Yang, Y., et al., *Laboratory Diagnosis and Monitoring the Viral Shedding of SARS-CoV-2 Infection*. *The Innovation*, 2020. **1**(3): p. 100061.
18. Braz-Silva, P.H., et al., *Performance of at-home self-collected saliva and nasal-oropharyngeal swabs in the surveillance of COVID-19*. *Journal of Oral Microbiology*, 2021. **13**(1): p. 1858002.



19. Hanson, K.E., et al., *Self-Collected Anterior Nasal and Saliva Specimens versus Health Care Worker-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Molecular Detection of SARS-CoV-2*. Journal of Clinical Microbiology, 2020. **58**(11).
20. Shakir, S.M., et al., *Combined Self-Collected Anterior Nasal and Oropharyngeal Specimens versus Provider-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Detection of SARS-CoV-2*. Journal of Clinical Microbiology, 2020. **59**(1): p. e02291-20.
21. Wong, M.C., et al., *Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: A meta-analysis*. Journal of Infection, 2020. **81**(2): p. e31-e38.
22. Saguti, F., et al., *Surveillance of wastewater revealed peaks of SARS-CoV-2 preceding those of hospitalized patients with COVID-19*. Water Research, 2021. **189**: p. 116620.
23. Cornelia Adlhoch, A.B., Piotr Kramarz, Annette Kraus, Angeliki Melidou, Ajibola Omokanye, *The use of antibody tests for SARS-COV-2 in the context of Digital Green Certificates*. ECDC, 2021.
24. Willeit, P., et al., *Prevalence of RT-qPCR-detected SARS-CoV-2 infection at schools: First results from the Austrian School-SARS-CoV-2 prospective cohort study*. The Lancet Regional Health - Europe, 2021. **5**: p. 100086.
25. <http://www.bccdc.ca/about/news-stories/stories/2020/b-c-launches-new-mouth-rinse-and-qargle-sample-collection-for-school-aged-children>.
26. <https://covid19.arizona.edu/covid19-testing/saline-qargle>.
27. Faezipour, M. and A. Abuzneid, *Smartphone-Based Self-Testing of COVID-19 Using Breathing Sounds*. Telemedicine and e-Health, 2020. **26**(10): p. 1202-1205.
28. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/breathonix-s-covid-19-breathalyzer-test-receives-provisional-authorization-singapore>.
29. Vrieze, J.d., *Forget throat swabs: Dutch company claims its breathalyzer can help sniff out COVID-19*. 2021: Sciencemag.org.
30. <https://www.jpost.com/health-science/israeli-company-develops-breathalyzer-covid-19-test-with-98-percent-accuracy-655657>).
31. Else, H., *Can dogs smell COVID? Here's what the science says*, in Nature news. 2020: Nature.com.