

Chlamydiatest for hjemmebruk holder ikke hva den lover

Sammendrag

Bakgrunn. Folkehelseinstituttet anbefaler økt testing for å bryte den økende insidensen av genital chlamydiainfeksjon. I fjor ble en hurtigtest som lover 98 % sikkerhet, markedsført på norske apotek. Testen retter seg til kvinner.

Materiale og metode. Kvinner som kom til Olafiaklinikken i Oslo for chlamydiatest, ble spurt om selv å utføre Handilab-C-test i tillegg til våre rutineprøver med nukleinsyreamplifiseringstest som sendes til medisinsk mikrobiologisk laboratorium.

Resultater. I en pilotstudie var det 80 av 88 som fullførte, men ingen av de fire med positiv nukleinsyreamplifiseringstest vurderte Handilab-C som positiv. De første 50 av disse testene var utgått på tid, og det kom en ny bruksanvisning. Det ble derfor gjennomført en ny studie med 168 kvinner. Av de 157 som fullførte, var halvparten av alle kvinnene i tvil om testresultatet. Av de 16 som fikk påvist *Chlamydia trachomatis* i nukleinsyreamplifiseringstesten, var det fire som vurderte Handilab-C som positiv, men ni var i tvil (sensitivitet 25–57 %). 13 med negativ nukleinsyreamplifiseringstest vurderte Handilab-C som positiv. Positiv prediktiv verdi var 24 %.

Fortolkning. De fleste syntes det var svært lett eller lett å ta pinnep prøven fra skjeden, men Handilab-C var for dårlig som hurtigtest. Flertallet var i tvil om resultatet eller fikk falskt negativ eller falskt positiv prøve.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2076

Harald Moi
harald.moi@ulleval.no
 Olafiaklinikken
 Legevaktetaten Oslo kommune
 Grensen 5–7
 0159 Oslo
 og
 Medisinsk fakultet
 Universitetet i Oslo

Genital chlamydiainfeksjon er utbredt blant tenåringer og unge voksne. Siden 1998 har insidensen økt hvert år og var i 2005 oppe i nesten 20 000 registrerte tilfeller (1). På grunn av alvorlige komplikasjoner med infertilitet, ekstrauterin graviditet og kroniske bekkensmerter, er sykdommen klassifisert som allmennfarlig, og undersøkelse og behandling er gratis for pasienten. De fleste tilfeller er asymptomatiske. Forebyggende innsats er avgjørende for å minske forekomsten.

Enkel tilgang til test for å diagnostisere asymptomatiske individer med chlamydiainfeksjon er en del av den forebyggende strategien. Frem til slutten av 1990-årene ble dyrking eller påvisning av antigen med enzymimmunoanalyse (EIA) brukt for laboratoriediagnostikk av *C trachomatis*. Sensitiviteten av disse testene var på 60–80 %, og det er derfor et stort fremskritt at de nå er erstattet av nukleinsyreamplifiseringstester med en sensitivitet på over 90 % og spesifisitet over 99 %. Disse testene gjør det også mulig for pasientene å ta prøven selv i form av urin, vaginalpensel eller pensel fra glans penis, men selve analysen må fortsatt gjøres på et laboratorium.

I 2005 ble en test for hjemmebruk, Handilab-C (ramme 1), markedsført i norske apotek til bruk for kvinner (2, 3). Den nye testen fikk bred oppmerksomhet i pressen (4–6). Ettersom testen er mangelfullt dokumentert, har Olafiaklinikken gjennomført en sammenliknende undersøkelse i samarbeid med den norske importøren av testen.

Materiale og metode

I en prospektiv studie ble kvinner som oppsøkte Olafiaklinikken for chlamydiatest, spurt om å delta. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge. Deltakerne skrev under informert samtykke og fylte ut et spørreskjema.

Pasienter på Olafiaklinikken blir først konsultert av en sykepleier, som gir forebyggende råd og tar blodprøver. Asymptomatiske kvinner blir tilbudt en chlamydiaprøve

som tas på et toalett i klinikken i form av en vaginalpinne for amplifiseringstest. Det er også mulig å ta prøven på venterommets toalett uten samtale med sykepleier eller lege. De fleste pasientene gikk videre til legeundersøkelse, der chlamydiaprøve ble tatt med cervixpinne pluss første urinprøve. Vaginalpinnene ble undersøkt for *C trachomatis* på Mikrobiologisk laboratorium, Ullevål universitetssykehus med Strand displacement amplification test (SDA) (ProbeTec, Becton Dickinson), og cervixpinne/urinprøven med polymerasekjedereaksjonstest (PCR) (COBAS AmpliCor, Roche) ved Først laboratorium.

I en første studie deltok 88 kvinner som samtlige var asymptomatiske. De tok vaginalpinne for ProbeTec SDA på toalettet i tillegg til hurtigtesten. 80 gjennomførte begge testene, men ingen av de fire med positiv SDA vurderte Handilab-C-testen som positiv. Imidlertid viste det seg at de første 50 Handilab-C-testene som firmaet hadde stilt til disposisjon, var gått ut på dato. Dessuten kom importøren med en ny brosjyre som bedre skulle illustrere positiv og negativ test. I den nye brosjyren ble det anbefalt at kvinnen skulle ta vaginalpinnen liggende.

Vi gjennomførte derfor en ny studie der 168 kvinner deltok, og 157 gjennomførte både hurtigtest og laboratorietest (alder 16–57 år, gjennomsnitt 26, median 24). De siste 50 deltakerne tok testen liggende, resten tok den som tidligere; sittende eller stående på toalettet. De fleste av kvinnene i denne testserien ble undersøkt av lege. Deltakerne leste igjennom instruksjonsbrosjyren før de gikk på toalettet eller rommet for å ta vaginalprøven og hadde dessuten tid til å lese den mens de ventet ti minutter på å utføre siste del av testen. Plastrøret med vaginalpinnen ble plassert stående i en stålkopp. Dette ble gjort i en rolig, avskjermet del av korridoren.

Hovedbudskap

- Unge kvinner klarer å ta egentest for chlamydia med vaginalpinne
- Handilab-C-testen er for usikker og kan ikke anbefales
- Test for nukleinsyreamplifisering kan tas hjemme og sendes til et laboratorium

Ramme 1

Handilab-C for selvtesting for genital chlamydiainfeksjon

- Handilab-C-testen er fremstilt i USA av firmaet Zonda Inc (2). Den ble markedsført i Norge av Medlite A/S. Testen retter seg til kvinner og består av en bomullspinne for prøvetaking fra vagina og en plasthylse. Pinnen settes i plasthilsen og fuktes gjennom å bryte en ampulle på toppen av pinnen. Etter ti minutter trykkes pinnen ned i hilsen og perforerer en membran, der bomullstuppen fuktes med væske nr. 2. Hvis testen er positiv, blir bomullen lillafarget, jevnt eller med flekker. Den må avleses i løpet av to minutter.
- Testen bygger på et enzym som er spesifikt for *Chlamydia trachomatis*. Dette enzymet frigjøres og direkte utløser fargereaksjonen. Den bygger ikke på enzymimmunoanalyseteknikk, som påviser antigen på chlamydiabakteriens overflate.
- I markedsføringen hevdes det at testen er 98 % sikker. Til grunn for dette ligger en undersøkelse utført i Ungarn (3). Undersøkelsen kan leses på Zondas hjemmesider (2). Den ungarske studien omfatter 197 kvinner som besøkte en venerologisk klinikk, hvorav 54 hadde positive funn ved PCR-test (prevalens 27%). PCR-testen som ble brukt for å bekrefte Handilab-C, var av ungarsk opprinnelse. Handilab-C-testen ble utført både av sykehuspersonell og av pasientene selv. Utført av pasientene ble resultatet en sensitivitet på 93 % og spesifisitet på 98 %, derav reklamen som lover 98 % «sikkerhet».
- Testen ble tatt inn i norske apotek på bakgrunn av den ungarske studien og CE-merking (5). CE-merking (CE = Communauté Européenne) er det synlige bevis på at et produkt oppfyller sikkerhetskravene som er fastsatt i ett eller flere av de nye metoderektivene i EU. CE-merking er myndighetspålagt, og det tilsier at produktet ikke skal være til skade for menneskers sikkerhet og helse eller for miljøet. CE-registreringen gjør at de nasjonale myndighetene ikke ettergransker sikkerheten, ansvaret ligger hos produsent. Handilab-C er ikke godkjent av amerikanske Food and Drug Administration.
- Da resultatene av denne studien ble gjort kjent for Medlite A/S og Zonda Inc i oktober 2006, ble testen trukket tilbake fra markedet i både Norge og Sverige.

Vi sammenliknet resultatet av Handilab-C-undersøkelsen med resultatet av laboratorieundersøkelsen, som her ble regnet som gullstandard for utregning av sensitivitet og spesifisitet.

Resultater

Av de 168 som ble inkludert i den avsluttede studien, var det en som ikke tok noen av prøvene, to som ikke tok prøve for laboratorieanalyse og åtte som ikke fullførte Handilab-C-testen. Av de gjenværende 157 var det 83 som ikke klarte å bedømme om hurtigtesten var positiv eller negativ.

Det var 17 kvinner som vurderte Handilab-C som positiv, og 16 som fikk påvist C trachomatis med laboratorieundersøkelsen. Ni av 16 som hadde chlamydiainfeksjon var i tvil om Handilab-C-resultatet, og fire av de 16 vurderte Handilab-C som positiv. Sensitivitet for Handilab-C er dermed 25 % (4/16) hvis man inkluderer de som var i tvil. Av de sju som var sikre på at Handilab-C viste positivt resultat, var det fire som hadde chlamydiainfeksjon (sensitivitet 57 %).

Av de 17 kvinnene som vurderte Handilab-C som positiv, var det fire som hadde chlamydiainfeksjon, det vil si en positiv prediktiv verdi på 24 %. Hvis man ikke regner med dem som var i tvil, viste Handilab-C en spesifisitet på 81 % (54/67) (tab 1). Inkludert de tvilende var spesifisiteten 38 % (54/141).

90 % syntes at det ikke var noen problem eller at det gikk ganske greit å bruke skjedepinnen, og 87 % syntes det var svært lett eller lett å ta skjedeprøven. (tab 2). Det var ingen forskjell mellom de som tok den i liggende stilling og de som tok den på toalettet (data ikke vist). 46 % syntes det var vanskelig eller svært vanskelig å utføre Handilab-C-testen, og fire av deltakerne fikk det ikke til. 64 % syntes det var vanskelig eller svært vanskelig å avlese resultatet av testen, og sju deltakere fikk det ikke til.

Separat analyse av de 50 som tok testen liggende, tyder ikke på høyere sikkerhet for resultatet av Handilab-C-testen enn test tatt på toalettet. Av disse 50 var det 44 som gjennomførte begge testene, og fire hadde chlamydiainfeksjon. Ingen av disse fire bedømte Handilab-C som positiv, én bedømte den som negativ og tre var i tvil. Tre med negative funn i laboratorieundersøkelsen bedømte Handilab-C som positiv, og 14 bedømte den korrekt som negativ.

Diskusjon

Enkel tilgang til test for genital chlamydiainfeksjon er en av Folkehelseinstituttets forebyggende strategier. En god hjemmetest kan derfor være nyttig, og en slik test kan også brukes i land der sofistikert laboratorteknikk er mangelvare. En forutsetning for dette er imidlertid at man kan stole på testresultatet, dvs. at de friske får korrekt negativ prøve (spesifisitet) og at testen påviser de som er syke (sensitivitet). Høy spesifisitet er særlig viktig for en test som tilbys asympto-

matiske personer, ettersom man da kan forvente seg en lav forekomst, prevalens, av sykdommen. Med lav prevalens kan testens positive prediktive verdi bli uakseptabelt lav, slik at antallet falskt positive kan bli høyere enn virkelig syke blant dem som tester positivt. Kravene til høy spesifisitet bør være ekstra strenge når det gjelder en seksuelt overført infeksjon, der mistanke om utroskap kan ødelegge et forhold.

Amplifiseringstestene, med PCR som en variant, er nå brukt på alle norske laboratorier. Disse har en sensitivitet på over 90 % og en spesifisitet nær 100 %. Det er mulig å ta prøver hjemme og sende inn til et laboratorium, og både urin og penselprøver brukes. Imidlertid har det vært vanskelig å nå de som kan trenge å teste seg. Hvis testmateriale blir sendt ut til en målgruppe av unge menn og kvinner, har i overkant av 30 % respondert, med lav prevalens av sykdommen hos dem som tar prøve (7). En god hjemmetest kan derfor være et alternativ til å oppsøke lege eller sende en prøve til laboratorium.

Hurtigtester som detekterer antistoffer eller hormoner, f.eks. hivtest eller graviditetstest, er svært enkle å utføre og kan avleses med høy sikkerhet uten forkunnskaper. En chlamydiatest må imidlertid være i stand til å påvise chlamydiabakterier i genitalsekret eller urin, noe som er betydelig vanskeligere enn å påvise antistoffer. Antallet bakterier i en prøve vil kunne variere sterkt avhengig av prøvens kvalitet og stadiet av sykdommen, og det kan finnes substanser i prøven som kan hemme testen eller som kan føre til en falskt positiv reaksjon. Amplifiseringstester bygger på forøkning, amplifisering, av spesifikt DNA eller RNA fra bakterien. Derfor trengs det et fåtall bakterier i prøvematerialet for at prøven skal bli positiv. Teknikk for å kunne utføre nukleinsyreamplifisering i en hjemmetest er ikke utviklet. Det kan bli vanskelig å utvikle hurtigtester for C trachomatis som har høyere sensitivitet enn enzymimmunoanalyse, en teknikk som laboratoriene har

Tabell 1 Kvinnens vurdering av testresultat av Handilab-C-testen i forhold til resultat av test for C trachomatis utført i laboratoriet med nukleinsyreamplifiseringstest

Resultat av Handilab-C	Resultat av nukleinsyreamplifiseringstest		
	Positiv	Negativ	
Positiv	4	13	17
Negativ	3	54	57
	7	67	74
I tvil	9	74	83
Totalt	16	141	157
Sensitivitet: Inkludert de som var i tvil: 4/16 (25 %), uten de som var i tvil: 57 %.			
Spesifisitet: Inkludert de som var i tvil: 54/141 (38 %), uten de som var i tvil: 54/67 (81 %)			
Prediktiv verdi av positiv test: 4/17 (24 %)			

Tabell 2 Kvinnenes vurdering av hvor lett eller vanskelig det var å ta skjedeprøve og utføre Handilab-C-testen. Andeler (%)

	Svært lett	Lett	Vanskelig	Svært vanskelig	Umulig
Ta prøve fra skjeden	19	68	11	1	1
Å utføre hurtigtesten	7	47	35	9	2
Å lese resultatet	4	32	43	17	4

gått bort ifra. Handilab-C viste i denne studien en sensitivitet på 57 %, positiv prediktiv verdi på 24 % og spesifisitet på 81 %. Hvis de usikre regnes med, blir sensitiviteten så lav som 25 % og spesifisiteten 38 %.

I en studie med 100 deltakere fra England publisert som kongressammendrag etter at Olafiaklinikken avsluttet sin studie, ble Handilab-C-testen utført av sykepleiere umiddelbart etter at vaginalprøven var tatt av pasienten (8). Sensitiviteten var på 36 %, spesifisiteten 80 % og positiv prediktiv verdi 18 %. Dette stemmer godt overens med vår studie. Den noe høyere sensitiviteten i den engelske studien kan forklares ved at det var sykepleiere og ikke kvinner helt uten ferdigheter som utførte testen.

I instruksjonen for Handilab-C påpekes at alle som tester positivt eller er usikre, bør oppsøke lege. I Olafiaklinikken studie var det 108 av 165 (69 %) som var i tvil, ikke klarte å utføre testen eller testet positivt. Hvis alle disse hadde søkt lege for å få en laboratorietest for *C trachomatis*, ville de fått korrekt diagnose, men når så mange får usik-

kert eller feil resultat, kan det nok være smartere å oppsøke lege eller ungdomshelsetestasjon for gratis test uten å kjøpe Handilab-C. Av de 57 som bedømte Handilab C som negativ, var det tre som hadde chlamydiainfeksjon. De ville ha fortsatt å tro at de var friske.

En svakhet i studien er at det kan ha vært stressende for jentene å lese gjennom bruksanvisningen, men de fikk sitte for seg selv i en rolig krok av korridoren og hadde 10 minutter til å studere den mens de ventet på andre trinn av testen. En annen svakhet er at kun de siste 50 fikk anledning til å ta vaginalpinne liggende, slik som den siste bruksanvisningen foreskriver. Svarene fra spørreskjemaet og resultatene av hurtigtesten tyder imidlertid ikke på at test tatt liggende ga bedre resultater, snarere tvert imot. Ingen av de fire som hadde positiv laboratorieundersøkelse for *C trachomatis* blant dem som tok testen liggende, klarte å påvise det i Handilab-C-testen.

Det var høy prevalens av chlamydiainfeksjon blant kvinnene som ble tilbudt test. Man

kan anta at resultatene i en populasjon med lavere prevalens ville ha blitt dårligere.

Kvinner og menn som er i risikogruppen for genital chlamydiainfeksjon anbefales å oppsøke lege eller helsesøster for å få tatt en test uansett om de har symptomer eller ikke.

Medlite A/S takkes for finansiell støtte til prosjektet gjennom Forskningsforum Ullevål universitetssykehus. Sykepleiere og leger på Olafiaklinikken takkes for bidrag til studien.

Litteratur

1. Kløvstad H, Klouman E, Aavitsland P. Genitale chlamydiainfeksjoner i Norge i 2005. MSIS-rapport 2006; 34: 12.
2. Zonda Inc. www.zondaincusa.com (5.3.2007).
3. Endrodi T, Paczi I, Laszlo ZS et al. Comparison of the Symatest Chlamydia Trachomatis rapid test device with PCR chlamydia testing. *Nogvogvaszati Onkológia* 2005; 10: 71–4.
4. Romerikes Blad. Klamydiarekord i Norge. www.rb.no/lokale_nyheter/article1591182.ece (5.3.2007).
5. Johannessen R. – Test deg hos legen. *Aftenposten*. www.aftenposten.no/helse/article1375049.ece (5.3.2007).
6. Feiring E. Skepsis til selvtest av Chlamydia. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1889.
7. Steen T, Hjortdahl P, Størvold G. Forekomst av genital infeksjon med Chlamydia trachomatis blant 18–29-åringene i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1637–9.
8. Kegg S, Roberts C. Evaluation of a rapid self-administered test for Chlamydia trachomatis: caveat emptor. *Int J STD AIDS* 2006; 17 (suppl 1): P017: 39.

Manuskriptet ble mottatt 3.11. 2006 og godkjent 5.3. 2007. Medisinsk redaktør Preben Aavitsland.