

Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor

SBU ALERT-RAPPORT NR 2010-05 • 2010-11-03 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

Klamydia är den i särklass vanligaste rapporterade sexuellt överförbara sjukdomen i Sverige. Sjukdomen är anmälningspliktig vilket innebär att nyupptäckta fall ska rapporteras till Smittskyddsinstitutet och till smittskyddsläkaren. Klamydia smittas vid oskyddade sexuella kontakter. Flertalet infekterade får inga tydliga symtom. Klamydia som inte behandlas kan leda till bestående skador och infertilitet.

Diagnostik av klamydia hos kvinnor kan göras på prov från t ex livmoderhals, slida eller genom urinprov. Prov från slida och urin kan tas av kvinnan själv.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

- Urinprov är mindre känsligt (dvs missar något fler fall) än prov från slida och livmoderhals. Prov från slida har högst känslighet vid diagnostik av klamydia hos kvinnor.
- Prov från urin, slida och livmoderhals har likvärdig specificitet, dvs de har samma förmåga att ge ett korrekt (dvs negativt) provsvar bland de kvinnor som inte är smittade.
- Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att jämföra den diagnostiska träffsäkerheten hos enbart urinprov med olika prover i kombination, då detta bara har undersökts i en av de studier som har inkluderats i utvärderingen.
- Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att dra slutsatser om kostnadseffektiviteten av att använda urinprov som enda test för att ställa diagnosen klamydia hos kvinnor. Det finns för få studier av tillräcklig kvalitet. Den totala kostnaden för klamydiaprover påverkas främst av hur provet tas. Prov från slida och urinprov kan patienten ta själv. Kostnaden för provtagningen blir därför lägre än vid prov från livmoderhalsen som kräver vårdpersonal vid provtagningstillfället.

Metod och målgrupp

Klamydia drabbar ofta unga människor. Obehandlad kan klamydia hos kvinnor leda till äggledarinflammation som kan orsaka bestående skador på äggledarna med risk för sterilitet och utomkvedshavandeskap. Smittan kan överföras från mor till barn under förlossningen och leda till ögoninfektion eller lunginflammation hos barnet.

I Sverige erbjuds klamydiatest vid misstanke om smitta, men även sexuellt aktiva individer utan direkt misstanke om smitta erbjuds test vid kontakter med sjukvården, så kallad opportunistisk screening. För att diagnostisera klamydia har man hos kvinnor främst använt en kombination av prov från urinrör och prov från livmoderhals, eller en kombination av urinprov och prov från livmoderhals. Detta förutsätter en gynekologisk undersökning.

På senare år har utvecklingen inom diagnostik av klamydia gått snabbt och det har blivit allt vanligare att använda enbart prov från slida eller enbart urinprov. Båda dessa metoder ger möjlighet till självprovtagning. Detta kan vara ett sätt att öka provtagningen, speciellt av de unga kvinnor som annars skulle avstå från att lämna prov. Det är dock oklart om enbart urinprov ger tillräckligt hög diagnostisk träffsäkerhet vid diagnostik av klamydia hos kvinnor.

Frågor

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har enbart urinprov jämfört med prov från livmoderhals, slida eller kombinationer av prov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor?
- Vad kostar diagnostik av klamydia med enbart urinprov? Vad är metodens kostnadseffektivitet?

Patientnytta

- Urinprov har en något lägre sensitivitet än prov från slida och prov från livmoderhals (Evidensstyrka 3)*.
- Specificiteten är likvärdig för prov från urin, slida och livmoderhals (Evidensstyrka 3)*.

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för att jämföra den diagnostiska träffsäkerheten hos urinprov med en kombination av prover.

Sex studier har inkluderats i denna utvärdering. Samtliga inkluderade studier bedöms ha medelhög kvalitet. Den population som har studerats är kvinnor både med och utan symtom på klamydia. Förekomsten av klamydia var mellan 4,1 och 50 procent i studierna.

I studierna har urinprov jämförts med prov från livmoderhals eller slida från samma kvinna. Proverna har analyserats med SDA- eller PCR-teknik¹. Den rapporterade sensitiviteten (känsligheten) för upptäckt av klamydia i urinprov var mellan 85 och 95,5 procent och mellan 87 och 97 procent i prov från livmoderhals. I fyra av studierna analyserades också sensitiviteten för prov från slida, vilken var mellan 95,5 och 97 procent. I en av studierna analyserades sensitiviteten för ett kombinerat prov från urin och slida, vilken låg på 95 procent. Specificiteten var likvärdig (från 95 procent och uppåt) för urinprov, prov från livmoderhals och prov från slida.

¹ Strand displacement amplification (SDA), polymerase chain reaction (PCR).

Ekonomiska aspekter

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om kostnadseffektivitet vid användning av enbart urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, då det finns för få studier av tillräcklig kvalitet.

Analys av provet kostar ungefär 200 kronor oberoende av provmaterial. Den totala kostnaden för klamydiaprov påverkas främst av hur provet tas. Prov från slida och urinprov som patienten kan ta själv ger en likvärdig kostnad. Prov från livmoderhalsen blir dyrare då det kräver sjukvårdspersonal vid provtagningen.

**Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;*

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor

Projektgrupp

- **Carin Anagrius**, överläkare, STD-mottagningen, Falu lasarett
- **Peter Lidbrink**, docent, överläkare, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge och Solna
- **Ingemar Eckerlund**, projektledare, SBU
- **Karin Rydin**, projektledare, litteratursökare, SBU, rydin@sbu.se
- Övriga medverkande från SBU: Anne Christine Berg, projektassistent, Thomas Davidson, hälsoekonom

Granskare

- **Björn Herrmann**, docent, mikrobiolog, Klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- **Margareta Larsson**, docent, lektor, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

Synpunkter har även beaktats från:

- **Britta Loré**, mikrobiolog, Klinisk mikrobiologi, Falu lasarett
- **Torvald Ripa**, docent, verksamhetschef, Klinisk mikrobiologi och vårdhygien, Länssjukhuset Halmstad

Problembeskrivning

Genital klamydiainfektion klassas i Sverige sedan 1988 som en allmänfarlig sjukdom enligt smittskyddslagen och är anmälningspliktig. Detta innebär att nyupptäckta fall ska rapporteras till Smittskyddsinstitutet och till smittskyddsläkaren. Klamydia är den i särklass vanligast rapporterade sexuellt överförbara sjukdomen i Sverige. Antal fall av klamydiainfektade kvinnor och män rapporterade till Smittskyddsinstitutet minskade under första hälften av 1990-talet till cirka 14 000 fall per år men har därefter ökat med cirka 10 procent per år, och 2007 registrerades 47 000 nya fall [1]. Det finns en osäkerhet (så kallat mörkertal) beträffande antal personer som är smittade med klamydia, och antalet rapporterade fall beror på både förekomst och provtagningsaktivitet.

Sjukdomen orsakas av en bakterie (*Chlamydia trachomatis*) som kan finnas i urinrör, slida, ändtarm, svalg samt ögon och smittar vid oskyddade sexuella kontakter. Inkubationstiden är cirka en vecka. Många som smittas märker inte att de har sjukdomen eftersom smittan hos minst 70 procent av kvinnorna och cirka 50 procent av

männen inte ger några tydliga symtom. Detta ställer speciella krav på provtagningsindikation och teknik. Eventuella symtom yttrar sig främst som sveda/klåda i urinröret och/eller flytningar. Obehandlad kan klamydia hos kvinnor leda till äggladarinflammation som kan orsaka bestående skador på äggladarna med risk för sterilitet och utomkvedshavandeskap. Hos män kan obehandlad klamydiainfektion leda till inflammation i bitestiklarna. Smittan kan överföras från mor till barn under förlossningen och leda till ögoninfektion eller lunginflammation hos barnet. Klamydiainfektion behandlas med antibiotika.

I Sverige erbjuds klamydiatest vid misstanke om smitta men även sexuellt aktiva individer utan direkt misstanke om smitta erbjuds test, så kallad opportunistisk screening. Screening på befolkningsnivå har prövats med lågt deltagande som resultat [2,3]. För att diagnostisera klamydia har man hos kvinnor främst använt en kombination av prov från urinrör och prov från livmoderhals, eller en kombination av urinprov och prov från livmoderhals. Prov från livmoderhalsen förutsätter en gynekologisk undersökning. På senare år har det blivit allt vanligare att använda enbart prov från slida eller enbart urinprov, vilket ger möjlighet till självprovtagning. Detta kan vara ett sätt att öka provtagningen, speciellt av unga kvinnor. Det är dock oklart om enbart urinprov ger tillräckligt hög sensitivitet och specificitet vid diagnostik av klamydia hos kvinnor. Hos män ger analys av urinprov god träffsäkerhet vid diagnostik av klamydia. Vilket provmaterial man använder sig av bestäms också av rutinerna vid det lokala laboratoriet.

I en enkätundersökning som SBU genomförde våren 2009, riktad till landets mikrobiologiska laboratorier, tyder svaren på att det finns stora variationer mellan laboratorierna beträffande andelen prov där man analyserat enbart urinprov hos kvinnor. De tekniker som nu är standard vid analys är nukleinsyrabaserade metoder, "nucleic acid amplification tests" (NAATs). Dessa är med sin höga sensitivitet också en förutsättning för icke-invasiva metoder som urinprov för diagnostik av klamydia.

Frågor och avgränsningar

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har enbart urinprov jämfört med prov från livmoderhals, slida eller kombinationer av prov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor?
- Vad kostar diagnostik av klamydia med enbart urinprov? Vad är metodens kostnadseffektivitet?

För att en studie ska inkluderas för bedömning krävs att:

- Den population som ingår i studien är kvinnor som testats för klamydia med urinprov.
- Det antal personer som har ingått i studien ska vara minst 300.
- Urinprovet ska vara "first void urine" (FVU).
- Den analysmetod som har använts ska vara "polymerase chain reaction" (PCR) eller "strand displacement amplification" (SDA). Studier där man har använt "transcription mediated amplification" (TMA) eller "ligase chain reaction" (LCR) som analysmetod har exkluderats då dessa metoder inte används i Sverige.
- Enbart urinprov har jämförts med 1) prov från slida eller livmoderhals, eller 2) en kombination av prov från urinrör och livmoderhals, urin och livmoderhals eller urin och slida.
- Studien har mätt och redovisat resultaten i form av sensitivitet och specificitet.
- Studien ska vara publicerad år 2004 eller senare för att spegla dagens teknikutveckling av analysmetoder.

Beskrivning av den utvärderade metoden

Den mikrobiologiska diagnostiken har sedan mitten av 1990-talet utvecklats från enzymimmuno- (EIA) eller odlingsmetoder till nukleinsyreamplifieringsmetoder (NAATs). Dessa metoder (LCR, PCR, SDA och TMA) har betydligt högre sensitivitet jämfört med odling och kan användas för diagnostik av klamydia på urinprov, vilket förenklar för såväl patienter som för sjukvården (se Faktaruta 1).

Urinprovtagning innebär att patienten kissar cirka 10 milliliter av den första urinen i en behållare som sedan skickas iväg på analys. Urinprov är vedertagen rutin för diagnostik av klamydia för män men ifrågasätts som enda test för kvinnor, eftersom infektionen kan vara lokaliserad i enbart livmoderhalsen och då inte säkert diagnostiseras med urinprov. En enda provtyp kan inte upptäcka all klamydia [4]. Därför skulle idealet vara att alltid analysera flera prover från samma person separat för att uppnå högsta sensitivitet. Detta är dock inte praktiskt genomförbart av ekonomiska skäl.

Sensitiviteten vid NAAT-diagnostik, som är i ständig utveckling, varierar med testmetod och provmaterial och beroende på val av jämförelsemetod ("gold standard"). Den påverkas också av att bakteriemängden i olika populationer varierar. Studier har gjorts på mängden klamy-

diabakterier i olika provmaterial, och dessa visade att urin innehöll betydligt färre bakterier än sekret från livmoderhals, slida och urinrör [5,6]. Ytterligare aspekter på urinprov har varit problem med så kallad inhibition av amplifiering. Detta innebär att det i urinen ibland förekommer ämnen som gör analysen falskt negativ [7]. Genom utveckling av främst extraktionsmetoder som innebär rening av DNA har man väsentligen kommit över detta hinder. Detta initiala steg med extraktion/rening av nukleinsyra varierar dock även inom en tillverkares olika metodvarianter och är viktigt att analysera. Urinprov kan dessutom innebära ett visst merarbete vid hanteringen på laboratoriet jämfört med sekretprov. Detta ska ställas

Faktaruta 1 Mikrobiologisk diagnostik.

Metodutvecklingen för NAATs har varit betydande sedan dessa introducerades och flera olika kommersiella test används. I Sverige har LCR, PCR och SDA varit marknadsledande medan TMA främst använts utomlands. LCR är numera utvecklad som metod. LCR, PCR och SDA amplifierar (kopierar upp större mängder) DNA från plasmid och kromosom medan TMA amplifierar RNA.

I Sverige används inte TMA trots att flera studier tyder på en högre sensitivitet med denna metod [10]. Med TMA sågs också en väsentligt högre sensitivitet för slidsekret jämfört med urin [11,12]. En studie gjord i Stockholm år 2000 [13] visade en signifikant lägre sensitivitet med enbart urin jämfört med en kombination av prov från livmoderhals i urin. Efter denna studie har kombinationen av prov från livmoderhals i urin blivit allmänt använd i Sverige.

Vid värdering av diagnostiska metoder används en jämförelsemetod ("gold standard") vilket definierar prov som sant positiva respektive sant negativa. Vid diagnostik av klamydia har odling tidigare varit jämförelsemetod, trots att odling av klamydia alltid har varit svårt. Klamydia är en av de första bakterierna för vilken den mycket känsligare NAAT-diagnostiken infördes i klinisk rutin.

I och med att NAAT-diagnostiken har införts måste man ta ställning till hur prov som är positiva med denna nyare och känsligare diagnostik och negativa i odling (tidigare jämförelsemetod) ska definieras. För att inte definiera prov som är odlingsnegativa och samtidigt positiva i mer än ett NAAT-test som negativa, är det numera vedertaget att definiera dessa prov som sant positiva och odlingen som falskt negativ (diskrepansanalys).

mot den fördel kvinnor kan uppleva av att lämna ett urinprov jämfört med ett prov som kräver en gynekologisk undersökning. En provtagning som upplevs som enklare kan göra att fler kvinnor är villiga att testa sig.

SBU:s enkätstudie visade att det år 2008 utfördes klamydiaanalyser på enbart urin i 28 procent av proverna från kvinnor. Sedan resultaten från flera studier där man analyserat slidprov blivit kända, används detta provmaterial i allt större omfattning [8,9]. Vid så kallat hemtest som köps på apotek eller via internet, används slidprov enbart eller i kombination med urin. I flera landsting erbjuds test gratis via en internetbaserad tjänst.

Målgrupp

Målgrupp för provtagning är kvinnor där det finns misstanke om klamydiainfektion, vid smittspårning eller symptom (riktad provtagning). Målgruppen innefattar även sexuellt aktiva yngre kvinnor utan direkt misstanke om smitta (så kallad opportunistisk screening). Omkring 350 000 kvinnor lämnar prov för diagnostik av klamydia i Sverige varje år.

Relation till andra metoder

Vid diagnostik av klamydia hos kvinnor används prov från livmoderhals, slida, urinrör eller kombinationer av dessa. Urin kan lämnas som separat prov eller i kombination med ett eller flera av andra provtagningsalternativ. Slidprov är ett alternativ till urinprov för självprovtagning.

Patientnytta

Utvärderingen har fokuserat på den diagnostiska träffsäkerheten hos urinprov. Däremot ingår inte en systematisk utvärdering av vilken betydelse detta har för patienterna i ett vidare perspektiv.

Beskrivning av inkluderade studier

Sex studier har inkluderats i denna sammanställning (se Tabell 1). Samtliga inkluderade studier bedöms ha medelhög kvalitet [14–19]. Den population som har studerats är kvinnor både med och utan symptom på klamydia. Förekomsten av klamydia låg mellan 4,1 och 50 procent i studierna.

I studierna har urinprov jämförts med prov från livmoderhals eller slida från samma kvinna och proverna har analyserats med SDA- eller PCR-teknik. I en av studierna jämfördes urinprov med ett kombinerat prov från urin och slida. Det referenstest (jämförelsemetod) man har använt sig av varierar i de olika studierna. I några studier har referenstestet utgjorts av upprepat positivt resultat från annat provmaterial eller upprepat positivt test med en annan analysmetod [14–16,19]. I en studie utgjordes referenstestet av prov från livmoderhalsen [18] och i en annan

var referenstestet upprepat positivt prov med samma test och analysmetod [17].

Sensitivitet och specificitet

Den rapporterade sensitiviteten för urinprov i studierna var mellan 85,0 och 95,5 procent och för prov från livmoderhals mellan 86,6 och 97,1 procent (se Figur 1). Sensitiviteten för prov från slida undersöktes i fyra av studierna och den låg på mellan 95,5 och 97,3 procent (se Figur 1). Sensitiviteten för ett kombinerat prov från urin och slida var 95,3 procent i den enda av de inkluderade studierna som undersökt detta. Specificiteten var jämförbar mellan prov från urin, livmoderhals och slida (från 95 procent och uppåt).

Metaanalyser

En metaanalys från 2005 [10] där man inkluderat 14 studier, visade att med PCR-teknik fanns ingen skillnad i sensitivitet mellan urinprov och prov från livmoderhals (81 respektive 83 procent). För analyser utförda med SDA-teknik var motsvarande siffror 79 respektive 92 procent (två studier) och med TMA-teknik 90 respektive 96 procent (fyra studier). En annan metaanalys från 2002 visade att med PCR var sensitiviteten för urin jämfört med prov från livmoderhals 86 respektive 89 procent [20].

Diskussion av resultat

De studier som inkluderats i denna utvärdering avser jämförelse mellan olika provmaterial, enstaka eller i kombination och analyserat med NAAT-diagnostik. Resultaten visar en god överensstämmelse med de tidigare rapporterade metaanalyserna, dvs att sensitiviteten för urinprov ligger mellan 85 och 95 procent jämfört med prov från slida som visar en sensitivitet på 95,5–97,3 procent. Sensitiviteten för prov från livmoderhals ligger i de inkluderade studierna på 86–97 procent.

Specificiteten för prov från urin, livmoderhals och slida låg i de inkluderade studierna inom samma intervall. I praktiken har tekniken utvecklats så långt att andelen falskt positiva prov anses försumbar även vid låg förekomst av klamydia.

I valet av provmaterial för diagnostik av klamydia är följande aspekter viktiga: Är provet möjligt att ta genom självprovtagning eller är gynekologisk undersökning nödvändig? Är sensitivitet och specificitet tillräckligt höga? Klamydia är en så allvarlig sjukdom att det är viktigt att hitta (identifiera) och behandla alla infekterade individer så fort som möjligt. En hög sensitivitet hos testet är viktig. Eftersom påvisande av klamydia kan innebära svåra sociala konsekvenser för individen, är det nödvändigt med hög specificitet för att undvika att en frisk person ska bedömas som klamydiainfekterad.

Tabell 1 Sammanfattning av inkluderade studier.

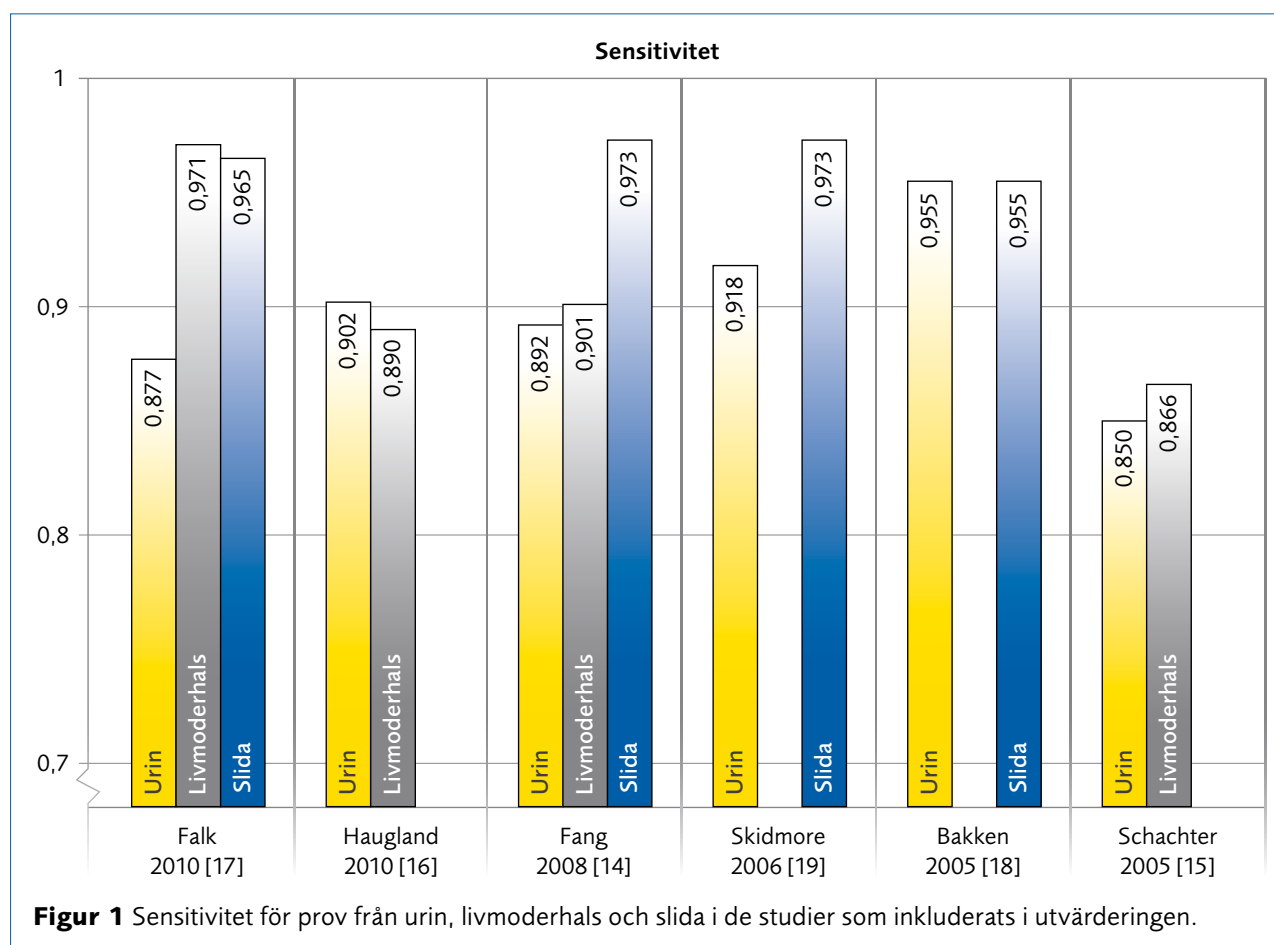
Författare År, referens Land	Studie- design	Population Provmaterial Bortfall	Referenstest och analysmetod	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Falk 2010 [17] Sverige	Prospektiv observations- studie	318 kvinnor med klamydiasmittad partner <i>Provmaterial</i> FVU, VS, endocervix och kombinerat VS/FVU <i>Bortfall</i> 0,3%	<i>Referenstest</i> Upprepat positivt test med samma analysmetod <i>Analysmetoder</i> • PCR • SDA	<i>Urin</i> Sens: 87,7% (95% KI, 81,8–92,2%) Spec: 100% <i>Vagina</i> Sens: 96,5% (95% KI, 92,5–98,7%) Spec: 100% <i>Cervix</i> Sens: 97,1% (95% KI, 93,3–99%) Spec: 100% <i>Kombination vagina/urin</i> Sens: 95,3% (95% KI, 92,5–98,7%) Spec: 100%	Medelhög studiekvalitet Prevalens 50% Indextest ingår i referenstest Byte av analysmetod under pågående studie
Haugland 2010 [16] Norge	Prospektiv observations- studie	603 kvinnor 15–56 år som besökte STI-klinik <i>Provmaterial</i> FVU och cervix <i>Bortfall</i> 2%	<i>Referenstest</i> Positivt resultat från både FVU och cervix med SDA, eller ett positivt test med två av tre analysmetoder <i>Analysmetoder</i> • PCR • In house PCR • SDA	<i>Urin</i> Sens: 90,2% (95% KI, 78,1–95,5%) Spec: 98,3% (95% KI, 96,4–100%) <i>Cervix</i> Sens: 89% (95% KI, 78,8–98,6%) Spec: 99,2% (95% KI, 98,3–100%)	Medelhög studiekvalitet Prevalens 13,4% Indextest ingår i referenstest
Fang 2008 [14] USA	Prospektiv observations- studie	350 tonårsflickor som deltog i studie om preventivmedel <i>Provmaterial</i> FVU, VS och endocervix <i>Bortfall</i> 8%	<i>Referenstest</i> Positivt resultat från minst två av tre prov <i>Analysmetod</i> SDA	<i>Urin</i> Sens: 89,2% Spec: 95,6% <i>Vagina</i> Sens: 97,3% Spec: 94,8% <i>Cervix</i> Sens: 90,1% Spec: 99,2%	Medelhög studiekvalitet Prevalens 26,6% Indextest ingår i referenstest
Skidmore 2006 [19] England	Prospektiv observations- studie	2 754 slumpvis utvalda kvinnor 16–39 år <i>Provmaterial</i> FVU och VS <i>Bortfall</i> 0,3%	<i>Referenstest</i> Positivt resultat från minst två analysmetoder från samma patient <i>Analysmetoder</i> • PCR • SDA • EIA	<i>Urin</i> Sens: 91,8% (95% KI, 86,1–95,7%) Spec: ≥99% <i>Vagina</i> Sens: 97,3% (95% KI, 93,1–99,2%) Spec: ≥99%	Medelhög studiekvalitet Prevalens 5,3% Indextest ingår i referenstest

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, referens Land	Studie- design	Population Provmaterial Bortfall	Referenstest och analysmetod	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Bakken 2005 [18] Norge	Prospektiv observations- studie	541 kvinnor 16–24 år <u>Provmaterial</u> FVU, VS och cervix <u>Bortfall</u> 0%	<u>Referenstest</u> Cervixprov <u>Analysmetoder</u> PCR	<u>Urin</u> Sens: 95,5% Spec: 100% <u>Vagina</u> Sens: 95,5% Spec: 100%	Medelhög studiekvalitet Prevalens 4,1% Cervixprov referenstest
Schachter 2005 [15] USA	Prospektiv observations- studie	1 464 kvinnor som sökt sig till STD-klinik, gynmottagning etc <u>Provmaterial</u> FVU och endocervix <u>Bortfall</u> 1%	<u>Referenstest</u> Positivt resultat på samma prov med två olika analysmetoder <u>Analysmetod</u> SDA	<u>Urin</u> Sens: 85% Spec: >95% <u>Cervix</u> Sens: 86,6% Spec: >95%	Medelhög studiekvalitet Prevalens 12,4% Indextest ingår i referenstest

Cervix = Livmoderhals; **EIA** = Enzyme immunoassay; **FVU** = First void urine; **KI** = Konfidensintervall; **PCR** = Polymerase chain reaction; **SDA** = Strand displacement amplification; **Sens** = Sensitivitet; **Spec** = Specificitet; **STD** = Sexually transmitted diseases; **STI** = Sexually transmitted infection; **Vagina** = Slida; **VS** = Vaginalsvabb



Utöver hänsyn till olika provmaterials prestanda måste i enskilda situationer hänsyn tas till patientens egna önskemål avseende provtagningsmetod utifrån kulturella och egna tidigare erfarenheter. Det är viktigt att använda en metod för provtagning som den enskilda kvinnan accepterar, för att så många som möjligt ska lämna prov för klamydiadiagnostik.

Urin använt som enda prov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor har i de studier som inkluderats visat en något lägre sensitivitet än prov från slida, som också är ett alternativ vid självprovtagning. En kombination av både självtaget urin- och slidprov skulle kunna utgöra ett alternativ till prov från livmoderhalsen som kräver gynekologisk undersökning. Det är möjligt att en uppåtstigande klamydiainfektion som kan skada ägglarna börjar i slidan och livmoderhalsen. Det finns därför en risk för att ett negativt urinprov, utan samtidigt prov från slida och/eller livmoderhals, kan missa en infektion, vilket måste beaktas vid val av provtagningsmetod.

Det är viktigt att klamydiaprov tas frikostigt. Sett ur ett patientperspektiv har slidprov bedömts likvärdigt med urinprov av de tillfrågade patienterna [21,22]. I en studie där deltagarna var yngre fanns däremot en lätt preferens för urinprov [23]. Studier har visat att kvinnor föredrar självprovtagning framför gynekologisk undersökning [24], och att 94 procent av de tillfrågade skulle testa sig oftare om de istället för att genomgå gynekologisk undersökning kunde ta provet själva [25]. Om en provtagning upplevs som enkel skulle det kunna öka antalet kvinnor som lämnar prov.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Den totala kostnaden för klamydiaprov påverkas främst av vem som tar provet. Urinprov och slidprov kan patienten ta själv och kostnaden för provtagningen blir därför låg. För prov från livmoderhals finns det i huvudsak tre alternativ för vem som tar provet. Lägst kostnad uppstår om en sjuksköterska eller barnmorska tar provet. Om en läkare tar provet uppstår en högre kostnad. I vissa situationer ökar kostnaden till följd av att det krävs att också en sjuksköterska eller undersköterska är närvarande vid läkarundersökningen.

Analys av provet kostar ungefär 200 kronor oavsett vilket prov som används. Analyserna är idag högt automatiserade och anpassade för olika provmaterial, och laboratorierna differentierar inte priserna utifrån provmaterial.

Detta gör att urinprov och slidprov beräknas ha en likvärdig kostnad, medan prov från livmoderhals beräknas

bli dyrare till följd av att det kräver sjukvårdspersonal vid provtagningen.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten för klamydiaprov beror utöver kostnaden för provet även på testets diagnostiska träffsäkerhet (sensitivitet och specificitet). Sannolikheten att hitta en infekterad kvinna är högst om man använder flera prov som analyseras separat, vilket ger högst sensitivitet men också höjer kostnaden. Det är rimligt att förvänta sig att självtestning (urinprov och/eller slidprov) är kostnadseffektiva jämfört med inget prov, och att dessa därför är bra alternativ för dem som inte besöker mottagning för att testa sig. Kostnadseffektiviteten av prov från livmoderhalsen jämfört med självtestning är i dagsläget inte möjligt att bedöma.

Två studier, båda modellanalyser, har inkluderats, varav en har bedömts ha medelhög kvalitet [26] och den andra låg kvalitet [27]. Studien med medelhög kvalitet har studerat kostnadseffektiviteten av urinprov för att identifiera klamydia i Kanada [26]. Det är svårt att granska den modell som använts och dessutom är det osäkert om studien är applicerbar på svenska förhållanden. I studien antogs t ex att 35 procent av klamydiainfektade skulle kunna drabbas av komplikationer som t ex ägglidarinflammation, vilket anses vara en grov överskattning. I studien visade det sig att urinprov inte var kostnadseffektivt jämfört med slidprov, eftersom det senare har högre sensitivitet och att detta därför leder till lägre behandlingskostnader på lång sikt. Den andra studien [27] jämförde kostnadseffektiviteten av olika metoder för att screena kvinnor för klamydia vid familjeplaneringskliniker i USA. Kostnader som inkluderades var kostnaden för själva screeningen men även kostnaderna till följd av de upptäckta infektionerna. Studien visade att urinprov med PCR var både bättre och medförde lägre kostnader än ingen screening alls.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om kostnadseffektivitet vid användning av enbart urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor.

Sjukvårdens struktur och organisation

Urinprov som tas i samband med ett mottagningsbesök förväntas inte påverka vårdens struktur och organisation i någon större omfattning. En förutsättning för urinprovtagning är dock tillräcklig tillgång till toaletter vid mottagning där provtagning sker, vilket inte alltid är fallet. Både urinprov och prov från slida kan tas av kvinnan själv, vilket medför möjlighet till självtestning via internetbaserade tjänster. En ökad användning av självtester via internet kan påverka vårdens struktur och organisation.

Klamydiaprovtagning görs inom såväl primärvård som specialistvård. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer ska prov

erbjudas frikostigt till unga kvinnor som söker för preventivmedel på ungdomsmottagning eller vårdcentral, framför allt efter partnerbyte. Vidare erbjuds även alla som är gravida för första gången samt de som ska genomgå abort att testa sig. Vid specialiserade STI²-mottagningar är klamydiaprover rutin. Individer med positivt prov ska smittspåras varvid ungefär lika många nya fall upptäcks.

Etiska aspekter

Det är av stor vikt för den enskilde att ett taget prov visar ett sant resultat och därför måste såväl hög sensitivitet som specificitet eftersträvas. För att bekämpa den pågående klamydiaepidemin måste såväl primärpreventiva åtgärder som sjukvårdens insatser vara av så hög kvalitet som möjligt.

Utöver information till patienten om olika provers för- och nackdelar är också lyhördhet för patientens egna önskemål viktigt.

Användning av metoden i Sverige

SBU genomförde under våren 2009 en enkätundersökning som riktade sig till de 25 svenska mikrobiologiska laboratorerna. Enkäten besvarades av 24 laboratorier. Andel prov från kvinnor analyserade på enbart urin kunde anges av 20 laboratorier. I medeltal var andelen urinprov från kvinnor 28 procent med spridning 0–64 procent och medianvärde 26 procent. Förekomsten av klamydia i prov analyserade på enbart urin var 7,2 procent (6 569/91 766) jämfört med 5,9 procent (16 840/286 239) på övriga prov. Provtagningsindikation och population/mottagning i respektive grupp är inte känd och kan påverka utfallet. För enkätfrågor se Bilaga 1, www.sbu.se/201005.

Identifierade kunskapsluckor

Eftersom klamydia är anmälningspliktig i Sverige har vi en god uppfattning om incidensen³ år från år och i olika åldersgrupper. Vad som saknas är ett system som anger avsändare, dvs vilken typ av mottagning som tagit provet och under vilka omständigheter. Förhoppningen är att självprovtagning i hemmet ska öka diagnostiken av infekterade personer som inte velat uppsöka sjukvården eller göra gynekologisk undersökning, och därmed minska osäkerheten kring antal smittade personer.

Pågående studier

Information saknas om pågående studier som uppfyller inklusionskriterierna.

² Sexually transmitted infections (sexuellt överförbara infektioner).

³ Antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under viss tid; anges t ex som antalet diagnoser per 1 000 invånare per år.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning och kvalitetsgranskning

Litteratursökning har utförts i databaserna Pubmed och Cochrane Library t o m mars 2010. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 2, www.sbu.se/201005. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Den systematiska litteratursökningen resulterade i 300 abstrakt, vilka har granskats oberoende av två sakkunniga. Av dessa bedömdes 57 studier vara relevanta för frågeställningarna och togs fram i fulltext. Efter ytterligare urval enligt de inklusionskriterier som satts upp bedömdes nio studier vara relevanta. Efter genomläsning i fulltext exkluderades ytterligare tre studier [11,12,28]. Dessa tre studier har listats med angivande av exklusionsorsak (se Bilaga 3, www.sbu.se/201005).

Slutligen inkluderades sex studier i rapporten. Dessa studier har granskats med hjälp av en mall baserad på kriterier enligt QUADAS [29]. Varje studies metodologiska kvalitet och kliniska relevans har graderats som hög, medelhög eller låg. Studierna har sammanfattats i Tabell 1.

Förkortningar och definitioner

Cervix	Livmoderhals
EIA	Enzyme immunoassay
FVU	First void urine
LCR	Ligase chain reaction
NAAT	Nucleic acid amplification test
PCR	Polymerase chain reaction (Roche, Abbot)
SDA	Strand displacement amplification (Becton, Dickinson)
Sensitivitet	Anger hur stor andel av de infekterade som identifieras som sant positiva/sjuka
Specificitet	Anger hur stor andel av de friska som identifieras som sant negativa/friska
STI	Sexually transmitted infections
TMA	Transcription mediated amplification (Gen-Probe)
Uretra	Urinrör
Vagina	Slida

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Referenser

- Smittskyddsinstitutet, Statistik för klamydiainfektion. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/klamydiainfektion/>
- Atherton H, Banks D, Harbit R, Long L, Chadd F, Hay P, et al. Recruitment of young women to trial of chlamydia screening - as easy as it sounds? *Trials* 2007;8:41.
- Gabbay M, Thomas J. When free condoms and spermicide are not enough: barriers and solutions to participant recruitment to community-based trials. *Control Clin Trials* 2004;25:388-99.
- Schachter J. CT and NG: all NAATs are not created equal, Gen-Probe symposia on advances in molecular diagnostic testing for women's health, Arlanda Conference & Business Center, 2009-10-28, personlig kommunikation.
- Michel CE, Sonnex C, Carne CA, White JA, Magbanua JP, Nadala EC Jr, et al. Chlamydia trachomatis load at matched anatomic sites: implications for screening strategies. *J Clin Microbiol* 2007;45:1395-402.
- Renton A, Thomas BM, Gill S, Lowndes C, Taylor-Robinson D, Patterson K. Chlamydia trachomatis in cervical and vaginal swabs and urine specimens from women undergoing termination of pregnancy. *Int J STD AIDS* 2006;17:443-7.
- Keane FE, Bendall R, Saulsbury N, Haddon L. A comparison of self-taken vulvovaginal and cervical samples for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection by polymerase chain reaction. *Int J STD AIDS* 2007;18:98-100.
- Knox J, Tabrizi SN, Miller P, Petoumenos K, Law M, Chen S, et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis* 2002;29:647-54.
- Alary M, Poulin C, Bouchard C, Fortier M, Murray G, Gingras S, et al. Evaluation of a modified sanitary napkin as a sample self-collection device for the detection of genital chlamydial infection in women. *J Clin Microbiol* 2001;39:2508-12.
- Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Ann Intern Med* 2005;142:914-25.
- Blake DR, Maldeis N, Barnes MR, Hardick A, Quinn TC, Gaydos CA. Cost-effectiveness of screening strategies for Chlamydia trachomatis using cervical swabs, urine, and self-obtained vaginal swabs in a sexually transmitted disease clinic setting. *Sex Transm Dis* 2008;35:649-55.
- Chernesky M, Jang D, Luinstra K, Chong S, Smieja M, Cai W, et al. High analytical sensitivity and low rates of inhibition may contribute to detection of Chlamydia trachomatis in significantly more women by the APTIMA Combo 2 assay. *J Clin Microbiol* 2006;44:400-5.
- Airell A, Ottosson L, Bygdeman SM, Carlberg H, Lidbrink P, Rudén AK, et al. Chlamydia trachomatis PCR (Cobas Amplicor) in women: endocervical specimen transported in a specimen of urine versus endocervical and urethral specimens in 2-SP medium versus urine specimen only. *Int J STD AIDS* 2000;11:651-8.
- Fang J, Husman C, DeSilva L, Chang R, Peralta L. Evaluation of self-collected vaginal swab, first void urine, and endocervical swab specimens for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:355-60.
- Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:725-8.
- Haugland S, Thune T, Fosse B, Wentzel-Larsen T, Hjelmvoll SO, Myrmet H. Comparing urine samples and cervical swabs for Chlamydia testing in a female population by means of Strand Displacement Assay (SDA). *BMC Womens Health* 2010;10:9.
- Falk L, Coble BI, Mjörnberg PA, Fredlund H. Sampling for Chlamydia trachomatis infection - a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *Int J STD AIDS* 2010;21:283-7.
- Bakken IJ, Bratt H, Skjeldestad FE, Nordbo SA. [Detection of chlamydia trachomatis in urine, vulval and cervical swabs]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:1629-30.
- Skidmore S, Horner P, Herring A, Sell J, Paul I, Thomas J, et al. Vulvovaginal-swab or first-catch urine specimen to detect Chlamydia trachomatis in women in a community setting? *J Clin Microbiol* 2006;44:4389-94.
- Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002;51:1021-31.
- Hsieh YH, Howell MR, Gaydos JC, McKee KT Jr, Quinn TC, Gaydos CA. Preference among female Army recruits for use of self-administered vaginal swabs or urine to screen for Chlamydia trachomatis genital infections. *Sex Transm Dis* 2003;30:769-73.
- Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Thomas B, et al. Detection of Chlamydia trachomatis infection in early pregnancy using self-administered vaginal swabs and first pass urines: a cross-sectional community-based survey. *Br J Gen Pract* 2002;52:830-2.
- Serlin M, Shafer MA, Tebb K, Gyamfi AA, Moncada J, Schachter J, et al. What sexually transmitted disease screening method does the adolescent prefer? Adolescents' attitudes toward first-void urine, self-collected vaginal swab, and pelvic examination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:588-91.
- Newman SB, Nelson MB, Gaydos CA, Friedman HB. Female prisoners' preferences of collection methods for testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection. *Sex Transm Dis* 2003;30:306-9.
- Chernesky MA, Hook EW 3rd, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, et al. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:729-33.
- Goeree R, Jang D, Blackhouse G, Chong S, Mahony J, Sellors J, et al. Cost-effectiveness of screening swab or urine specimens for Chlamydia trachomatis from young Canadian women in Ontario. *Sex Transm Dis* 2001;28:701-9.
- Howell MR, Quinn TC, Brathwaite W, Gaydos CA. Screening women for chlamydia trachomatis in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. *Sex Transm Dis* 1998;25:108-17.
- Chernesky M, Jang D, Smieja M, Portillo E, Ewert R, Pritchard C, et al. Validation of the APTIMA Combo 2 assay for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in SurePath liquid-based pap test samples taken with different collection devices. *Sex Transm Dis* 2009;36:581-3.
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läke-medelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2010. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2010-05 • ISSN 1652-7151 (webb)
Rapporten kan beställas från SBU:
Internet: www.sbu.se • Telefon: 08-412 32 00

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör (repr SKL)
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri

SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, David Bergqvist, Håkan Ceder,
Tove Hellerström, Jan Liliemark, Nina Rehnqvist,
Måns Rosén, Ewalotte Ränzlöv och Juliette Säwe.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU