

Hur kvalitetssäkrar vi den patientnära diagnostiken?

Utvecklingen av diagnostiska egentest att användas av patienterna själva är både självklar och nyttig. Det förutsätter emellertid att testen håller en god kvalitet och hög diagnostisk sensitivitet. Så är inte alltid fallet, vilket framgår av det i artikeln redovisade screeningtestet för upptäckt av celiaki.

Problematiken aktualiserades av utfallet från ett patientnära screeningtest för celiaki. Testet fångade mindre än hälften av celiakipatienterna, och bara var tionde positivt svar var korrekt – ett undermåligt resultat.

Testet säljs av Apoteksbolaget som egentest, och frågan är hur sådana egentest bör hanteras utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Diagnostiska test har utvecklats för att användas utanför laboratorierna [1]. Denna utveckling är både självklar och nyttig, förutsatt att testen har tillräckligt goda prestanda. Problem uppstår då dessa är oklara eller undermåliga.

Användningen av egentest styrs av information från annonsörer, pressen, bekanta

och patientföreningar. I England har det kommit förslag på att egentest inte ska få säljas utan samtidig professionell rådgivning [2].

Då det gäller allvarliga sjukdomstillstånd måste ett screeningtest a priori ha en hög diagnostisk sensitivitet, dvs upptäcka nästan alla sjuka. Eftersom positiva screeningsvar utreds vidare kan man acceptera ett visst mått av falsk positivitet. Screeningresultaten orsakar dock oro hos patienten och skapar arbete och kostnader inom sjukvården, varför mängden falskt positiva testresultat måste hållas låg.

I detta sammanhang är prevalensen av det undersökta tillståndet synnerligen betydelsefull, 3 procent i vårt exempel. Den låga prevalensen innebär här att de flesta posi-

tiva svaren kommer från patienter utan sjukdomen, dvs de är falskt positiva (här 47 fall av 52 = 90 procent).

Vem ska då ta ansvar för att dåliga egentest dras tillbaka eller ännu hellre aldrig kommer ut på marknaden? Såväl allmänheten som hälso- och sjukvården har högt ställda önskemål, och det ligger självklart ett stort ansvar på uppfinnare, utvecklare, producent, distributör och annonsör. Generellt har Konsumentverket (KV) med Konsumentombudsmannen (KO) en vakande roll över produkter till enskilda personer. Vidare kan patientföreningar och massmedial granskning spela en roll för patientnära test.

Inom hälso- och sjukvården ligger intresset på vårdcentraler, specialkliniker och laboratorier. Ett ekonomiskt perspektiv finns på alla nivåer.

Utvärderingar av test inom den patientnära diagnostiken kan utföras av professionella inom landstings-, universitets- och forskarvärlden, inklusive Svenska Läkaresällskapets sektioner. Det finns också företag som specialiserat sig på detta. En oberoende instans som SKUP (Skandinavisk utprövning av laboratorieutrustning för primärvården) utför också provningar av snabbtest [3].

Hur ska då kvalitetskontrollen kunna göras för egentest? Producenten har det primära ansvaret. Om denne inte spontant axlar detta ansvar borde en professionell oberoende instans som Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) eller EQUALIS AB kunna ansvara för att producenten på egen bekostnad gör en utvärdering hos t ex SKUP, alternativt via kvalificerade

■ FAKTA 1 Exempel på studieresultat för ett egentest

I en öppen, prospektiv, etiskt godkänd prövning av ett patientnära test avseende celiaki deltog 17 vårdcentraler i Örebro län mars 2007 till och med februari 2008 med vuxna patienter med frågeställningen celiaki.

Testet använder immunokromatografisk metodik på kapillärrprov avseende IgA-antikroppar mot vävnadstransglutaminas (anti-tTG), tar 10–15 minuter och är avsett att utföras av personen själv alternativt av annan, t ex vårdpersonal. Testet har prövats i Ungern för screening av 6-åringar [4].

I vår prövning utfördes och avlästes testet av van personal på vårdcentralerna. Venblod togs samtidigt och skickades till laboratoriet för bestämning av totalt IgA och anti-tTG-IgA. Då något testresultat var avvikande kompletterades analyserna alltid med anti-endomysium-IgA och anti-gliadin-IgA.

Totalt 420 patienter=prover undersöktes. Fem uppvissade IgA-brist, och 11 var positiva i testen på det kliniska laboratoriet. Resultat med utvärderat egentest visade sann positivitet i 5 fall och falskt negativt utfall i 6 fall, jämfört med validerad serologisk celiakidiagnostik. Falsk positivitet sågs i 47 fall, och sant negativt utfall i 357. Diagnostisk sensitivitet 46 procent, specificitet 88 procent och prediktivt värde för positivitet 10 procent.

Bedömning: Testet uppfyller inte rimliga krav på ett screeningtest då det tappar mer än hälften av de personer som ska fångas upp. Ett problem är också den falska positiviteten.

PER OLCÉN
professor emeritus, överläkare
per.olcen@orebroll.se

ANNA-KARIN ÅBERG
leg biomedicinsk analytiker

HANS FREDLUND
docent, överläkare;
de tre ovannämnda vid kliniken
för laboratoriemedicin, Universitetssjukhuset i Örebro

JOHAN RÖNNELID
docent, överläkare,
klinisk immunologi och trans-

fusionsmedicin, Akademiska
sjukhuset, Uppsala

OLOV ASPEVALL
med dr, överläkare,
Vårdhygien Stockholms län,
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

LENNART TRUEDSSON
docent, överläkare,
Klinisk mikrobiologi och immunologi, Universitetssjukhuset i Lund

»... hur skulle vi reagera på ett egentest för HIV med samma prestanda som celiakitestet ovan (hälften av de HIV-sjuka missade och 900 procent överdiagnostik)?«

laboratorier efter anbudsförfarande. Utvärderingsresultaten ska vara offentliga och nå allmänheten via exempelvis KV, SKL eller EQUALIS.

Ett tecken på att ett test klarat kraven skulle kunna visas med ett kvalitetsmärke såsom »Stora Q« att sätta bredvid produktens CE-märkning. Kan ett sådant märke kanske till och med göras obligatoriskt?

Ett tankeexperiment – hur skulle vi reagera på ett egentest för HIV med samma prestanda som celiakitestet ovan (hälften av de HIV-sjuka missade och 900 procent överdiagnostik)? Ett bra exempel på när egentest fungerar och har bidragit positivt till hälso- och sjukvården är graviditetstesten. Dessa test har utmärkta prestanda med en säkerhet på upp till 99,9 procent.

När och hur förlöser vi en bra struktur för att kvalitets-säkra den patientnära diagnostiken?

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Ryan A, Greenfield S, Wilson S. Prevalence and determinants of the use of self-tests by members of the public: a mixed methods study. BMC Public Health. 2006;6:193.
2. Medical Self-test Kits. www.parliament.uk/parliamentary_offices/post/pubs2003.cfm
3. Rapporter og sammendrag fra utprøvinger i regi av Skup. www.uib.no/isf/noklus/skup/
4. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. BMJ. 2007;335:1244-7.

HPV-test för kvalitetskontroll av gynekologiska cellprov

Bedömningen av gynekologiska cellprov varierar åtskilligt mellan olika laboratorier. När nu humant papillomvirus(HPV)-test införs i hälsokontrollen bör den analysen även användas för att kvalitetssäkra den cytologiska diagnosen.

Den gynekologiska hälsokontrollen, som ska förebygga livmoderhalscancer, baseras på en bedömning av celler i ett mikroskop. Denna granskning är till en viss del av subjektiv natur. Metoden kan kvalitetssäkras. Det sker genom att samma celler återgranskas eller genom att en jämförelse sker med en annan delvis subjektiv metod, nämligen mikroskopisk granskning av histologiska snitt från samma område på livmodertappen. Nu när humant papillomvirus(HPV)-test införs i hälsokontrollen bör den analysen även användas för att kvalitetssäkra den cytologiska diagnosen.

En av Socialstyrelsen stödd arbetsgrupp har genomfört ett kvalitetssäkringsarbete som redovisas i »Gynekologisk cellprovtagning i Sverige, Rapport 2006« [1]. Den som studerar rapporten får en god bild av hur den organiserade screeningen fungerar i respektive landsting.

Det är väsentligt att den gynekologiska cellprovtag-

ningen, som omsätter omkring 750 000 cellanalyser per år och som har som sin enda och viktiga uppgift att förebygga livmoderhalscancer, utförs på ett ur kvalitetsperspektiv tillfredsställande sätt.

Det är förtjänstfullt att rapporten har skrivits men samtidigt avslöjas en betydande diskrepans med avseende på bedömningen av cellprov mellan olika laboratorier. Andelen cellprov som uppfattas som avvikande (ASCUS-CIN3) kan variera från 3 till 9 procent. Andelen cellprov med cellförändringar motsvarande CIN2-3 kan variera från 0,5 till 2 procent. Det innebär en spridning av analysvärden mellan vissa laboratorier på 300-400 procent och antyder att cytologisk screening har en låg reproducerbarhet.

Cellanalyserna avser att identifiera de kvinnor som löper risk att utveckla livmoderhalscancer. Såväl äldre som nya studier visar emellertid att en fjärdedel av alla kvinnor som drabbas av livmoderhalscancer haft upprepade normala cellprov innan sjukdomen debuterar [2-4].

Täckningsgraden – den andel kvinnor i ett landsting som

deltar i screeningen inom en viss tidsperiod – varierar betydligt, enligt rapporten. Trots att den organiserade screeningen sänkt cancerfrekvensen avsevärt föreligger det inte någon direkt korrelation mellan cancerfrekvens och täckningsgrad i de olika landstingen [5]. En orsak kan vara att cytologisk screening framför allt är effektiv för att minska incidensen av skivepitelcancer i cervix [5]. En annan förklaring till detta oväntade förhållande kan vara den variation som sker i bedömningen av cellprov.

En kronisk infektion med högrisk-HPV anses vara en förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer. Persisten-

derande HPV-infektion föregår de precancerösa cellförändringarna och HPV-DNA kan påvisas i så gott som samtliga fall av livmoderhalscancer [6]. Det är osannolikt att en cellförändring som inte är relaterad till en HPV-infektion är av precancerös natur. Denna kunskap ger stöd för de nya riktlinjer som fastställts av C-ARG (Arbetsgruppen för cervixcancer-

prevention) inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi för att höja kvaliteten i den organiserade screeningen [7].

I Uppsala läns landsting har sekundär HPV-testning införts i den organiserade screeningen sedan 2002. På så sätt utnyttjas möjligheten att jämföra cellers morfologi

»Det är otillfredsställande att diagnosen ASCUS inte bara har olika innebörd hos kvinnor med olika ålder utan även är beroende av vilket cytologlaboratorium som utför analysen.«



ERIK WILANDER
professor, överläkare, avdelningen för klinisk cytologi
erik.wilander@akademiska.se

INGRID WIKSTRÖM
med dr, överläkare, kvinnokliniken; Akademiska sjukhuset, Uppsala

Artikeln fortsätter på sidan 3564. ➔

TABELL I. Andelen kvinnor i sekundärscreening med högrisk-HPV i relation till ålder (1 814 analyser).

Ålder	Andel HPV-positiva prov*, procent
–29	58
30–39	40
40–49	18
50–	12

* HPV-analyserna har utförts med Hybrid Capture-teknik (HC2) (Qiagen, Solna, Sverige). Testet är utfört på cervixsekret taget med cytobrush. Den identifierar 13 högrisk-HPV-typer (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68). Metoden har beskrivits i detalj tidigare [8].

med utfallet av ett objektivt HPV-test. Förhållandet mellan resultatet av ett högrisk-HPV-test och olika typer av cellförändringar i prov från cervix kan användas för att kvalitetssäkra screeningen. En sådan kvalitetsstudie visar att i den sekundära screeningen minskar andelen kvinnor som är HPV-positiva med åldern (Tabell I).

Av Tabell II framgår att andelen HPV-positiva prov ökar med graden av cellförändring. ASCUS-celler är HPV-positiva i 55 procent, CIN1-celler i 84 procent och CIN2–3-celler i 90 procent.

Kvalitetsundersökningen visar också att det föreligger en åldersskillnad med avseende på den HPV-positiva reaktionen i gruppen ASCUS där unga kvinnor (under 30 år) visar en positiv HPV-reaktion i 82 procent av fallen, medan endast 30 procent av äldre kvinnor (50 år och äldre) är HPV-positiva (Tabell III). Hos kvinnor med CIN1–3-förändringar förekommer inga betydande åldersskillnader.

I ljusmikroskopisk cell- och vävnadsdiagnostik används morfologiska kriterier som utgångspunkt för bedömningen. Det är välkänt att resultatet en sådan delvis subjektiv diagnostik är beroende på

TABELL II. HPV-prevalens vid olika typer av cellförändringar (351 analyser).

Celltyp	Andel HPV-positiva prov, procent
ASCUS	55
CIN1	84
CIN2–3	90

vem som utför analysen. En cell som får beteckningen ASCUS ska ha ett visst utseende. Mot den bakgrunden kan det för en behandlande gynekolog vara något förvirrande att diagnosen ASCUS kan ha en varierande innebörd beroende på vem som granskar provet.

Ur den information som finns att hämta ur Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cellprovskontroll framgår det att på vissa laboratorier förekommer diagnosen ASCUS sällan, medan den på andra utgör ungefär 50 procent av alla cellprov som bedöms som onormala. Dessutom kan tolkningen av cellfyndet vara beroende på åldern på den kvinna från vilken provet härrör (Tabell III).

Hos unga kvinnor är cellförändringen ASCUS sannolikt relaterad till en högrisk-HPV-infektion, men hos en kvinna i menopausen är den i första hand beroende på åldersförändringar i slemhinnan och inte orsakad av HPV [9]. Det är otillfredsställande att diagnosen ASCUS inte bara har olika innebörd hos kvinnor med olika ålder utan även är beroende av vilket cytologlaboratorium som utför analysen.

I vår studie förekom högrisk-HPV hos 84 procent av de kvinnor som fick diagnosen CIN1. En del av de kvinnor som var HPV-negativa kan möjligen vara positiva för HPV av lågrisktyp eftersom det inte går att morfologiskt påvisa olika HPV-typer i celler med koilocytos. Vid an-

TABELL III. HPV-prevalens hos kvinnor med ASCUS i relation till ålder (157 analyser).

Ålder	Andel HPV-positiva prov, procent
–29	82
30–39	62
40–49	46
50–	30

vändandet av HPV-test för kvalitetsgranskning av celler med CIN1-förändringar förväntas således ett antal prov att vara negativa med avseende på förekomst av högrisk-HPV.

Kvinnor som har CIN2–3-förändringar på livmodertappen förväntas vara positiva för högrisk-HPV i så gott som samtliga fall [6]. I vår studie var 90 procent HPV-positiva. Cytologisk feldiagnos och infektion med någon sällsynt HPV-typ som det utförda testet inte identifierar kan vara delförklaringar. Ur kvalitets-synvinkel bör dock det förväntade utfallet vara att CIN2–3-förändringar i mycket hög grad är positiva med test som påvisar högrisk-HPV.

De samband som här redovisas mellan ett högrisk-HPV-test och cellatypier av olika grad i den gynekologiska screeningen är giltiga för Uppsala län. På andra laboratorier kan resultaten se annorlunda ut beroende på vilka principer som styr den cytologiska diagnostiken.

Svensk förening för patologi och Svensk förening för klinisk cytologi utger kontinuerligt dokument som beskriver hur verksamheten på laboratorier för patologi och cytologiska kvalitetssäkra sin verksamhet (KVASt-dokument) [10]. Inom området gynekologisk cellprovtagning är kvalitetssäkringen baserad på jämförelser mellan cytologiska och histologiska diagnoser, som båda innehåller en komponent av subjektiv värdering.

Dokumentet »Gynekolo-

gisk cellprovskontroll i Sverige, Rapport 2006« [1] samt KVASt-dokumentet »Exfoliativ cytologi – Vaginalcytologi« [10] visar att det finns underlag för att förädla kvalitetsarbetet i den gynekologiska cellprovtagningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Nationellt kvalitetsregister för gynekologisk cellprovskontroll. http://ki.se/content/1/c6/05/05/04/Rapport_2006.pdf
2. Jansson A, Gustafsson M, Wilander E. Efficiency of cytological screening for detection of cervical squamous carcinoma. A study in the county of Uppsala 1991–1994. *Ups J Med Sci.* 1998;103:147–54.
3. Lindqvist PG, Hellsten C, Rippe A. Screening history of women in Malmö with invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137:77–83.
4. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:622–9.
5. Bergstrom R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer.* 1999;81:159–66.
6. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–9.
7. <http://www.sfg.se/bulletins.aspx?typid=3&id=588>
8. de Lang A, Wikström I, Wilander E. Significance of HPV tests on women with cervical smears showing ASCUS. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:1001–5.
9. Gustafsson L, Sparén P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergström R, et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer.* 1995;63:804–9.
10. <http://www.svfp.se/dokument/kvast/cervixPADKVAStKBAAAnpasKVASt.pdf>

LÄS MER Se även originalstudien »Typning av kondylom viktig för uppföljning av HPV-vaccination« på www.lakartidningen.se. Artikeln kommer att publiceras i nästa nummer av *Läkartidningen*.