

De zwangerschapstest voor thuisgebruik

Een evaluatie van vijf nieuwe 'doe het zelf'-tests

F.J.M.E. ROUMEN
J.J.G. MUYRERS

Een vergelijkend onderzoek werd verricht naar de gevoeligheid, de specificiteit en de hanteerbaarheid van vijf nieuwe zwangerschapstests voor thuisgebruik. Slechts drie van deze tests bleken de door de fabrikant beweerde gevoeligheid van 50-100 I.E. hCG/l in de urine te hebben. Dit betekent dat hiermee in geval van zwangerschap een betrouwbare positieve uitslag wordt verkregen op de dag waarop de te verwachten menstruatie uitblijft. Van de drie tests bleek alleen de Predictor Stick test gemakkelijk hanteerbaar.

Roumen FJME, Muylers JJG. De zwangerschapstest voor thuisgebruik. Een evaluatie van vijf nieuwe 'doe het zelf'-tests. Huisarts Wet 1989; 32(7): 249-51.

Sint Elisabethkliniek, Zandweg 180, 6418 PB Heerlen.

Dr. F.J.M.E. Roumen, gynaecoloog;
J.J.G. Muylers, hoofd-analist.

Correspondentie: Dr. F.J.M.E. Roumen.

Inleiding

Al enkele decennia bestaat de mogelijkheid om zelf thuis een zwangerschapstest in de urine te verrichten. Meestal gebeurt dit pas, als de te verwachten menstruatie enige dagen tot enkele weken is uitgebleven. Recent zijn echter enkele nieuwe zwangerschapstests op de markt gebracht, die veel gevoeliger zouden zijn: met behulp hiervan zou een zwangerschap reeds aangetoond kunnen worden op de dag waarop de te verwachten menstruatie uitblijft, of op de dag erna.

Bij al deze tests worden kleine hoeveelheden van het zwangerschapshormoon hCG (humaan Chorion Gonadotrofine) in de urine aangetoond. Dat gebeurt door middel van immuno-enzymatische of immuno-chemische methodieken, zoals de ELISA (enzym linked immunoassay)-techniek, de LIA (latex immunoassay)-techniek of de SPIA (sol particle immunoassay)-techniek.¹⁻³ Voor de uitvoering zijn geen laboratoriumvaardigheden vereist en alle benodigdheden - reagentia, buisjes, pipetjes e.d. - worden bijgeleverd. Op de gebruiksaanwijzing staan de verschillende stappen van de gehele testprocedure beschreven; voor de beoordeling van het resultaat wordt veelal gebruik gemaakt van een referentiekleur-afdruk. Enkele kenmerken van de vijf tests die thans verkrijgbaar zijn, staan vermeld in *tabel 1*. Daarnaast is in Nederland de Predictor Color test verkrijgbaar; deze test is echter volgens de bijsluiters pas positief vanaf de vierde dag na het uitblijven van de te verwachten menstruatie.

Wij hebben een vergelijkend onderzoek verricht naar de gevoeligheid, de specificiteit en de hanteerbaarheid van deze vijf tests.

Methoden

Voor het testen van de gevoeligheid en de specificiteit is gebruik gemaakt van een mengsel van drie gelijke hoeveelheden verse ochtendurine van drie niet-zwangere, gezonde en fertiele vrouwen in de eerste week van hun cyclus.

• Om de gevoeligheid te testen werd met dit urine-mengsel een hCG-verdunnings-

reeks gemaakt met behulp van een hCG-laboratoriumstandaard, batch nummer 05-4139-128, gestandaardiseerd tegen de tweede I.S. (International Standard) van hCG, 740 I.E. (Internationale Eenheden) hCG per ampul bevattend. De volgende hCG-concentraties (I.E./l) in urine werden nagestreefd: 0, 50, 100, 200, 400, 800, 100.000, 200.000 en 300.000.

Tabel 2 geeft een overzicht van de relatie tussen het aantal dagen na de conceptie en de hCG-concentraties in de urine van vrouwen met een jonge en gezonde zwangerschap.⁴ De hoogste hCG-concentraties worden gevonden in de periode van zeven tot negen weken na de conceptie; deze bedragen 100.000 tot 250.000 I.E./l in urine.⁵ De hoge hCG-concentraties werden getest met het oog op het optreden van het zogenaamde prozone-fenomeen, een mogelijke beïnvloeding van de immuuncomplexvorming door een hoge antigenconcentratie, die kan leiden tot een fout-negatief testresultaat.⁶

• Ter controle van de specificiteit van de verschillende zwangerschapstests (geen fout-positieve testresultaten) werd tevens een LH (Luteïniserend Hormoon)-verdunningsreeks gemaakt met behulp van een LH-laboratoriumstandaard, batch nummer 06-4503-106, gestandaardiseerd tegen de tweede IRP (International Reference Preparation) van hMG (humaan Menopauzaal Gonadotrofine), 9.8 I.E. LH en 10.6 I.E. FSH (Follikel-Stimulerend Hormoon) per ampul bevattend. De volgende LH-concentraties (I.E./l) in urine werden nagestreefd: 250, 500. Alle genoemde hormoonconcentraties werden in drievoud onderzocht, telkens door een andere analist. Hiertoe werden drie verpakkingen van elk der vijf onderzochte zwangerschapstests gebruikt. Deze werden via de farmaceutische groothandel verkregen in november 1988. Charge-nummers en vervaldata werden genoteerd. Uiteraard werden bij het verrichten van de verschillende tests nauwkeurig de instructies en tijdsindicaties volgens de bijsluiters opgevolgd. Hetzelfde gold voor de interpretatie van het testresultaat.

Controle van de werkelijke hCG-concentraties in de verschillende urinemonsters werd in duplo verricht met behulp van

Tabel 1 Enkele kenmerken van de onderzochte zwangerschapstests, zoals aangegeven door de verschillende fabrikanten.

Merknaam (Firma)	Incubatietijd (min.)	Testprincipe	Aard van de test	Aantal handelingen	Positieve uitslag	Beweerde gevoeligheid	Consument-prijs
Clearblue (Unipath)	30	Elisa	Staafe	9	Blauw-verkleuring	50, Dag 0	f 33,30
Clearblue One Step (Unipath)	3	Lia	Filter	1	Blauwe lijn	50-100, Dag 0	f 34,30
Daytest (Dagra-Pharma BV)	5	Elisa	Filter	11	Plus-teken	50, Dag 1	f 33,85
Predictor Stick (Chefaro Int. BV)	30	Spia	Staafe	6	Rose-verkleuring	50, Dag 1	f 34,40
SAN (Samenwerkende Apothekers Nederland BV)	5	Elisa	Filter	8	Plus-teken	50-100, Dag 1	f 28,15

Toelichting De beweerde gevoeligheid is weergegeven in hCG-concentraties (I.E./l) in de urine, en in het aantal dagen na het uitblijven van de menstruatie, waarop de test positief zal worden in het geval van zwangerschap.

Tabel 2 Het aantal dagen na de conceptie en de daarbij gevonden hCG-concentraties in de urine van tien zwangere vrouwen die later à terme bevielden.⁴

Aantal dagen na de conceptie	Aantal dagen na uitblijven menstruatie	hCG-concentratie (I.E./l) in urine	Aantal dagen na de conceptie	Aantal dagen na uitblijven menstruatie	hCG-concentratie (I.E./l) in urine
10	-4	50-200	15	1	400-700
11	-3	100-300	16	2	500-800
12	-2	200-400	17	3	550-800
13	-1	200-500	18	4	550-800
14	0	300-600	19	5	600-800

Toelichting Dag 14 na de conceptie kan worden beschouwd als de dag waarop de menstruatie uitblijft in het geval van zwangerschap, ook wel dag 0 genoemd.

Tabel 3 De gevoeligheid, het prozone-fenomeen en de specificiteit van de onderzochte zwangerschapstests.

	Clearblue			Clearblue One Step			Daytest			Predictor Stick			SAN			
<i>hCG (I.E./l)</i>																<i>hCG-EIA</i>
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
50	+	+	+	?	-	-	+	+	+	+	+	+	+	?	+	60
100	+	+	+	?	-	-	+	+	?	+	+	+	+	+	+	115
200	+	+	+	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	205
400	+	+	+	?	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	400
800	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	775
100000	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+	+	100000
200000	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+	+	+	190000
300000	+	+	+	+	+	+	-	?	-	+	+	+	+	+	+	270000
<i>LH (I.E./l)</i>																<i>Hi Gonavis</i>
250	-	-	-	-	-	-	?	?	+	-	-	?	-	-	-	200-250
500	-	-	?	?	-	?	?	?	+	-	-	?	?	?	?	400-500

Toelichting + resultaat positief; - resultaat negatief; ? resultaat twijfelachtig.

een hCG-EIA (enzyme immunoassay) bepaling (Hybritech Inc., San Diego, Ca, USA). Controle van de werkelijke LH-concentraties in de verschillende urine-monsters werd op semi-kwantitatieve wijze en in duplo verricht met behulp van de immunochemische Hi Gonavis bepaling (Mochida Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan).

Resultaten

De resultaten van het onderzoek naar de gevoeligheid, het prozone-fenomeen en de specificiteit van de vijf onderzochte zwangerschapstests staan vermeld in *tabel 3*.

- De *Clearblue test* bleek zeer gevoelig en dus conform de bijsluiter positief op dag 0. De kleurintensiteit bij 50 I.E. hCG was echter wel lichter dan op de bijsluiter als positief wordt aangegeven. Er was geen prozone-fenomeen en slechts een minimale aanduiding van kruisreactie met LH in hoge concentratie. Het materiaal was minder goed verzorgd. Bij het openen van de cupjes 2 en 3 spatte regelmatig een deel van het reagens weg. Daarnaast was de uitvoering van de test onhygiënisch vanwege lekken van urine uit de urinecontainer. Tenslotte bleek de test ook erg bewerkelijk door het grote aantal te verrichten handelingen (negen).
- De *Clearblue One Step test* paart een goede materiaalverzorging aan een hoge mate van eenvoud. Bij 800 I.E. hCG per liter urine was de test echter pas met zekerheid positief, hetgeen niet overeenkomt met de door de fabrikant beweerde gevoeligheid van 50-100 I.E. Bij lagere hCG-concentraties dan 800 I.E. was het testresultaat negatief of de kleurintensiteit zeer zwak. De bewering op de bijsluiter, dat de test op dag 0 altijd positief zou zijn, is derhalve volgens de gegevens van *tabel 2* niet juist. Ook de vermelde incubatietijd van 3 minuten bleek niet altijd te kloppen. Met name bij de lagere hCG-concentraties was de test pas afleesbaar na 3 tot 10 minuten incubatietijd. Tenslotte bedroeg ook het aantal handelingen niet één, maar drie. Er was geen aanduiding van een prozone-fenomeen, wel van een kruisreactie met LH in hogere concentraties.

- De *Dagytest* geeft een goede instructie in de bijsluitertekst met duidelijke tekeningen. De gevoeligheid van de test bleek echter met grote moeite te beoordelen. Het testresultaat werd vaak als twijfelachtig beoordeeld, omdat het min-teken slecht afleesbaar en niet horizontaal op het materiaal was aangebracht. In vier gevallen was het min-teken zelfs niet gekleurd. Bovendien was de kleurintensiteit van het min-teken veelal minder dan de kleurintensiteit van de hokjes boven en onder het min-teken, die samen met het min-teken het plus-teken vormen. De betrouwbaarheid van deze test wat betreft de gevoeligheid, het prozone-fenomeen en de specificiteit kon op basis van de gevonden resultaten niet bevestigd worden.

- De *Predictor Stick test* wordt gekenmerkt door een goede materiaalverzorging en eenvoud. De instructie op de bijsluiter is helder en voorzien van enkele duidelijke tekeningen. De gevoeligheid bleek overeen te komen met de bijsluitertekst, hoewel de kleurintensiteit bij de lage hCG-concentratie (50 I.E.) slechts gering was. Er was geen prozone-fenomeen, wel was er een minimale aanduiding van een kruisreactie met LH.

- De *SAN-test*. Hoewel de materiaalverzorging van deze test goed was, bleek bij het openen van de verpakking in twee gevallen één der reagentia vrijwel leeg. De test was prima afleesbaar. De gevoeligheid van de test klopte precies met de bijsluitertekst. Er was geen prozone-fenomeen, maar wel een lichte aanduiding van kruisreactie met LH in hogere concentratie. De instructie in de bijsluitertekst is echter onduidelijk en mist enige verhelderende tekeningen. Bovendien is de test erg bewerkelijk door de grote hoeveelheid materiaal en het aantal te verrichten handelingen, dat nog groter is dan in de bijsluiter vermeld staat (tien).

Beschouwing

Van de vijf onderzochte zwangerschapstests bleken er drie de door de fabrikanten beweerde gevoeligheid van 50-100 I.E. hCG/l in de urine te hebben. Dit betekent voor de praktijk, dat deze tests in het geval van zwangerschap een betrouwbare posi-

tieve uitslag geven op de dag waarop de te verwachten menstruatie uitblijft.

Terwijl de Predictor Stick test eenvoudig uit te voeren was, bleken de Clearblue test en de SAN-test bewerkelijk. Bovendien was de Clearblue test onhygiënisch, en liet de instructie in de bijsluiter van de SAN-test aan duidelijkheid te wensen over.

De Clearblue One Step test maakte de beweringen van de fabrikant niet waar: de test was niet positief bij 50-100 I.E. hCG/l in de urine en zelfs nog niet met zekerheid bij 400 I.E. hCG/l in de urine. Dit betekent, dat deze test in het geval van zwangerschap op zijn vroegst pas 2-5 dagen na de te verwachten menstruatie met zekerheid positief is. Daarnaast duurde de test soms langer dan 3 minuten en vergde meer dan één handeling.

De beoordeling van het resultaat van de Dagystest was dermate moeilijk, dat een positieve of negatieve uitslag niet met voldoende betrouwbaarheid gegeven kon worden. Deze test is daardoor ongeschikt voor 'doe het zelf'-gebruik.

Literatuur

- ¹ Schuurs AHWM, Van Weemen BK. Enzyme-immunoassay. *Clin Chim Acta* 1977; 81: 1.
- ² Cohen RJ, Benedek GB. Immunoassay by light scattering spectroscopy. *Immunochemistry* 1975; 12: 349.
- ³ Leuving JHW, Thal PJHM, Van der Waart M, Schuurs AHWM. Sol Particle Immunoassay (SPIA). *J Immunoassay* 1980; 1: 77.
- ⁴ Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38: 447.
- ⁵ Wide L. An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1962; 70(suppl): 81.
- ⁶ Basson S. Immunological reactions. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. *Clinical chemistry: theory, analysis and correlation*. St. Louis: Mosby, 1984. ■

Abstract on page 284.