

Nr. 7 1999

Diagnostik af Chlamydia trachomatis

*Dansk selskab for
klinisk mikrobiologi*

Ad hoc-redaktion:
Per Søgaard
Gerdi E. Hoff
Lis Hyttel
Lars Østergaard

INDHOLDSFORTEGNELSE

Kapitel 1: Forord	1
Epidemiologi	1
Oversigt	1
Kapitel 2: Indikationer	2
1. Klinisk indikation	2
2. Behandlingskontrol	2
3. Smitteopsporing	2
4. Screeningsovervejelser	3
5. Screening	4
Kapitel 3: Prøvetagning	5
1. Podning	5
2. Urin/vaginalsekret	5
3. Generelt	5
4. Registrering	5
Kapitel 4: Metoder	5
1. Metodeprincipper	5
2. Metodevurdering	6
3. Påvisning af antistoffer	6
4. Dyrkning af <i>C. trachomatis</i>	7
5. Enzymimmunmetode (EIA)	7
6. Direkte immunfluorescensmikroskopi	7
7. Hurtigttest	8
8. DNA-hybridisering	8
9. DNA-kopieringsteknik	8
10. Lysmikroskopi	9
11. Leukocyteterasetest	9
Kapitel 5: Svarafgivelse	9
Kapitel 6: Sammenfatning	9
Litteratur	10
Appendiks: Almindeligt forekommende spørgsmål	12

FORORD

I Danmark er den urogenitale *Chlamydia trachomatis*-infektion den hyppigste bakterielle infektion, som overføres seksuelt. Infektionen er typisk symptomfri eller -fattig. Mikroorganismen forårsager uretralt og vaginalt udflåd, dyspareuni, kontaktblødning samt underlivsbetændelse og hos nyfødte konjunktivit og pneumoni. På grund af senfølgerne, ekstruterin graviditet, infertilitet og kroniske underlivssmerter udgør sygdommen et folkesundhedsproblem.

Epidemiologi

Siden 1994 har vi i Danmark haft et obligatorisk laboratoriemeldesystem for den okulogenitale *Chlamydia*-in-

fektion. Resultater herfra og fra tidligere opgørelser ses i Tabel 1 (1). Procenten af positive resultater er fra 1989 til 1993 faldet fra 8,9 til 4,7 og har siden ligget på dette niveau. Forklaringen er næppe et reelt fald i hyppigheden, men skyldes snarere stigningen i prøvetallet fra 100.789 i 1989 til 244.775 i 1993.

I aldersgruppen 20-24 år er prævalensen i befolkningen hos mænd 0,7% og hos kvinder 2,2% målt som antal fundne *Chlamydia*-positive. Fra screeningsundersøgelser ved vi, at procenten af positive hos sessionssøgende og værnepligtige er 6-10% (2-4) og hos gravide 5% (5).

Ifølge resultaterne fra screeningsundersøgelser finder vi altså kun en tiendedel af mændenes infektioner og knap halvdelen af kvindernes. Kvinder udgør tre fjerdedele af de fundne *Chlamydia*-positive. Tallene viser således, at der er et stort reservoir i befolkningen, især hos mænd. Blandt abortsøgende i Århus er prævalensen af *C. trachomatis*-positive faldet fra 7,6% i 1989 til 5,5% i 1992. Prøvetagningen er udført af samme læge, og prøverne er undersøgt ved dyrkning med samme metode (6). Resultaterne indikerer derfor, at hyppigheden af *C. trachomatis*-positive er faldet. Blandt abortsøgende kvinder i Nordsjælland fandtes 7,9% positive med enten immunfluorescensmikroskopi (DFA) eller enzymimmunmetode (EIA) i årene 1985-89 (7).

Konklusion: Man må skønne, at prævalensen af *Chlamydia*-positive i de yngre aldersklasser (18-24 år) er mindst 6%.

Oversigt

Vi står her med en komplikationsgivende sygdom/tilstand, som er relativt udbredt i visse aldersklasser. De fleste, der er smittet, har ingen symptomer. Dette fører tanken hen på det hensigtsmæssige i screeningsundersøgelser. Men er det rimeligt at indføre en screening af en bakteriesygdom, som i mange tilfælde er asymptomatisk? Kan man nedsætte hyppigheden af de alvorlige manifestationer af *C. trachomatis*-infektionen? Er screening overhovedet praktisk mulig? Disse spørgsmål vil blive behandlet i afsnittet om *indikationer*. Behandling af sygdommen falder uden for dette referenceprograms område, men spørgsmålet om behandlingskontrol vil dog blive taget op i indikationsafsnittet. Det skal dog slås fast, at sygdommen er nem at behandle. De anbefalede kure har en effekt på >95% (8).

Prøvetagning indebærer forskellige muligheder. Den mest udbredte er podningen. I urin kan påvises *C. trachomatis*-antigen og -DNA. Både opsamling af vaginalsekret med pipette og urin er skånsomme og dermed patientvenlige metoder, som ikke kræver professionel indsats (9). Med anvendelse af disse metoder, er det vist, at der påvises flere infektioner i forbindelse med smitteopsporing (10) og screening (11), end det er tilfældet med de konventionelle strategier.

Der er mange metoder til påvisning af *C. trachomatis*, bl.a. dyrkning, EIA, DFA, DNA-kopieringsteknikker (PCR og LCR) og DNA-probemetode. Ingen af disse kan udnævnes til den bedste, når alle forhold tages i be-

tragtning. Antallet af undersøgelser er nu (1996) oppe på ca. 270.000/år i Danmark. Den automatiserbare EIA er den mest udbredte, mens de ligeledes automatiserede DNA-kopieringsmetoder er under indførelse. Da man ikke mindst ved en seksuelt overførbart sygdom vil minimere falske positive resultater, søges en bekræftelse af de positive resultater. I kapitlet om metoder vil vi gennemgå fordele og ulemper ved de enkelte teknikker, herunder diskutere sensitivitet og specificitet. Da prævalensen er ca. 6% i aldersgruppen med størst hyppighed, bliver anvendelsen af en metode med en specificitet nær 100% afgørende for at undgå mange falske positive udfald.

Som man vil se af ovenstående, er der mange uløste spørgsmål omkring *C. trachomatis*-infektionen. Dette gælder for laboratoriemetoderne, men også mht. strategien for nedbringelsen af *Chlamydia*-reservoiret i befolkningen. *C. trachomatis*-området er i smeltingen, og denne klaringsrapport vil uden tvivl være forældet i løbet af kort tid, men kan forhåbentlig nå at gøre gavn nogle år ved at bidrage med nogle anvendelige rekommandationer.

INDIKATIONER FOR PRØVETAGNING

Man undersøger og behandler infektioner for at fjerne symptomer, hindre følger og standse smittekæden. Den *kliniske indikation*, hvor patienter med symptomer undersøges, giver sig selv, mens det er mere uvist, om man skal foretage *behandlingskontrol*. At sikre en optimal *smitteopsporing*, hvor partnere undersøges, er indlysende. Denne fungerer dog ikke tilfredsstillende, selv om den efter kønssygdomslovens ophævelse i 1988 skulle fastholdes og sikres, fx ved at yde de praktiserende læger bistand (13). Skal man hindre følger af en ikke-erkendt asymptomatisk infektion, tvinges man til at overveje *screening*.

Disse områder for indikation for undersøgelse diskuteres nedenfor.

1. Klinisk indikation

Sædvanligvis er det intet problem at undersøge og be-

Tabel 1. *Okulogenitale Chlamydia trachomatis-infektioner i Danmark 1989-1995 (1, 12).*

År	Antal		
	udførte prøver	positive*	(%)
1989	100.789	8.938	(8,9)
1990	131.318	10.672	(8,1)
1991	216.708	13.070	(6,0)
1992	261.686	15.235	(5,8)
1993	244.775	11.590	(4,7)
1994**)	277.464	13.869	(5,0)
1995	271.555	13.038	(4,8)
1996	281.579	13.369	(4,7)

*) 70-77% var kvinder.

**) Laboratorieindberetningssystemet var obligatorisk fra 1. januar 1994.

Boks 1.

Urogenitale symptomer og fund, som bør medføre prøvetagning:

- ♀ - dysuri
 - øget udflåd uden kendt årsag
 - mukopurulent eller blakket sekret fra cervix
 - letblødende cervix
 - kontaktblødning
 - pletblødning
 - nedre abdominalsmerter
 - dyspareuni
- ♂ - uretralt udflåd
 - dysuri
 - leukocyturi uden bakteriuri
 - tegn på akut epididymit

handle patienter med symptomgivende infektion. Urogenitaltractus, øjne, luftveje og led kan være involveret. Hos de seksuelt aktive unge drejer det sig om uretrit, cervicit, endometrit, salpingit (mere udførligt i boks 1), konjunktivit (også hos nyfødte), pneumoni (kun hos nyfødte) og reaktiv artrit.

2. Behandlingskontrol

Hvorvidt der bør udføres behandlingskontrol eller ej, er uafklaret. Følgende faktorer indgår i overvejelserne: Risiko for tilbagefald eller reinfektion, falske negative dyrkningsresultater, falske positive antigen-DNA-resultater, økonomien samt mulighederne for opfølgning af smitteopsporingen. Denne sidste mulighed påpeges fx af *Aavitsland* (14). Med de tilgængelige antibiotika forventes en behandlingssucces på godt 95%. En undersøgelse af gravide viste dog en behandlingssucces på kun 84% (15). Andre viser høje rater af rekurrente infektioner (fra 13-38%), bl.a. afhængigt af tidsrummet mellem den primære episode og behandlingskontrollen (16-18).

I et norsk arbejde vedrørende økonomien ved undersøgelse af asymptomatiske kvinder blev det beregnet, at det ikke kunne betale sig at udføre behandlingskontrol (19).

En dansk undersøgelse, der belyser værdien af behandlingskontrol eller ej, og i givet fald hvornår, er undervejs.

3. Smitteopsporing/partnerundersøgelse

Smittekæden kan brydes ved partneropsporing (se boks 2), og dette er den vigtigste måde at standse smit-

Boks 2.

Ved smitteopsporing undersøges:

- Personer som har haft ubeskyttet samleje med *Chlamydia*-inficeret inden for det sidste halve år,
- forældre til nyfødt barn med konjunktivit eller pneumoni forårsaget af *chlamydia*.

tespredningen på. Smitteopsporing er mere end udskrivning af en dobbeltrecept, som to tredjedele af lægerne gjorde i København og Ringkøbing Amt (20). Formålet er dels at identificere og behandle de partnere, som er blevet smittet, dels at fortsætte smitteopsporingen med den smittede partner som udgangspunkt. Det sidste er kun muligt, hvis der udføres partnerundersøgelse før evt. behandling. Denne undersøgelsesstrategi anbefales derfor.

Der er meget stor forskel på, hvorledes de praktiserende læger håndterer sagen, og hvorledes det lykkes. I op til tre fjerdedele af tilfældene udføres der overhovedet ikke smitteopsporing (21). Hvis det gøres, kan succesraten mhp. undersøgelse af kontakter forbedres væsentligt ved at give mulighed for prøvetagning hjemme (urinprøve) og derefter sende materialet til laboratoriet (10). Således efterkommer to tredjedele af mandlige kontakter opfordringen til at lade sig undersøge hjemme, hvorimod kun en fjerdedel efterkommer opfordringen, hvis de skal gå til lægen. Anvender laboratoriet en af de nye DNA-kopieringsanalyser, fås lige så gode resultater med hjemmetagne urin- og pipetteprøver, som med uretral- og cervixpodninger (9).

I en dansk undersøgelse fandtes en tredjedel af partnere smittede (10), hvilket er i overensstemmelse med et tidligere fund (22). Behandles alle partnere uanset undersøgelsesresultatet eller uden undersøgelse, medfører det en overbehandling hos op til to tredjedele af kontakterne. Tillige vil der være en væsentlig underopsporing.

4. Screeningsovervejelser

Før vi når frem til nogle rekommandationer (boks 3), skal vi resumere baggrunden for overvejelserne.

Der går en årsagskæde fra nedre genitalinfektion, over underlivsbetændelse til de alvorlige senkomplikationer i form af ekstrauterin graviditet, infertilitet og kroniske underlivssmerter (23-25).

C. trachomatis er den bakterieart, som hyppigst giver nedre genital infektion, og den forårsager min. 60% af alle underlivsbetændelser (24). Der er ofte et misforhold mellem de manglende eller milde symptomer på urogenital *Chlamydia*-infektion og de laparoskopisk verificerede, patologiske forandringer. I en prospektiv undersøgelse blev en fjerdedel infertile efter laparoskopisk verificeret salpingit (26), og risikoen for infertilitet øges med antallet af underlivsbetændelser.

Der er set stigning i antallet af ekstrauterine graviditeter, og der er fundet sammenhæng mellem tidligere *Chlamydia*-infektion og ekstrauterin graviditet (27).

Der er således epidemiologisk, klinisk og eksperimentel evidens for årsagssammenhæng mellem *C. trachomatis*-infektion (med eller uden symptomer) og kompromitteret kvindelig fertilitet.

Skal underlivsbetændelse og senkomplikationer forebygges, må indsatsen rettes mod første led i kæden, dvs. identifikation af de asymptomatiske bærere af *Chlamydia*. Disse har, netop fordi de er asymptomatiske, in-

gen tilskyndelse til at søge undersøgelse og behandling. Kun hvis de har mistanke om, at de er smittede, eller har kendskab til de mulige alvorlige følger, vil de evt. søge læge. Forebyggelsen af de sidste led i årsagskæden kræver derfor, at der dels udbredes kendskab til infektionen og dens mulige konsekvenser, dels indføres en form for screeningstilbud.

Vi skal kun beskæftige os med et evt. screeningstilbud. Før screening iværksættes kræves, at der er dokumentation for effekt af interventionen (28). *Scholes et al* (29) har vist, at selektiv screening og behandling af *Chlamydia*-positive, i øvrigt raske kvinder fra en højprævalensgruppe halverede risikoen for efterfølgende underlivsbetændelse. Tidligere er det i et dansk arbejde vist, at behandling af et asymptomatisk fund af *Chlamydia*-infektion hos abortsøgende medfører signifikant færre underlivsbetændelser i efterforløbet (30). Intervention har altså vist sig effektiv.

For at lave en fuldstændig medicinsk teknologivurdering må man se på følgende parametre (31):

- Økonomi,
- undersøgelsesmetode,
- patientens holdning til resultatets sikkerhed (falsk pos. og neg.),
- prøvetagning,
- organisatoriske forhold (fx hjemmepipetteprøver vs. prøve taget hos egen læge),
- behandling (fx éngangsbehandling).

Disse områder er undersøgte, oftest i populationer og under forhold, der kun i nogen grad er sammenlignelige med de danske. Nogle af parametrene skal her berøres summarisk.

Økonomi

En nylig svensk økonomisk beregning konkluderer, at det kan betale sig at screene asymptomatiske kvinder, hvis prævalensen er ca. 6%, hvad enten undersøgelsesmetoden er den sædvanlige enzymimmunologiske eller en af de nye DNA-kopieringsteknikker, men forudsat, at der anvendes éngangsbehandling (32).

Sundhedsstyrelsen har længe anbefalet screening af yngre kvinder forud for transcervicale indgreb, specielt abort. Screening af gravide anbefales i Norge, hvor undersøgelser har vist, at det med en prævalens på 6% kan betale sig, alene ud fra de tilfælde af neonatal sygdom, som derved forebygges (33, 34). Kun de gravide under 25 år har en prævalens >6%. Denne aldersgruppe anbefales i forvejen undersøgt (se senere). Der er således ingen grund til at anbefale screening specielt af gravide. En dansk vurdering af kost-effektivitet ved undersøgelse af gravide viser resultater som de norske og anbefaler screening under 25 år (5).

Alle nylige danske undersøgelser opfylder det ovenstående prævalenskræterium:

- 1) Prævalensen af *Chlamydia* hos kvinder <25 år, som

- fik udført gynækologisk undersøgelse uanset årsag, var i Ringkøbing Amt over 12% og i Københavns Kommune 8-9% (20),
- 2) prævalensen hos værnepligtige/konstabelelever fra Fredericia og Holstebro var for kvinder 15% og for mænd 6% (3),
 - 3) hos gravide <25 år i Vestsjællands Amt fandtes en prævalens på næsten 7% (5),
 - 4) blandt mandlige værnepligtige i Nordjyllands Amt fandtes 8-11% at have *Chlamydia*-infektion (2),
 - 5) opportunistisk screening af 18-25-årige kvinder i Århus Amt viste en prævalens på 11% (9),
 - 6) screening af sessionsindkaldte viste en prævalens på 6-10% (4).

Undersøgelsesmetode og patientholdning til falsk pos./neg. resultat

Da det drejer sig om en kønssygdom, er det rimeligt at kræve en metode anvendt, som har høj specificitet, fordi et falsk positivt resultat kan få sociale og psykiske konsekvenser.

Det er vigtigt at informere patienten om muligheden for et falsk fund, når resultatet tolkes (se metodeafsnittet). I det hele taget er det en god idé at inddrage patienten i indikationen for undersøgelse, som nordmændene lægger op til i deres rekommandationer (35).

Prøvetagning og organisatoriske forhold

Andre prøvetagninger end de klassiske podninger fra urethra og/eller cervix er blevet undersøgt med anvendelse af forskellige analysemetoder.

Urin: Anvendes DNA-kopieringsanalyser, er det nu dokumenteret, at man kan bruge urinprøver både fra mænd og kvinder (9), selv om undersøgelsen på kvinder bliver bedre, hvis vaginalsekret samtidig undersøges (se nedenfor). Derimod er det kontroversielt, om man kan bruge urin (fra mænd), hvis standardenzymimmuniteter anvendes (2, 3). I dag må det under alle omstændigheder anbefales at anvende DNA-kopieringsteknikker til urin. Dog kan urinen indeholde hæmmende stoffer, fx fosfat (36), hvorfor urinen bør vaskes. Det er også vist, at der kan være en sammenhæng mellem hormonelle faktorer, således at undersøgelse af symptomfrie kvinder bør foretages umiddelbart før menstruationen (37, og personlig meddelelse J.K. Møller).

Vaginalsekret: Skylllevand fra selvadministreret vaginalpipetteundersøgelse (9) er lige så godt som urin eller podning fra cervix eller urethra, hvis DNA-kopieringsanalyser bruges. Dette medfører den væsentlige ændring, at egen læge ikke behøver at blive involveret i prøvetagningen, hvilket har til følge, at flere tilsyneladende raske <25 år bliver undersøgt. En ulempe er imidlertid, at der ikke samtidig undersøges for andre sygdomme og den manglende mulighed for vejledning.

Behandling

kommer vi ikke nærmere ind på her, men det skal nævnes, at éngangsbehandling findes, hvorved man kan

omgå de sædvanlige komplianceproblemer, der forventligt må være større ved en asymptomatisk infektion end ved en symptomgivende.

Som det fremgår af ovenstående, er der gode grunde til at gå aktivt ind med screening i opøgning og behandling af *Chlamydia*-infektion.

5. Screening

Ved screening forstås undersøgelse af tilsyneladende raske.

Ved selektiv screening undersøges grupper selekteret på basis af risikofaktorer (se boks 3). Disse kan både være biologisk og adfærdsmæssigt funderede. Således har unge kvinder ofte en biologisk øget risiko pga. cervikal ektopi (38). Partnerskifte eller flere partnere i de sidste seks mdr. afspejler derimod en adfærdsmæssig øget risiko (38). Begge risikogrupper bør formentlig tilbydes årlig screening (39). Patienter, der får foretaget provokeret abort, har større risiko for alvorlige følger, hvorfor de bør undersøges. Der findes ingen dokumentation for effekten af *Chlamydia*-undersøgelse forud for andre transcervikale indgreb. Undersøgelse bør dog tilrådes ved spiralopsætning hos yngre kvinder.

Den *selektive screening* vil ofte foregå på opportunistisk grundlag, dvs. som screening af patienter/personer, som ses af læge af anden årsag. På denne måde får man kontakt med mange unge kvinder, men ikke med mændene. Er den selektive screening i større målestok, fx af befolkningsgrupper eller årgange, kaldes den ofte *universel screening*. Denne screening ville også give mulighed for kontakt til de unge mænd, som udgør et stort reservoir. Den kunne enten planlægges som opøgningsskæmpagner a la cervixcytologiske screeninger eller tilbydes via oplysning i dagspresse eller fjernsyn, med mulighed for fx på apoteket at hente prøvemateriale til hjemmebrug (uringlas og/eller vaginalpipette). I en endnu ikke offentliggjort undersøgelse i Århus Amt har det vist sig, at et universel screeningstilbud til gymnasieelever reducerer prævalensen af *C. trachomatis* i en gruppe, der har fået tilbudt selvundersøgelse i forhold til en gruppe, der alene har fået undervisning om sygdommen og tilbud om undersøgelse hos egen læge (*Lars Østergaard*, personlig meddelelse). Før populationsundersøgelser iværksættes, bør man mindst have en viden om modtagelsen af tilbuddet blandt de unge (40). Danske data vedrørende dette er på vej. Modtageren af screeningstilbuddet bør være bekendt med risikoen for såvel falske positive som falske negative resultater.

Boks 3.

Risikofaktorer, som bør medføre tilbud om undersøgelse:

- Alder <25 år,
- partnerskifte, flere partnere de sidste seks mdr.,
- partner med symptomer,
- abort,
- spiralopsætning/hysterosalpingografi.

PRØVETAGNING

1. Podning

Da *Chlamydia*'s livscyklus foregår inde i epitelceller, opnås det bedste analyseresultat ved forud for podning at fjerne pus og sekret. Prøvetagningen skal foregå med et så kraftigt tryk, at epitelceller skræbes løse.

Kvinder podes fra urethra og cervix, mænd fra urethra. Nyfødte eller voksne med konjunktivit podes fra conjunctiva på nedre øjenlåg.

2. Urin/vaginalsekret

Ved anvendelse af de nye DNA-kopieringsteknikker, som er mere sensitive, kan *Chlamydia* påvises i urin og vaginalsekret. Prøvetagningen skal ikke forudgås af fjernelse af sekret, og genitalia skal ikke afvaskes.

3. Generelt

Angående prøvematerialer, forsendelsesbetingelser og holdbarhed ved forsendelse henvises til Tabel 2. De til prøvetagningen anbefalede utensilier udsendes som regel af den udførende klinisk mikrobiologiske afdeling, om ønsket sammen med en vejledning i prøvetagning.

Tabel 2. Oversigt visende prøvematerialer, forsendelsesbetingelser og holdbarhed af de afsendte patientprøver for de forskellige metoder til diagnostik af *C. trachomatis*.

	Prøvemateriale	Holdbarhed under forsendelse
Dyrkning	Podning fra slimhinder (conjunctiva, pharynx, cervix, urethra, rectum) Sæd, trakealsekret Retslægeligt materiale	Ukølet <24 timer
Enzymimmunmetode (EIA)	Podning fra slimhinder (conjunctiva, cervix, urethra), urin fra mænd	Ukølet 7 døgn, dog urin: 2-8°, 7 døgn
Immunfluorescensmikroskopi (DFA)	Podning fra slimhinder (conjunctiva, pharynx, cervix, urethra, rectum) sæd, trakealsekret	Methanolfikserede præparater: Ukølet 7 døgn
DNA-hybridisering (PACE 2®)	Podning fra slimhinder (conjunctiva, pharynx, cervix, urethra)	Ukølet 7 døgn
Ligasekædereaktion (LCR)	Podning fra slimhinder (cervix, urethra, conjunctiva?), urin	Ukølet 24 timer, dog urin: 2-8°*) 24 timer
Polymerasekædereaktion (PCR)	Podning fra slimhinder (conjunctiva, pharynx, cervix, urethra, rectum) sæd, trakealsekret, urin	Ukølet 10 døgn, dog urin: Ukølet 4 døgn

*) Firmaet anbefaler køling af urin under forsendelse, men det er vist, at urin kan sendes ukølet (9).

4. Registrering

Har den klinisk mikrobiologiske afdeling edb til registrering og besvarelse, kan systemet indrettes til at give advarsler, når »forkert« prøvemateriale er indsendt, fx svælgpodninger til undersøgelse med EIA. Dette muliggør på en nem og sikker måde at afsløre prøver, for hvilke den anvendte metode ikke er godkendt. Prøverne kan så undersøges med en relevant metode.

DIAGNOSTISKE METODER

1. Metodeprincipper

Der findes følgende metoder til diagnostik af *C. trachomatis*-infektion (Tabel 3). 1) Påvisning af antistoffer rettet mod såvel slægten *Chlamydia* som mod *C. trachomatis*, 2) dyrkning i cellekultur, 3) enzymimmunmetode (EIA), 4) direkte immunfluorescensmikroskopi (DFA), 5) DNA/RNA-hybridiseringsteknik og 6) DNA-kopieringsteknikker (PCR/LCR/TMA). Herudover har en række surrogatmetoder fundet udbredelse. Ved disse metoder påvises inflammationsceller, men undersøgelserne er ikke specifikke for *C. trachomatis*. Leukocyt-esterasetesten er et eksempel på en sådan metode.

Tabel 3. Diagnostiske muligheder til påvisning af *C. trachomatis*-infektion.

Princip	Metoder
<i>Indirekte påvisning</i> Påvisning af antistoffer mod <i>Chlamydia</i>	1. Komplementbindingstest (påviser antistoffer rettet mod LPS (lipopolysakkarid), som er fælles for alle <i>Chlamydia</i> -arter). 2. Mikroimmunfluorescens (påviser antistoffer mod overfladeproteiner, som er forskellige for de enkelte <i>Chlamydia</i> -typer). 3. Indirekte EIA
<i>Direkte påvisning</i> Påvisning af levedygtige <i>Chlamydia</i>	Dyrkning i cellekultur med efterfølgende jodfarvning eller farvning med fluorescerende <i>Chlamydia</i> -specifikke antistoffer
Påvisning af antigener	1. Direkte EIA 2. Direkte immunfluorescensmikroskopi (DFA) 3. Hurtige EIA til konsultationen.
Påvisning af DNA	1. DNA/RNA-hybridisering 2. PCR*) 3. LCR**) 4. TMA***) Ved metoderne 2-4 indgår DNA-kopiering.

*) PCR: Polymerasekædereaktion.

**) LCR: Ligasekædereaktion.

***) TMA: Transcriptionsmedieret amplifikation.

2. Metodevurdering

Der findes ingen diagnostisk undersøgelse, der med sikkerhed kan afgøre, om en patient er smittet med *C. trachomatis* eller ej. Alle diagnostiske metoder har en sensitivitet under 100%, og falsk negative resultater forekommer således ved alle testsystemer. Dyrkning i cellekultur betragtes som en metode, der er 100% specifik. Alle øvrige diagnostiske metoder har derimod en suboptimal specificitet, hvorfor der ved disse forekommer falsk positive resultater. Da der således ikke findes nogen referencestandard, vil ingen metodevurdering være korrekt. De anførte sensitiviteter og specificiteter i metodesammenlignende undersøgelser vil således altid afhænge af den referencedefinition for sandt positivt og sandt negativt testresultat, som undersøgeren har valgt. De neden for anførte værdier for sensitivitet og specificitet er baseret på undersøgelser med en rimelig til grundliggende referencedefinition.

Sensitivitet og specificitet er velegnede begreber til beskrivelse af en metodes pålidelighed. Disse begreber er dog mindre egnede til vurdering af den diagnostiske sikkerhed for et henholdsvis positivt og negativt testresultat.

Den diagnostiske sikkerhed for positive testresultater (positiv prædiktiv værdi) og for negative testresultater (negativ prædiktiv værdi) afhænger, i modsætning til sensitivitets- og specificitetsbegrebet, også af prævalensen af *Chlamydia*-infektion i den undersøgte population (41).

Ved valg af diagnostisk metode er det således nødvendigt med kendskab til såvel metodens sensitivitet og specificitet som til prævalensen i den undersøgte population. En høj positiv prædiktiv værdi er nødvendig for at undgå psykosociale konsekvenser for den person, som fejlagtigt påføres en kønssygdomsdiagnose, og en høj negativ prædiktiv værdi er nødvendig for ikke at overse smittede personer, der således ikke vil blive behandlet, og dermed kan smitte videre og risikere senfølger.

I de følgende eksempler er et diagnostisk testsystem med en sensitivitet på 80% og en specificitet på 99% anvendt på en population med en hyppighed af *Chlamydia*-infektion på 12% (Tabel 4a) og på en population med en hyppighed på 4% (Tabel 4b). Den valgte sensitivitet og specificitet svarer til det gældende for de immunologiske diagnosemetoder, der er de hyppigst anvendte her i landet (1997). Beregningerne er foretaget under forudsætning af, at metodens sensitivitet og specificitet er uafhængig af prævalensen.

Den positive prædiktive værdi, altså sandsynligheden for, at et positivt testresultat rent faktisk også betyder infektion hos personen, er $96/105=91\%$. Den negative prædiktive værdi, altså sandsynligheden for at et negativt resultat af testen også betyder, at personen er smittefri, er i dette tilfælde $871/895=97\%$ (Tabel 4a).

I det andet tilfælde er den positive prædiktive værdi: $32/42=76\%$ og den negative prædiktive værdi: $950/958=99\%$ (Tabel 4b).

Når prævalensen således falder, vil den positive

Tabel 4a. Prævalens 12%.

	Smittet	Ikke smittet	
Test positiv	96	9	105
Test negativ	24	871	895
	120	880	1.000

Tabel 4b. Prævalens 4%.

	Smittet	Ikke smittet	
Test positiv	32	10	42
Test negativ	8	950	958
	40	960	1.000

prædiktive værdi også falde. Fænomenet kræver, at prævalensen i de forskellige undersøgte grupper følges særdeles nøje.

Ved 4% prævalens vil et ud af fire positive resultater være forkerte trods en specificitet på 99%. Dette bør medføre, at der i rutinen foretages bekræftende undersøgelser på positive prøver for at øge specificiteten. De nye DNA-metoder har i sig selv en specificitet på 99,5%, hvorved kun et ud af ni positive resultater bliver forkerte.

I Fig. 1 er sandsynligheden for, at et afgivet resultat er forkert sat i relation til prævalensen for en test med en sensitivitet på 80% og en specificitet på 99%.

Da kun dyrkning i cellekultur har en positiv prædiktiv værdi på 100%, er det alene denne metode, der kan anvendes i retslægeligt øjemed.

3. Påvisning af antistoffer

Metodeprincip: Ved indirekte påvisning forstås påvisning af værtsorganismens antistoffer mod den mikroorganisme, som forårsager infektionen. Der kan bestem-

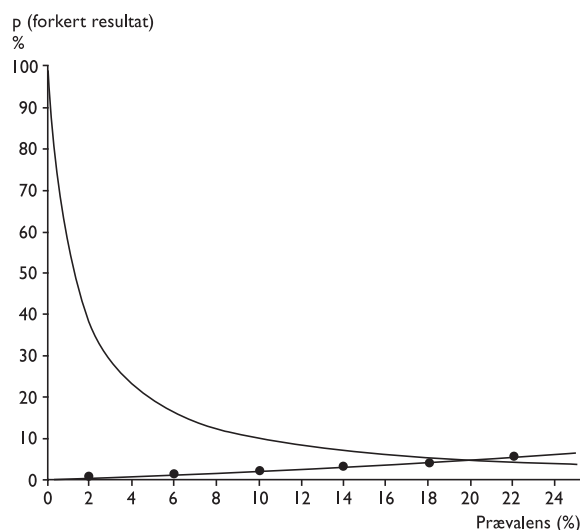


Fig. 1. Sammenhæng mellem prævalens og sandsynlighed for, at et afgivet resultat er forkert ved henholdsvis et positivt resultat (—) og et negativt resultat (-●-). Figuren er konstrueret for en påvisningsmetode (EIA) med en sensitivitet på 80% og en specificitet på 99%.

mes antistoffer mod bakteriernes lipopolysakkarid (LPS), som er fælles for alle *Chlamydia*-arter. Denne undersøgelse benævnes lygranumtest eller komplementbindingstest (CKT). Der kan også bestemmes antistoffer rettet mod *Chlamydiernes* ydre membranprotein I (OMPI).

Metodevurdering: Antistofpåvisning mod LPS kan være diagnostisk vejledende hos patienter med reaktiv artrit, Mb. Reiter og salpingit, men er uden diagnostisk værdi ved andre præsentationsformer, herunder asymptomatiske infektioner (42). Undersøgelser for antistoffer mod OMP finder ikke sted rutinemæssigt og er uden praktisk diagnostisk værdi.

4. Dyrkning af *Chlamydia trachomatis*

Metodeprincip: *C. trachomatis* kan ikke dyrkes på cellefrie medier. Bakterierne dyrkes i McCoy-celler, der kan formere sig i det uendelige. Cellerne høstes fra store flasker og fordeles enten på dækglas i rør eller brønde i en plastikplade. Ved vækst i tre døgn opnår man et enkelt lag af celler. Patientprøver tilsættes, og efter yderligere 2-4 døgn farves cellelaget med enten fluoresceinmærkede antistoffer mod *C. trachomatis'* ydre membranprotein eller med jod, som farver *Chlamydie*-inklusioner brune. Inokulationsproceduren foretages sædvanligvis to gange om ugen, hvorfor den samlede svartid bliver 3-6 dage.

Dyrkning er meget arbejdskrævende, men billig i materialer.

Metodevurdering: Følsomheden er påvirkelig af transporten af prøverne, idet *Chlamydia* som regel ikke holder sig formeringsdygtig i flere døgn ved stuetemperatur. Dyrknings- og påvisningsmetoderne skal ligeledes være optimale for at sikre en god sensitivitet. Under de bedste betingelser er følsomheden 95% (6), men opgives sommetider så lav som 65% (43). Et mere realistisk bud på sensitiviteten er 70-90% (39). Den prædiktive værdi af en negativ prøve ved en prævalens på 6% og en sensitivitet på 80% er 98,7%.

Specifiteten er dyrkningens stærke side og sættes konventionelt lig 100%. Den prædiktive værdi af en positiv prøve er dermed også 100%. Dyrkning er derfor den metode, der bør anvendes ved undersøgelser af retslig betydning. Naturligvis kan der, som ved andre undersøgelser, ske fejlaflæsninger og forbytninger, og de 100% er derfor ikke et helt korrekt mål for specificiteten.

Dyrkning er den eneste metode, som giver mulighed for at gemme stammer og foretage resistensbestemelse.

Metoden vil pga. den ret lave sensitivitet, vanskeligheder med transport og besværlige arbejdsgang være uegnet som screeningsmetode. Dyrkning foregår kun på få laboratorier i Danmark.

5. Enzymimmunmetode (EIA)

Metodeprincip: Ved EIA reagerer *Chlamydia* LPS-antigener med antistoffer bundet til mikrotiterbakker. Enzymmærkede sekundære antistoffer kan herefter rea-

gere med de bundne bakterier og resultere i en farve-reaktion. Da *Chlamydia*-LPS-molekyler også er til stede i døde bakterier, skelner teknikken ikke mellem aktiv eller overstået *Chlamydia*-infektion.

Metodevurdering: EIA-metodernes følsomhed ligger omkring 65%, og deres specificitet er omkring 98%. En sådan testpålidelighed er ikke acceptabel, og der er derfor udviklet metoder, der har til formål efterfølgende at be- eller afkræfte resultater, der ligger henholdsvis over og under EIA-metodens *cut-off* for absorptionsværdien (6).

En af disse konfirmatoriske metoder er blokerings-testen, hvor et antistof blokerer bakteriernes antigen, således at det sekundære antistof ikke kan reagere med de i mikrotiterbakken bundne *Chlamydier* fra patienten. Ved retestning af initialt positive prøver vil det mærkede sekundære antistof således ikke kunne binde sig, og der udvikles ikke nogen kolorimetrisk reaktion. Da det imidlertid er de samme antistoftyper, der anvendes både som sekundært mærket antistof og som blokeringsantistof, vil et sådant system ikke afsløre krydsreaktion med andre bakterier, hvilket er et velkendt fænomen. En blokeringstest er således ikke en optimal konfirmatorisk test, men kan dog bidrage til en øget positiv prædiktiv værdi (44).

Direkte immunfluorescensmikroskopi på EIA-prøvens sediment kan også anvendes som konfirmatorisk test og giver en visualisering af organismene, hvilket tillader en adskillelse fra hyppigt krydsreagerende bakterier. Proceduren er subjektiv, arbejdskrævende og kræver stor erfaring hos den enkelte mikroskopør. Også polymerasekædereaktionen (PCR), der er fundamentalt forskellig fra EIA, har været anvendt med succes som konfirmatorisk test på EIA-sediment (45). Det samme gælder for LCR (*Møller*; personlig meddelelse).

Sensitiviteten og specificiteten for EIA-test kan øges til omkring 85% og 99,5%, såfremt konfirmatorisk testning med enten immunfluorescens eller PCR foretages på prøver med absorptionsværdier væsentligt under *cut-off* (ned til 30% af *cut-off*-værdien) og på alle positive prøver uanset absorptionsværdi (6).

EIA-systemer er robuste og stiller ringe krav til prøvetransport. De tillader undersøgelse af en stor prøvemængde på kort tid, men som følge af antistofkrydsreaktion til andre bakterier kan undersøgelsen ikke anvendes til fx svælg og rectumpodninger. Deres anvendelighed er desuden begrænset af konfirmeringsproblematikken, den suboptimale følsomhed, og den deraf følgende insufficiante sensitivitet for selvadministrerede prøver i forhold til DNA-kopieringsmetoderne.

6. Direkte immunfluorescensmikroskopi (DFA)

Metodeprincip: Direkte metode til påvisning af *C. trachomatis*. Der anvendes monoklonale antistoffer rettet mod *C. trachomatis'* ydre membranprotein I. Der kan påvises både elementarlegemer (*Chlamydiers* overlevelsesform) og retikulærlegemer (*Chlamydiers* metaboliske form). Antistofferne er fluoresceinmærkede.

Prøvematerialet afsættes direkte på et specielt plastdækket objektglas. Efter lufttørring og fiksering med metanol, farves præparatet med de fluoresceinmærkede antistoffer. Ubundne antistoffer skylles af, og præparatet mikroskoperes i et fluorescensmikroskop. I *C. trachomatis*-positive prøver ses æblegrønne elementarlegemer som kontrast mod rødbrune celler.

Metodevurdering: Metoden er simpel og hurtig at anvende i laboratoriet. En styrke ved immunfluorescensmetoden er, at den kan anvendes til vurdering af prøvematerialets egnethed. For at betegne en prøve som positiv skal man kunne se mindst tre elementarlegemer. For den trænedede observatør er der ikke mange fejlmuligheder. Dog kan der ses uspecifik binding til andre bakterier, som af en uøvet observatør kan fejltolkes som *Chlamydiae*. For eksempel kan stafylokokker af en uøvet observatør fejltolkes som *C. trachomatis*. Falsk negativt resultat forekommer, hvis *C. trachomatis*' elementarlegemer overses ved mikroskopi.

Metoden anvendes i dag særligt som konfirmatorisk test, men også til påvisning af *C. trachomatis* ved konjunktivit eller pneumoni hos spædbørn. Metoden er ikke velegnet til screening af mange prøver (>20/dag). Til gengæld kan metoden, som en af de få, anvendes til at undersøge for *C. trachomatis* i prøver fra rectum. På urogenitale prøver er sensitiviteten 95% og specificiteten 92%, hvis analysen er udført af en rutineret aflæser. For en mindre rutineret aflæser er sensitiviteten 87% og specificiteten 82%. Dyrkning af *C. trachomatis* blev anvendt som reference (46).

Med prøver fra conjunctiva blev fundet en sensitivitet på 100% og en specificitet på 94%. Grænsen for positivitet var sat til fem elementarlegemer per præparat, og referencen var dyrkning (47).

7. Hurtigttest

Metodeprincip: Hurtigttest er baseret på EIA-teknologi og kan udføres i løbet af 30 minutter på undersøgelsesstedet.

Metodevurdering: Der findes flere kommercielt tilgængelige systemer som fx Clearview. Metodernes sensitivitet og specificitet er dog ringere end EIA-tests udført i laboratoriet. I forhold til dyrkning er sensitiviteten vurderet til mellem 50% og 85%, og specificiteten ligger omkring 95% (48-51). Grundet den ringe testpålidelighed må metoderne således betragtes som værende uegnede til brug i et land med et veludbygget netværk af klinisk mikrobiologiske afdelinger.

8. DNA-hybridisering

Metodeprincip: Der findes kun én kommercielt tilgængelig DNA-hybridiseringsmetode (Gen-Probe PACE 2). Ved denne teknik anvendes en kemiluminiserende DNA-probe, som binder sig til et stykke af *Chlamydiae*'s 16S rRNA. Denne hybrid binder sig efterfølgende til magnetiske kugler, og resultatet aflæses herefter i et luminometer.

Metodevurdering: Metodens sensitivitet og specifi-

citet adskiller sig ikke væsentligt fra EIA-metoderne (6, 49, 52), og DNA-hybridiseringsmetoderne har ikke vundet udbredelse i Danmark.

9. DNA-kopieringsteknikker

Metodeprincip: Flere kommercielt tilgængelige DNA-kopieringsteknikker er undervejs, men hidtil har kun to fundet udbredelse. Den ene er polymerasekædereaktionen (PCR) (53-63), og den anden er ligasekædereaktionen (LCR) (43, 64-72). Begge metoder bygger på påvisning af specifikke *C. trachomatis*-DNA-sekvenser. Disse DNA-sekvenser mangedobles ved en enzymatisk kopieringsproces, og metodens teoretiske følsomhed er således højere end for andre ikkedyrkningsmetoder. Som mål-DNA anvendes en sekvens af plasmidet i *C. trachomatis*, der er til stede i ca. ti kopier, hvilket yderligere bidrager til en forbedret følsomhed (58). TMA (transkriptionsmedieret amplifikation) er baseret på kopiering af ribosomalt RNA til DNA. Metoden er endnu ikke tilstrækkeligt evalueret, men synes at have samme diagnostiske pålidelighed som PCR og LCR.

Metodevurdering: Såvel PCR som LCR har vist sig at have en sensitivitet for podninger på omkring 90-95%. At sensitiviteten ikke er optimal, tilskrives insufficient prøvetagning, enzymhæmmende komponenter i prøvematerialet eller plasmidfrie varianter af *C. trachomatis*. Specificiteten for PCR og LCR er ej heller optimal og kan i visse undersøgelser, hvori man har benyttet sig af diskrepansanalyser, være vurderet for højt (*Hilden*, personlig meddelelse). Specificiteten ligger imidlertid fuldt på højde med konfirmerende EIA-systemer.

Da disse metoders følsomhed tillader påvisning af blot nogle få mikroorganismer, har de fundet anvendelse på prøvemateriale, hvori kun få *Chlamydiae* kan forventes, såsom urin. Urinprøver fra både mænd og kvinder er velundersøgt. For urin fra mænd er følsomheden omkring 90-95% for PCR. Der findes endnu ikke tilstrækkelige undersøgelser til belysning af LCR's følsomhed for urin fra mænd; foreløbige resultater tyder på, at følsomheden er ringere end for PCR (*Østergaard*, personlig meddelelse). For urin fra kvinder er følsomheden ca. 80% for såvel PCR som LCR (64, 66, 68, 69, 73). Sidstnævnte følsomhed kan øges, hvis der af kvinden også foretages en vaginalskylning (9). Patientadministrerede tamponopsamlinger af vaginalsekret samt vaginalpodninger har også været anvendt med succes (74, 75). LCR har imidlertid ikke vist sig egnet til brug på urin fra gravide grundet en uacceptabel lav følsomhed på 44% (76). PCR og LCR anvendt på urin som prøvemateriale er relativt ufølsomme for transport, hvilket har gjort metoderne anvendelige til hjemmetagne og postforsendte prøver (9-11). Dette må forventes at kunne øge gennemførligheden af undersøgelser hos asymptomatiske patienter. En nylig undersøgelse har også vist, at effektiviteten af partnersporing forbedres, hvis mænd tilbydes indsendelse af urinprøve i stedet for at kontakte læge mhp. den traditionelle uretralpodning (10). PCR har også vist sig effektiv til påvisning

af *C. trachomatis* i sæd, hvilket kan have betydning for undersøgelse forud for kunstig insemination. PCR kan desuden i modsætning til EIA-systemer anvendes til påvisning af *C. trachomatis* i pharynx- og rectumpodninger, hvilket kan øge den diagnostiske sensitivitet i højrisikogrupper (77).

Da DNA også er til stede i døde bakterier, skelner teknikken ikke mellem aktiv eller overstået *Chlamydia*-infektion, og skal metoden anvendes til behandlingskontrol, må man rekommandere, at det tidligst bør foregå fire til seks uger efter behandlingsstart (78). Et af problemerne med DNA-kopieringsteknikkerne har været forurening af prøver med mangfoldiggjort DNA eller med *Chlamydia* overført fra nærtstående prøver. Disse problemer kan dog løses ved korrekt håndtering og korrekt laboratorieindretning. Et svagt punkt er imidlertid den relativt lille mængde prøver, der dagligt kan håndteres, og den høje pris.

Det største uløste problem for DNA-kopieringsmetoderne er endnu ikke karakteriserede substanser i prøvematerialet, som udviser hæmmende aktivitet på kopieringsenzymet. Dette betyder, at selv om metoderne teoretisk set kan påvise en enkelt *chlamydia*-organisme, så kan denne høje følsomhed ikke genfindes i kliniske undersøgelser jf. den lave sensitivitet af LCR på urin fra gravide og mænd. Ved visse undersøgelser er det vist, at metodens følsomhed kan øges ved først at fryse prøverne, hvorved inhibitoriske komponenter øjensynlig ødelægges (59). Nogle systemer har en intern kontrol, så man kan se, om opformeringsreaktionen er hæmmet. Da DNA-kopieringsmetodernes specificitet ikke er 100%, kræves også for disse konfirmering af positive prøver. Dette kan foregå ved gentagelse af undersøgelsen eller anvendelse af en anden gensekvens eller anden ligeværdig DNA-kopieringsmetode.

10. Lysmikroskopi

Cytologiskrab farvet med Papanicolaous metode er blevet anbefalet som diagnostisk metode ved den genitale *C. trachomatis*-infektion (79). Flere undersøgelser har siden vist, at man ikke kan basere *C. trachomatis*-diagnostik på denne metode (80-82). Der er ganske vist en sammenhæng mellem inflammationstegn og *Chlamydia* infektion, men ingen specifikke tegn på *Chlamydia*'s tilstedeværelse.

11. Leukocyteterase-test (LE-test)

Metodeprincip: LE-testen er en undersøgelse med en teststrimmel, som påviser leukocyteterase. Metoden påviser således tilstedeværelse af leukocytter som tegn på inflammation og er dermed ikke specifik for *Chlamydia*-infektion, da mange andre infektioner også vil give et positivt resultat. Et positivt resultat skal derfor bekræftes med en metode specifik for *C. trachomatis*.

Metodevurdering: Metoden har været undersøgt som screeningsmetode på urin fra såvel symptomatiske som asymptomatiske mænd. Metoden er bedst egnet til symptomatiske mænd, hvor såvel sensitiviteten som

specificiteten har vist sig at være 95% (83-89). Metoden egner sig i mindre grad til brug hos asymptomatiske mænd, og den egner sig ikke til kvinder (90). Da det er disse to patientkategorier, der vil være målgruppe for screening, kan brug af metoden ikke anbefales.

SVARAFGIVELSE

Besvarelsen bør indeholde oplysning om den anvendte metode og resultatet i form af positiv eller negativ. Ved *C. trachomatis*-infektionen er spørgsmålet: Er der *Chlamydia* til stede eller ej? Hvis der findes *Chlamydia* (hele bakterier, antigen, DNA), skal der behandles.

I afdelingens vejledning bør metoden(-erne) forklares nærmere og herunder de problemer, der knytter sig til den (dem).

Såfremt den anvendte metode har en gråzone, må man i vejledningen beskrive, hvad man gør for at løse det diagnostiske dilemma, fx gentagelse, konfirmering med blokering eller konfirmering med anden metode. Det endelige svar er plus eller minus. Laboratoriet afgør altså, om patienten skal betragtes som smittet eller ej.

Eksempel på svar:

Podning: Cervix	
Ligasekædereaktion for <i>Chlamydia trachomatis</i>	Positiv

Konklusion: Det udsendte svar på en patientprøve behøver kun, ud over patientdata, podested og datoer at indeholde oplysninger om metode og resultat. Øvrige oplysninger kan gives i afdelingens vejledning om klinisk mikrobiologiske prøver.

SAMMENFATNING

Den urogenitale *Chlamydia*-infektion i Danmark er udbredt, om end prævalensen i nogle områder synes faldende. Den smitter ved seksuelt samvær, optræder hyppigst hos 18-25-årige, forløber ofte uden symptomer og kan give komplikationer i form af ufrivillig barnløshed og graviditet uden for livmoderen. Hvis infektionen påvises, kan den behandles enkelt og effektivt, og komplikationer kan forebygges.

En forbedring af situationen omkring *Chlamydia*-infektionens udbredelse kræver 1) mere pålidelige laboriemetoder og 2) at flere/andre personer end i øjeblikket bliver undersøgt. Første punkt kan opnås ved brug af de nyere, mere sensitive og specifikke nukleinsyremetoder. Andet punkt er vanskeligt, da infektionen ofte er asymptomatisk. Information om sygdommen med efterfølgende opfordring til undersøgelse er ineffektiv, og partneropsporing, som den i øjeblikket finder sted, er ligeledes ineffektiv. En mulighed for identificering af smittede individer kunne være undersøgelse af tilsyneladende raske i et nærmere defineret aldersinterval (screening). Man kan aldrig mindske epidemien, hvis kun de symptomatiske behandles.

Introduktionen af DNA-kopieringsmetoder såsom polymerase- og ligasekædereaktioner har betydet, at mere følsomme diagnostiske metoder kan anvendes i diagnostikken, om end metoderne har forskellig ydeevne for forskellige prøvekategorier. Disse metoders følsomhed muliggør, at også urin og andre selvtagne prøvematerialer (som indeholder færre mikroorganismer end de traditionelle podninger) kan anvendes i diagnostikken. Prøvetagning i hjemmet med efterfølgende indsendelse af prøver direkte til laboratoriet er vist at forbedre partneropsporing hos mænd samt undersøgeshyppigheder af symptomfri mænd og kvinder væsentligt. DNA-kopieringsmetodernes specificitet nødvendiggør dog konfirmering af positive prøver.

Det foreslås derfor:

at indføre DNA-kopieringsmetoder i laboratorierne, at tilstræbe forbedret partneropsporing bl.a. ved indførelse af selvadministreret prøvetagning (specielt urin hos mænd), at iværksætte forsøg med screening i relevante aldersgrupper (18-25 år).

Dette vil medføre en øget prøvetagning i den relevante aldersgruppe. Til gengæld kan man nedsætte antallet af undersøgelser hos kvinder >30 år, som i dag udgør en stor del af de undersøgte.

Indførelsen af de molekylærbiologiske metoder betyder at øgede ressourcer skal anvendes, men til gengæld vil der angiveligt være besparelser at finde ved det forventede fald i komplikationsfrekvensen.

Litteratur

- Farholt S, Holm I, Lind I. The epidemiology of genital chlamydial infection in Denmark. I: Stary A, ed. Proceedings 3rd meeting of Eur Society for Chlamydia Research 1996. Vienna: Eur Society for Chlamydia Research 1996: 388.
- Jensen IP. A comparison of urine sample to urethral swab for detection of Chlamydia trachomatis in asymptomatic young men using two enzyme immunoassays. Sex Transm Dis 1992; 19: 165-9.
- Søgaard P, Møller BR, Thorsen P, Nissen LR, Pedersen S, Kargo JC et al. Forekomst af Chlamydia trachomatis hos værnepligtige. Ugeskr Læger 1996; 158: 759-63.
- Bennedsen M, Nygaard B, Berthelsen L, Jensen JS, Lind I. Prevalence of Chlamydia within a group of randomly selected young men. I: Stephens RS et al, eds. Chlamydial infections. Proceedings of 9th int. symposium on human chlamydial infection 1998. Napa, California, 1998: 47-50.
- Ottesen M, Sahl I, Herbstman MM, Friis HMU, Philipsen T. Chlamydia trachomatis hos gravide i Vestsjællands Amt. Ugeskr Læger 1996; 158: 756-8.
- Møller JK, Østergaard L, Hansen JT. Clinical evaluation of four non-related techniques for detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimens obtained from a low prevalence population. Immun Infect Dis 1994; 4: 191-6.
- Sørensen JL, Thranov IR, Hoff GE. Genital forekomst af Chlamydia trachomatis hos abortsøgende. Ugeskr Læger 1992; 154: 3053-6.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins SJ et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. N Engl J Med 1992; 327: 921-5.
- Østergaard L, Møller JK, Andersen B, Olesen F. Diagnosis of urogenital Chlamydial trachomatis infection in women based on mailed samples obtained at home: multipractice comparative study. Br Med J 1996; 313: 1186-9.
- Andersen B, Østergaard L, Møller JK, Olesen F. Home sampling versus conventional contact tracing for detecting Chlamydia trachomatis infection in male partners of infected women: randomised study. Br Med J 1998; 316: 350-1.
- Østergaard L, Andersen B, Olesen F, Møller JK. Efficacy of home sampling for screening of Chlamydia trachomatis infections: randomised study. Br Med J 1998; 317: 26-7.
- EPI-NYT 1997; 46. Statens Seruminstitut, København.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning for diagnose og behandling af seksuelt overførbare sygdomme. København: Sundhedsstyrelsen, 1992.
- Aavitsland P. Smitteopsporing ved klamydia. MSIS-rapport 11. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1997.
- Alger LS, Lovchik JC. Comparative efficacy of clindamycin versus erythromycin in eradication of antenatal Chlamydia trachomatis. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 375-81.
- Fortenberry JD, Evans DL. Routine screening for genital Chlamydia trachomatis in adolescent females. Sex Transm Dis 1989; 16: 168-72.
- Blythe MJ, Katz BP, Batteiger BE, Ganser JA, Jones RB. Recurrent genitourinary chlamydial infections in sexually active female adolescents. J Pediatr 1992; 121: 487-93.
- Katz BP, Caine VA, Batteiger BE, Jones RB. A randomised trial to compare 7- and 21-day tetracycline regimens in the prevention of recurrence of infection with Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis 1991; 18: 36-40.
- Schiøtz HA, Csángó PA. Test-of-cure for asymptomatic genital Chlamydial infections in women. A cost-benefit analysis. Sex Transm Dis 1992; 19: 133-6.
- Nygård B. Genital klamydia hos unge kvinder i Ringkøbing Amt og Københavns Kommune - En epidemiologisk og sundhedsøkonomisk analyse på baggrund af rutineundersøgelse i almen praksis. Ph.d.-afhandling. København: FADLs Forlag 1996.
- Andersen B, Østergaard L, Nygaard B, Olesen F. Urogenital Chlamydia trachomatis infections in general practice: diagnosis, treatment, follow-up and contact tracing. Fam Pract 1998; 15: 223-8.
- Blackwell AL, Thomas PD, Wareham K, Emery SJ. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. Lancet 1993; 342: 206-10.
- Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 707-13.
- Weström L, Mårdh P-A. Acute pelvic inflammatory disease (PID). I: Holmes KK, Mårdh P-A, Sparling PF et al, eds. Sexually transmitted diseases, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company, 1990: 593-613.
- Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hadgu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility: A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 women with normal laparoscopic results. Sex Transm Dis 1992; 19: 185-92.
- Svensson L, Mårdh PA, Weström L. Infertility after acute salpingitis with special reference to Chlamydia trachomatis. Fertil Steril 1983; 40: 322-9.
- Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, Greenland S, Sweet RL, Schachter J. The association between Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy. J Am Med Assoc 1990; 263: 3164-7.
- Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. Br Med Bull 1971; 27: 3-8.
- Scholes D, Stergachis A, Heindrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. New Engl J Med 1996; 334: 1362-6.
- Sørensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J. Early- and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical Chlamydia trachomatis infection at the time of induced abortion - A follow-up study. Infection 1994; 22: 242-6.
- Borgwardt A. Indføring af medicinsk teknologivurdering (MTV) i Danmark. Ugeskr Læg 1996; 158: 3686-9.
- Genç M, Mårdh PA. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. Annals Intern Med 1996; 124: 1-7.
- Skjelestad FE, Dalen A. The prevalence of Chlamydia trachomatis in the cervix of puerperal women, and its consequences for the outcome of pregnancy. Scand J Prim Health Care 1986; 4: 209-12.
- Soelberg A, Schøyen R. Neonatal konjunktivitt i barselsavdeling og neonatalenhet. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 1230-2.
- Aavitsland P, Lystad A. Indikationer for testing for seksuelt overførte infeksjoner med Chlamydia trachomatis. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 3141-4.

36. Notomi T, Ikeda Y, Okadome A, Nagayama A. The inhibitory effect of phosphate on the ligase chain reaction used for detecting Chlamydia trachomatis. *J Clin Path* 1998; 51: 306-8.
37. Horner PJ, Crowley T, Leece J, Hughes A, Smith GD, Caul EO. Chlamydia trachomatis detection and the menstrual cycle. *Lancet* 1998; 351: 341-2.
38. Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, Bobo L, Hook EW, Viscidi R et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1737-42.
39. Centers for disease control. Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections, 1993. *MMWR* 1993; nr. 12: 22-6.
40. Lunde IM. Forebyggelse og behandling – tilbud eller pligt? *Nord Med* 1997; 112: 9.
41. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AL, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94: 553-600.
42. Thejls H, Gnarpe J, Gnarpe H, Larsson PG, Platz Christensen JJ, Ostergaard L et al. Expanded gold standard in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. *Genitourin Med* 1994; 70: 300-3.
43. Schachter J, Stamm WE, Quinn TC, Andrews WW, Burczak JD, Lee HH. Ligase chain reaction to detect Chlamydia trachomatis infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2540-3.
44. Leonardi GP, Stavroulakis AM, Cruz J, Szabo K. Evaluation of verification assays in EIA specimens presumptively positive for Chlamydia trachomatis. *J Med Microbiol* 1996; 44: 147-50.
45. Østergaard L, Møller JK. Use of PCR and direct immunofluorescence microscopy for confirmation of results obtained by Syva MicroTrak Chlamydia enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2620-3.
46. Kristiansen FV, Grønlund J, From E, Hansen KB, Møller BR. Påvisning af Chlamydia trachomatis ved hjælp af monoklonale antistoffer. *Ugeskr Læger* 1986; 148: 3369-71.
47. Rapoza PA, Quinn TC, Kiessling LA, Green R, Taylor HR. Assessment of neonatal conjunctivitis with a direct immunofluorescent monoclonal antibody stain for Chlamydia. *J Am Med Assoc* 1986; 255: 3369-73.
48. Davidson I, Roberts L. Evaluation of Clearview Chlamydia. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1620-2.
49. Kluytmans JA, Goessens WH, Mouton JW, Van Rijsoort Vos JH, Nijesters HG, Quint WG et al. Evaluation of Clearview and Magic Lite tests, polymerase chain reaction, and cell culture for detection of Chlamydia trachomatis in urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3204-10.
50. Skulnick M, Small GW, Simor AE, Low DE, Khosid H, Fraser S, Chua R. Comparison of the Clearview Chlamydia test, Chlamydiazyme, and cell culture for detection of Chlamydia trachomatis in women with a low prevalence of infection. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2086-8.
51. Young H, Moyes A, Lough H, Smith IW, McKenna JG, Thompson C. Preliminary evaluation of "Clearview Chlamydia" for the rapid detection of chlamydial antigen in cervical secretions. *Genitourin Med* 1991; 67: 120-3.
52. Blanding J, Hirsch L, Stranton N, Wright T, Aarnaes S, De la Maza L et al. Comparison of the Clearview Chlamydia, the PACE 2 assay, and culture for detection of Chlamydia trachomatis from cervical specimens in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1622-5.
53. Østergaard L, Birkelund S, Christiansen G. Use of polymerase chain reaction for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1254-60.
54. Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S. Detection of Chlamydia trachomatis in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. *APMIS* 1994; 102: 797-800.
55. Bianchi A, Scieux C, Brunat N, Vexiau D, Kermanach M, Pezin P et al. An evaluation of the polymerase chain reaction amplicon Chlamydia trachomatis in male urine and female urogenital specimens. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 196-200.
56. Østergaard L, Traulsen J, Birkelund S, Christiansen G. Evaluation of urogenital Chlamydia trachomatis infections by cell culture and the polymerase chain reaction using a closed system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 1057-61.
57. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Jang D, Chernesky MA. Confirmatory polymerase chain reaction testing for Chlamydia trachomatis in first-void urine from asymptomatic and symptomatic men. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2241-5.
58. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Chernesky MA. Comparison of plasmid- and chromosome-based polymerase chain reaction assays for detecting Chlamydia trachomatis nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1753-8.
59. Bauwens JE, Clark AM, Loeffelholz MJ, Herman SA, Stamm WE. Diagnosis of Chlamydia trachomatis urethritis in men by polymerase chain reaction assay of first-catch urine. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3013-6.
60. Bauwens JE, Clark AM, Stamm WE. Diagnosis of Chlamydia trachomatis endocervical infections by a commercial polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3023-7.
61. Bass CA, Jungkind DL, Silverman NS, Bondi JM. Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay for detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2648-53.
62. Vogels WH, Van Voorst Vader PC, Schroder FP. Chlamydia trachomatis infection in a high-risk population: comparison of polymerase chain reaction and cell culture for diagnosis and follow-up. *J Clin Microbiol* 1993; 1: 1103-7.
63. Jaschek G, Gaydos CA, Welsh LE, Quinn TC. Direct detection of Chlamydia trachomatis in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1209-12.
64. Lee HH, Chernesky MA, Schachter J, Burczak JD, Andrews WW, Muldoon S et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet* 1995; 345: 213-6.
65. De Barbeyrac B, Rodriguez P, Dutilh B, Le Roux P, Bebear C. Detection of Chlamydia trachomatis by ligase chain reaction compared with polymerase chain reaction and cell culture in urogenital specimens. *Genitourin Med* 1995; 71: 382-6.
66. Schachter J, Moncada J, Whidden R, Shaw H, Bolan G, Burczak JD et al. Noninvasive tests for diagnosis of Chlamydia trachomatis infection: application of ligase chain reaction to first-catch urine specimens of women. *J Infect Dis* 1995; 172: 1411-4.
67. Ridgway GL, Mumtaz G, Robinson AJ, Franchini M, Carder C, Burczak J et al. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in women. *J Clin Pathol* 1996; 49: 116-9.
68. Van Doornum GJ, Buimer M, Prins M, Henquet CJ, Coutinho RA, Plier PK et al. Detection of Chlamydia trachomatis infection in urine samples from men and women by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2042-7.
69. Bassiri M, Hu HY, Domeika MA, Burczak J, Svensson LO, Lee HH et al. Detection of Chlamydia trachomatis in urine specimens from women by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 898-900.
70. Chernesky MA, Lee H, Schachter J, Burczak JD, Stamm WE, McCormack WM et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis urethral infection in symptomatic and asymptomatic men by testing first-void urine in a ligase chain reaction assay. *J Infect Dis* 1994; 170: 1308-11.
71. Chernesky MA, Jang D, Lee H, Burczak JD, Hu H, Sellors J et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in men and women by testing first-void urine by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2682-5.
72. Miyashita N, Matsumoto A, Niki Y, Matsushima T. Evaluation of the sensitivity and specificity of a ligase chain reaction test kit for the detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 515-7.
73. Wiesenfeld HC, Heine RP, Rideout A, Macio I, DiBiasi F, Sweet RL. The vaginal introitus: a novel site for Chlamydia trachomatis testing in women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1542-6.
74. Tabrizi S, Chen S, Fairley C, Borg A, Migliorini G, Lees M et al. Tampon-collected genital cells in the detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993; 168: 796-7.
75. Witkin SS, Inglis SR, Polaneczky M. Detection of Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis by polymerase chain reaction in introital specimens from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 165-7.
76. Jensen IP, Thorsen P, Møller BR. Sensitivity of ligase chain reaction assay of urine from pregnant women for Chlamydia trachomatis. *Lancet* 1997; 349: 329-30.
77. Østergaard L, Agner T, Krarup E, Johansen UB, Weissman K, Gutschik E. PCR for detection of Chlamydia trachomatis in rectal, pharyngeal, urethral and endocervical specimens. *Genitourin Med* 1997; 73: 493-7.

78. Workowski KA, Lampe MF, Wong KG, Watts MB, Stamm WE. Long-term eradication of Chlamydia trachomatis genital infection after antimicrobial therapy. Evidence against persistent infection. J Am Med Assoc 1993; 270: 2071-5.
79. Gupta PK, Lee EF, Erozan YS, Frost JK, Geddes ST, Donovan PA. Cytologic investigations in Chlamydia infection. Acta Cytol 1979; 23: 315-20.
80. Pandit AA, Khlilnani PH, Powar HS, Mali BN, Jayashree VJ, Krishna U. Value of Papanicolaou smear in detection of Chlamydia trachomatis infection. Diagn Cytopathol 1993; 9: 164-7.
81. Geerling S, Nettum JA, Lindner LE, Miller SL, Dutton L, Wechter S. Sensitivity and specificity of the Papanicolaou-stained cervical smear in the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. Acta Cytol 1985; 29: 671-5.
82. Lindner LE, Geerling S, Nettum J, Miller SL, Altman KH. The cytologic features of Chlamydia cervicitis. Acta Cytol 1985; 29: 676-82.
83. Sellors JW, Mahony JB, Pickard L, Jang D, Groves D, Luinstra KE et al. Screening urine with a leukocyte esterase strip and subsequent chlamydial testing of asymptomatic men attending primary care practitioners. Sex Transm Dis 1993; 20: 152-7.
84. Aanestad G, Berdal BP, Scheel O, Mundal R, Odinsen O, Skaug K et al. Screening urine samples by leukocyte esterase test and ligase chain reaction for chlamydial infections among asymptomatic men. J Clin Microbiol 1995; 33: 2483-4.
85. McNagny SE, Parker RM, Zenilman JM, Lewis JS. Urinary leukocyte esterase test: a screening method for the detection of asymptomatic chlamydial and gonococcal infections in men. J Infect Dis 1992; 165: 573-6.
86. Patrick DM, Rekart ML, Knowles L. Unsatisfactory performance of the leukocyte esterase test of first voided urine for rapid diagnosis of urethritis. Genitourin Med 1994; 70: 187-90.
87. Werner MJ, Biro FM. Urinary leukocyte esterase screening for asymptomatic sexually transmitted disease in adolescent males. J Adolesc Health Care 1991; 12: 326-8.
88. Tyndall MW, Nasio J, Maitha G, Ndinya Achola JO, Plummer FA, Sellors JW et al. Leukocyte esterase urine strips for the screening of men with urethritis-use in developing countries. Genitourin Med 1994; 70: 3-6.
89. Hansen KCR, Dallabetta GA, Reichart C, Pabst KM, Hook EW, Wasserheit JN. Surrogate methods to diagnose gonococcal and chlamydial cervicitis: comparison of leukocyte esterase dipstick, endocervical gram stain, and culture. Sex Transm Dis 1991; 18: 211-6.
90. Chow JM, Moncada J, Brooks D, Bolan G, Shaw H, Schacter J. Is urine leukocyte esterase test a useful screening method to predict Chlamydia trachomatis infection in women? J Clin Microbiol 1996; 34: 534-6.

APPENDIKS

Liste over almindeligt forekommende spørgsmål FAQ's (frequently asked questions)

1. *Hvor lang tid er man smittet med chlamydia?*
Sædvanligvis fra måneder til et år. Længere varighed er dog beskrevet.
2. *Er der hos voksne andre smittemåder end seksuel kontakt?*
Nej.
3. *Kan man se infektion i rectum?*
Ja.
4. *Skal jeg også tage en urethrapodning hos kvinder?*
Ja, det øger sensitiviteten.
5. *Er en podning bedre end en urinprøve?*
Ja, sensitiviteten er formentlig større.
6. *Må man sende podning fra cervix og urethra i samme glas?*
Problematikken er ikke undersøgt. Spørg den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling, om man tillader denne procedure.

7. *Skal der podes fra svælg?*
Nej, udbyttet er for ringe.
8. *Skal der podes fra rectum?*
Hos homoseksuelle mænd, ja.
9. *Hvor tit skal der screenes i gruppen <25 år?*
En gang, og derefter ved ny partner (i.e. fire uger efter).
10. *Skal jeg undersøge personer >30 år?*
Kun ved symptomer, positive objektive fund eller kendt eksposition.
11. *Hvornår skal man tage en kontrolpodning?*
Det er uafklaret. Hvis man gør det, skal der gå mindst fire uger efter endt behandling.
12. *Hvilken laboratoriemetode er den bedste?*
I øjeblikket (1998) må man anbefale en DNA-kopieringsteknik, dvs. PCR, LCR eller TMA.
13. *Hvor sikkert er resultatet?*
Ingen rutineanalyse er 100% sikker, hverken hvad angår et negativt svar eller et positivt. De bedste metoder har formentlig en sensitivitet omkring 95% og en specificitet tæt ved 100 (99,5%). Hvis sygdommens prævalens er 4%, undersøgelsens sensitivitet 95% og specificiteten 99,5%, er den prædiktive værdi af en positiv prøve 89%. Dvs. en prøve ud af ni positive er falsk positiv.
14. *Skal et positivt fund altid medføre behandling?*
Ja, for at hindre smittespredning og for at undgå komplikationer.
15. *Hvad kan man behandle med?*
Makrolider eller tetracykliner.
16. *Findes der en éngangsbehandling?*
Ja, azithromycin til ukompliceret urogenital Chlamydia-sygdom. Ved kompliceret sygdom er azithromycin ikke undersøgt. Se i øvrigt vejledning fra Sundhedsstyrelsen.
17. *Er der set Chlamydia-resistente mod de sædvanligt anvendte antibiotika?*
Nej, men behandlingssvigt forekommer.
18. *Hvad skal jeg gøre med partner til smittet person?*
Det rationelle er at undersøge partneren og i tilfælde af positivt resultat behandle og foretage videre smitteopsporing.