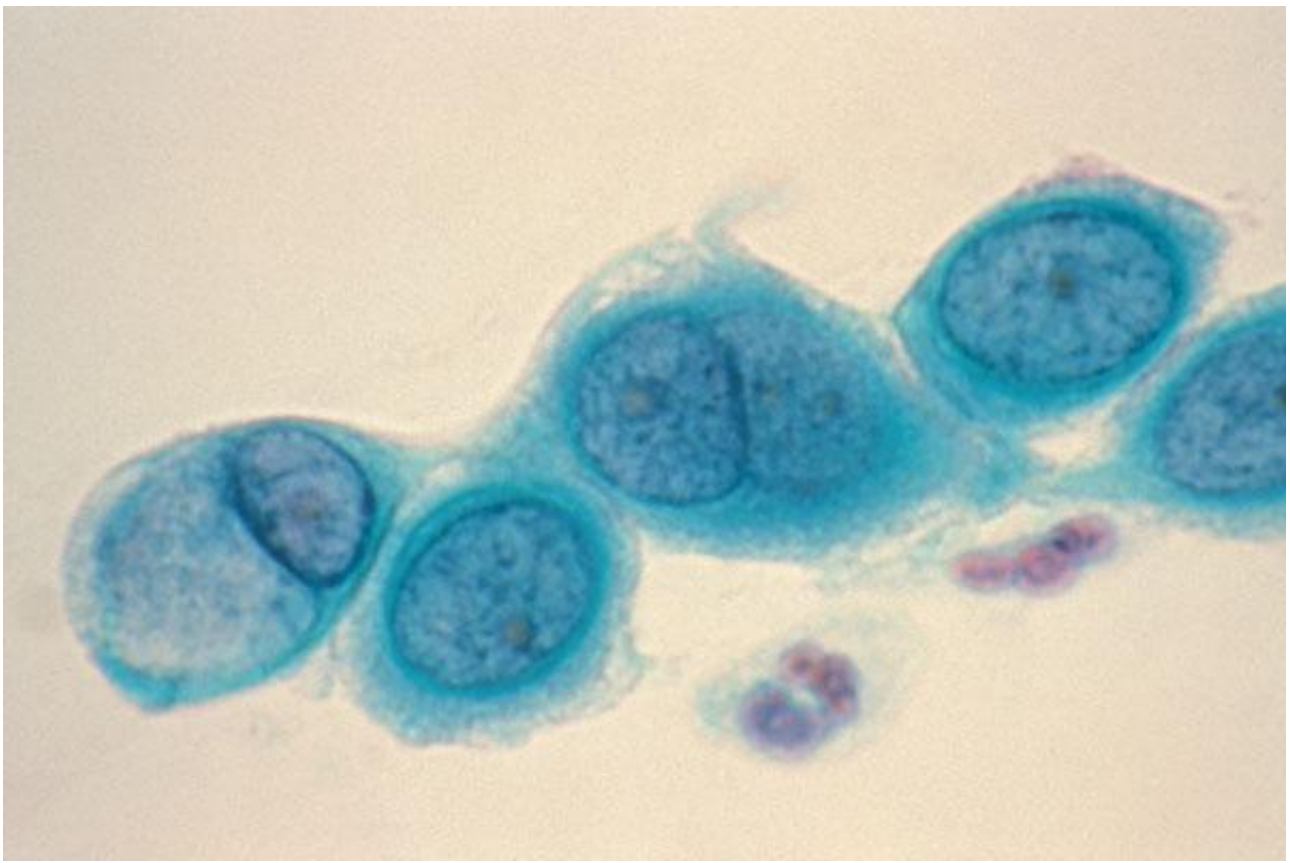


Forskningstræning hold ÅN 17.

Merete Christensen og Merete Kirkegaard

Vejleder: Berit Andersen

CHLAMYDIADIAGNOSTIK HOS UNGE KVINDER I ALMEN PRAKSIS



FORMÅL:

Via gennemgang af relevant litteratur om chlamydiadiagnostik at undersøge, om der er forskel på kvaliteten af chlamydiadiagnostik i almen praksis hos yngre kvinder ved cervixpodning, urinprøve (first catch urine) og vaginalpodning.

Hvis muligt at komme med en sammenfattende konklusion om fremtidige anbefalinger til valg af metode ved undersøgelse for chlamydia.

BAGGRUND:

Chlamydia trachomatis er en hyppig seksuelt overført infektion, som ofte er asymptomatisk, men der kan opstå komplikationer og senfølger af sygdommen som fx underlivsinfektion, ektopisk graviditet og infertilitet. Derfor anses screening og smitteopsporing som vigtig for at nedsætte udbredelsen af sygdommen.

Screening kan foregå på flere måder:

Systematisk screening kalder man det, når man forsøger – hos personer, hvor der ikke er konkret mistanke om sygdom – at finde sygdomstilfælde i tidligere stadie end ellers med henblik på tidlig behandling, tilrettelagt som en organiseret folkeundersøgelse.

Opportunistisk screening kalder man det, hvis man screener ”ved lejlighed” ved patienter, som er ved lægen i anden anledning.

I 2011 blev der udført 341.178 chlamydia analyser. Heraf blev der påvist chlamydia hos 26.617 svarende til en prævalens på 7,8 %. I 2002 var prævalensen 5,9 %, og den er således steget over de sidste 10 år. Antallet af udførte analyser er også steget. I ovennævnte tal er øjeninfektioner ved spædbørn også inkluderet, men de udgør kun en lille del.

I 2002 blev der udarbejdet en MTV rapport ved Sundhedsstyrelsen, som anbefalede indførelse af et screeningsprogram for chlamydia med årlig udsendelse af hjemmetests til alle 16-25 årige. Rapporten tager udgangspunkt i sundhedsmæssige

og samfundsøkonomiske forhold. Et sådan screeningsprogram er ikke blevet gennemført.

I dag udføres chlamydiatests af flere årsager: ved symptomer, ved partneropsporing, som screening inden udførelse af provokeret abort og indlæggelse af spiral samt opportunistisk, når nu kvinden alligevel blev undersøgt gynækologisk af anden årsag. I de senere år stilles der spørgsmåltegn ved, om det overhovedet er relevant med opportunistisk screening. Dette vil vi kommentere i et selvstændigt afsnit.

Traditionelt har man hos kvinder anvendt cervixpodning (og uretralpodning) ved gynækologisk undersøgelse hos lægen. Mænd har tidligere været undersøgt ved uretralpodning, men undersøges nu primært ved urinprøve (first void urine), som foretages i hjemmet og sendes ind til undersøgelse. Hvis denne metode – eller selvadministreret vaginalpodning - kan anbefales til kvinder, vil det spare tid hos lægen, som undgår at lave en gynækologisk undersøgelse, samtidig med at det også er meget lettere og med mindre ubehag for kvinden.

Vaginalpodning er nu en mulig testmetode pga. ændret diagnostisk metode. Chlamydiabakterien lever intracellulært. Tidligere har man ved uretral- eller cervixpodning skullet medtage celler i prøvematerialet, som blev sat op til dyrkning. Efter indførelsen af DNA-amplifikationstests er det ikke længere nødvendigt, at der i prøvematerialet forekommer inficerede celler, da der bare skal forefindes DNA-rester fra Chlamydiabakterien. Dette forekommer også i fx vaginalsekret.

Man kunne forestille sig, at flere kvinder ville blive undersøgt og behandlet, hvis der kunne anvendes en undersøgelsesmetode, som ikke var så indgribende som cervixpodning. Det ville måske på sigt nedsætte udbredelsen af sygdommen og dermed komplikationer og senfølger for kvinder, hvilket også ville have samfundsøkonomisk gevinst jævnfør MTV-rapporten⁹.

Derfor er det relevant at undersøge, om man kan sige noget om, hvorvidt de forskellige undersøgelsesmetoder er ligeværdige, eller om nogen kan anbefales frem for andre.

MATERIALE OG METODE:

For at belyse emnet har vi valgt et litteraturstudie baseret på gennemgang af artikler søgt på PubMed.

Der er søgt på MeSH med søgeordene "chlamydia", "vagina", "urine" og "cervix" i forskellige kombinationer. Vi lagde begrænsninger på i forhold til sprog (kun engelsk, dansk, norsk og svensk) samt studiets alder (højst 10 år gammelt).

Ved ordene "chlamydia" and "vagina" and "urine" fremkom 16 hits.

Ved ordene "chlamydia" and "urine" and "cervix" fremkom 34 hits.

Ved ordene "chlamydia" and "cervix" and "vagina" fremkom 27 hits.

Der er også foretaget frisøgning med ordene "chlamydia and urine and vaginal swabs" med samme kriterier i forhold til sprog og studiets alder. Det gav 37 hits. En del af artiklerne ved de forskellige søgninger er de samme.

Vi har læst abstracts og ud fra dem udvalgt i alt 7 artikler, som vi har brugt i vores studie. Vi har valgt artikler, som primært omhandler grupper som er sammenlignelige med de kvinder vi ser i almen praksis i Danmark.

På mikrobiologisk afdeling i både Skejby og Herning anvendes Gene Probes Aptima Combo 2, som er en DNA-amplifikationsteknik baseret på PCR. Derfor har vi også primært kigget på studier, der anvender den eller lignende diagnostiske metoder. Vi har også kun udvalgt artikler, der har undersøgt alle 3 testmetoder mod hinanden (cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine).

Der er desuden søgt i Sundhedsstyrelsens publikationer, MTV-rapport og "Klamydiainfektioner. Vejledning for diagnose og behandling i almen praksis" - ligesom de almindelige retningslinjer for diagnostik af chlamydia i almen praksis er læst i henholdsvis MediBox og på Lægehåndbogen.

På SSI er aktuelle tal om chlamydiainfektioner læst på EPI-nyt.

Endelig har vejleder Berit Andersen sendt os nogle nyere artikler, som hun har været med til at skrive om emnet. Disse artikler indgår i diskussionsafsnittet.

RESULTATER:

Vi har ved vores søgninger fundet 7 artikler, hvoraf de 5 mest relevante er medtaget i nedenstående tabel.

I de udvalgte artikler fandt vi en prævalens af chlamydia på mellem 8,54 % og 54 %. Den højeste prævalens afspejler inklusion af kvinder som er testet som led i partneropsporing, dvs. kvinder som er testet fordi, deres partner har fået konstateret chlamydia.

Vi fandt en sensitivitet på mellem 78 % og 91,7 % ved first catch urine. Ved cervixpodning var der en sensitivitet på mellem 83 % og 97,1 %, og ved vaginalpodning var sensitiviteten mellem 94 % og 100 %.

Specificiteten var mellem 94,8 % og 100 %. Optimalt burde den ligge mellem 99 % og 100 %.

| Studie | Population | Analysemetode og prøvemateriale | Guldstandard | Klamydia prævalens | Prøvematerialer | Diagnostisk effektivitet |
|---------------------------------------|--|---|--|--|--|--|
| Fang et al. 2008 USA | 350 seksuelt aktive piger fra 12-18 år undersøgt hvert ½ år i 5 år | Cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine fra alle kvinder er analyseret med BDProbeTecET | Sandt positivt resultat defineres som mindst 2 prøvematerialer fra samme kvinde er positivt | 26,60 % | Cervixpodning Vaginalpodning First Catch Urine | Sensitivitet 90,1 % Specificitet 99,2 % Sensitivitet 97,3 % Specificitet 94,8 % Sensitivitet 89,2 % Specificitet 95,6 % |
| Falk et al. 2010 Sverige | 318 kvinder fra kvindeklinikker, ungdomsklinikker og klinikker for kønssygdomme. Fra sidstnævnte blev der bla. rekrutteret ud fra partners positive test | Cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine fra alle kvinder er analyseret med BDProbeTecET (Jönköping) og hhv. COBASamplicor, LightMix 480HT og COBAS Taqman48 (Örebro) | Sandt positivt resultat defineres som mindst 1 positiv test som også var positiv ved konfirmatorisk test | 54,00 % (den høje prævalens skyldes inklusion af kvinder som er testet som led i partneropsporing) | Cervixpodning Vaginalpodning First Catch Urine | Sensitivitet 97,1 % Specificitet Sensitivitet 96,5 % Specificitet Sensitivitet 87,7 % Specificitet |
| Macmillan et al. 2002 Skotland | 303 kvinder < 25 år fra abort/familieplanlægningsklinikker | Cervixpodning analyseret med hhv. EIA (Behring) og LCR (Abott) Vaginalpodning analyseret med LCR (Abott) First catch urine analyseret med LCR (Abott) | Sandt positivt resultat defineres som mindst 1 positiv test som også var positiv ved konfirmatorisk test | 9,90 % | Cervixpodning Vaginalpodning First Catch Urine | Sensitivitet 83 % Specificitet 100 % Sensitivitet 100 % Specificitet 100 % Sensitivitet 87 % Specificitet 100 % |
| Renton et al. 2006 England | 863 kvinder fra 15-50 år fra familieplanlægnings/abort klinikker | Cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine analyseret med hhv. LCR (Abott) og DFA (MicroTrak; Behring Diagnostics) | Sandt positivt resultat defineres som 1 positiv test uanset podningssted og metode | 8,54 % | Cervixpodning Vaginalpodning First Catch Urine | Sensitivitet(LCR)93 % Sensitivitet(DFA)97 % Specificitet 100 % Sensitivitet (LCR)94 % Sensitivitet (DFA) 92 % Specificitet 100 % Sensitivitet(LCR)83 % Sensitivitet(DFA) 78 % Specificitet 100 % |
| Blake et al. 2008 USA | 324 kvinder fra klinikker for kønssygdomme | Cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine er analyseret med AptimaCombo2 | Sandt positivt resultat defineres som mindst 1 positiv test som også var positiv ved konfirmatorisk test | 11,10 % | Cervixpodning Vaginalpodning First Catch Urine | Sensitivitet 91,7 % Specificitet 98,3 % Sensitivitet 97,2 % Specificitet 99,5 % Sensitivitet 91,7 % Specificitet 99,3 % |

DISKUSSION:

Litteraturgennemgangen viser sammenfattende, at vaginalpodning er at foretrække frem for cervikalpodning og first catch urine. Dette både målt ud fra den diagnostiske effektivitet, ligesom det er kvindernes foretrukne testmetode.

I det følgende vil vi kommentere på artiklerne og de problemer de enkelte studiedesigns har.

Overordnet set synes vi, at fordelene ved dette studie er, at vi har foretaget en systematisk litteraturgennemgang af udvalgte artikler - og kun har medtaget studier med alle 3 prøvematerialer (cervixpodning, vaginalpodning og first catch urine). Der er således udeladt testmetoder, som ikke har relevans i den kliniske hverdag.

Ulemperne er, at vi ikke har medtaget alle studier om emnet. Desuden kan det diskuteres, om alle de medtagne studier er helt sammenlignelige med forholdene i almen praksis i Danmark. Fx har vi medtaget et studie¹, hvor populationen overvejende består af afroamerikanske kvinder.

Fang et al.¹: Der findes en prævalens på 26,6 %, hvilket er højere end den gennemsnitligt målte prævalens i både udenlandske og danske studier. Som tidligere anført er prævalensen i Danmark steget fra 5,9% til 7,8% fra 2002 til 2011. Den høje prævalens i dette studie kan skyldes, at studiepopulationen kun inkluderer unge kvinder fra 12-18 år (medianalder 16 år). Prævalensen i dette studie kan derfor ikke direkte overføres til danske forhold, da det ikke hyppigst er denne aldersgruppe, der testes i almen praksis i Danmark. Dette faktum angår ikke resultaterne af testmetoderne, som må antages at være sammenlignelige med danske forhold.

Guldstandard i studiet defineres som et positivt resultat fra mindst to af tre testede lokalisationer fra samme patient på samme tidspunkt. Svagheden ved dette er risiko for underestimering af den faktiske prævalens.

Falk et al²: I dette studie er prævalensen 54 %. Studiepopulationen er rekrutteret fra kvindeklinikker, ungdomsklinikker og klinikker for kønssygdomme, hvor en del af de testede kvinder er fundet som led i partneropsporing. Derfor er prævalensen meget højere, end hvad man finder i almen praksis.

Guldstandard defineres som et positivt resultat fra mindst en af de tre testede lokalisationer, som også er positiv ved efterfølgende konfirmatorisk test. Herved undgås svagheden som nævnt i ovenstående studie, da man her tager højde for, at man rent anatomisk kan være inficeret alene i enten cervix eller urethra.

Blake et al³: Prævalensen er 11,1 %. Studiepopulationen omfatter kvinder rekrutteret fra klinikker for kønssygdomme, hvorfor man må formode, at prævalensen er højere end hvad man vil finde i almen praksis.

Guldstandard er sammenlignelig med den, som er beskrevet under Falk et al.

Macmillan et al⁴: Prævalensen i studiet er 9,9 %, hvilket stemmer overens med danske forhold. Kvinderne er under 25 år og er rekrutteret fra abort-/familieplanlægningsklinikker.

Guldstandard defineres som et positivt resultat fra mindst en af de tre testede lokalisationer, som også er positiv ved efterfølgende konfirmatorisk test.

Renton et al⁵: Prævalensen er 8,54 %. Studiepopulationen er udvalgt fra kvinder med en alder på mellem 15 og 50 år, der ønsker provokeret abort.

Guldstandard defineres som et positivt resultat uanset podningssted og metode. Her er der risiko for overestimering, da man får flere falsk positive i og med, at man ikke får bekræftet det positive resultat enten ved konfirmatorisk test eller positiv test ved anden lokalisation.

Sammenfattende kan man sige, at ovenstående gennemgang af de forskellige studier viser, at selvadministreret vaginalpodning er lige så god eller bedre som diagnostisk metode end cervixpodning. First catch urine kan ikke anbefales pga. lavere sensitivitet.

Man vil derfor kunne tilbyde en non-invasiv undersøgelse til kvinder, som ønsker sig testet for chlamydia. Der er studier⁶, der viser, at kvinder foretrækker en non-invasiv undersøgelse, da man herved undgår en gynækologisk undersøgelse. En gynækologisk undersøgelse kan være en barriere for overhovedet at lade sig teste – især hos unge asymptomatiske kvinder. Hvis der er symptomer fx underlivssmerter, pletblødning, ændret udflåd eller dysuri, bør der af hensyn til differentialdiagnostik foretages en gynækologisk undersøgelse.

Er der overhovedet evidens for screening for chlamydiainfektion?

Ovenstående spørgsmål bør synes unødvendigt efter gennemgang af hvilke testmetoder, der egner sig bedst til screening for chlamydia. Noget tyder dog på at evidensen er manglende. Som anført bruges hvert år i det danske samfund mange ressourcer på at teste raske personer for chlamydia.

Man har som anført i opgaven været opportunistisk i screeningen for chlamydia, da man har ment, at behandling af asymptomatisk chlamydiainfektion mindsker risikoen for ektopisk graviditet, infertilitet samt epididymitis hos mænd. Desuden vil opsporing og behandling af asymptomatiske personer med chlamydia mindske spredningen og dermed begrænse infektionens og komplikationernes udbredelse.

Evidensen for at chlamydia er associeret med underlivsinfektion er baseret på 2 randomiserede studier, som er foretaget for mere end 10 år siden. For nylig viser det randomiserede POPI studie¹⁷ kun en ikke-signifikant reduktion i underlivsinfektion i den screenede population sammenlignet med den ikke-screenede population.

Dette delvist på grund af en lavere incidens af sygdommen i baggrundsbefolkningen end først antaget. Studiet finder også at de fleste tilfælde af underlivsinfektion forekommer hos kvinder som var chlamydia-negative ved baseline.

I Danmark blev der i 2002 lavet en MTV rapport⁹ baseret på baggrund af tilgængelige videnskabelige data og en epidemiologisk prædiktionsmodel. Denne konkluderede, at chlamydiaestaktiviteten skulle omlægges fra opportunistisk screening til systematisk årligt tilbud til alle 16-25 årige kombineret med grundig partneropsporing ved positivt testsvar. Man forventede, at efter få år ville tilbudet være omkostningseffektivt da man ville kunne forvente færre infektioner, ektopiske graviditeter og færre tilfælde af behandlingskrævende infertilitet.

Men hvor stor er risikoen for senfølger efter asymptomatisk chlamydiainfektion? Der mangler studier der belyser dette aspekt.

Der blev i 2002 i Holland publiceret et studie¹⁶ hvor man undlod at behandle 30 chlamydiainficerede kvinder uden symptomer. Ingen af disse udviklede underlivsinfektion i det efterfølgende år. Desuden ses i Landspatientregistret at den store stigning i antallet af chlamydiasmittede over de seneste år endnu ikke er ledsaget af en øgning i antallet af ektopiske graviditeter.

Et randomiseret dansk studie inkluderede 4000 unge kvinder, der i 1997 og 1998 fik tilbud om chlamydiaest og 11 000 kvinder (i samme aldersgruppe) der ikke fik tilbud om chlamydiaest på dette tidspunkt. Kvinderne blev fulgt i registre, og man kunne ikke registrere nogen effekt af et sådant tilbud på fødselsrater, infertilitet, IVF-behandling eller ektopisk graviditet ved 9 års registerbaseret opfølgning.

På baggrund af den tilgængelige litteratur på området må det dog konkluderes at chlamydia i cervix er associeret med risiko for udvikling af underlivsinfektion – og at behandlingen af chlamydia reducerer risikoen for at få underlivsinfektion. Der mangler dog prospektive studier, som viser at underlivsinfektion forårsaget af chlamydia er en væsentlig årsag til infertilitet.

Tendensen går derfor formentlig imod, at man som sundhedsprofessionel skal undlade at foreslå en chlamydiaest, hvis der ikke er klinisk mistanke om infektion eller anden grund til at teste. Indsatsen på informationsområdet angående sikker sex og forebyggelse af chlamydiainfektioner af denne vej, bør fortsat spille en stor rolle i almen praksis.

Indiskutabelt er det at patienter med symptomer fortsat skal have den bedste behandling – herunder test, antibiotika ved positivt testresultat samt partneropsporing.

KONKLUSION:

Vi mener ud fra vores gennemgang af studierne, at selvadministreret vaginalpodning bør foretrækkes fremover som diagnostisk metode ved screening for chlamydia.

Det giver umiddelbart god mening, at der diagnosticeres flere tilfælde ved vaginalpodning, idet der kan tænkes at være DNA-rester fra chlamydiabakterien i vaginalsekret, selvom kvinden kun er inficeret i urethra. Hvis man udelukkende podes cervikalt, overser man måske infektioner, der sidder andre steder end i orificium.

Man kan overveje, om kombinationen af to testmetoder (vaginalpodning og first catch urine) kan give en højere sensitivitet. Omvendt kan diskuteres, hvorvidt dette er økonomisk rentabelt. I et studie² har man dog ikke kunne påvise øgning i sensitiviteten ved kombination af de to testmetoder, men der kunne med fordel laves flere studier herom.

I eksisterende guidelines fx Lægehåndbogen, e-dok (gynækologisk afdeling, Skejby) og MediBox er generelle anbefalinger fortsat podning fra cervix og urethra. Det afspejler muligvis, at der i arbejdsgrupperne, der har udarbejdet de forskellige vejledninger sidder speciallæger i gynækologi, der som regel ser en selekteret patientgruppe, der har symptomer fra underlivet, og ikke mange asymptomatiske, som vi ser i almen praksis.

LITTERATURLISTE:

- 1) J. Fang, C. Husman, L. Desilva, R. Chang og L. Perelta: Evaluation of Self-collected Vaginal Swab, First Void Urine and Endocervical Swab Specimens for the Detection of Chlamydia Trachomatis and Neisseria Gonorrhoeae in Adolescent Females.
Publiceret i Journal of Pediatric Adolescent and Gynecology i dec. 2008.
- 2) L. Falk, B.-I. Coble, P.-A. Mjörnberg og H. Fredlund: Sampling for Chlamydia trachomatis infection – a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling.
Publiceret i International Journal of STD and AIDS I 2010.
- 3) D. Blake, N. Maldeis, M. Barnes, A. Hardick, T. Quinn og C. Gaydos: Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Chlamydia trachomatis Using Cervical Swabs, Urine, and Self-Obtained Vaginal Swabs in a Sexually Transmitted Disease Clinic Setting.
Publiceret i Sexually Transmitted Diseases i juli 2008.
- 4) S. Macmillan, H. McKenzie og A. Templeton: Parallel Observation of four methods for screening women under 25 years of age for genital infection with Chlamydia trachomatis.
Publiceret i European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology I juli 2002.
- 5) A. Renton, B. M. Thomas, S. Gill, C. Lowndes, D. Taylor-Robinson og K. Patterson: Chlamydia trachomatis in cervical and vaginal swabs and urine specimens from women undergoing termination of pregnancy.
Publiceret i International Journal of STD and AIDS i 2006.
- 6) MA. Chernesky, EW. Hook, DH. Martin, J. Lane, R. Johnson, JA. Jordan, D. Fuller, DE. Willis, PM. Fine, WM. Janda og J. Schachter: Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections.

Publiceret i Sexually Transmitted Diseases i dec. 2005.

- 7) J. Schachter, M. Chernesky, D. Willis, P. Fine, D. Martin, D. Fuller, J. Jordan, W. Janda og E. Hook: Vaginal Swabs Are the Specimens of Choice When Screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: Results From a Multicenter Evaluation of the APTIMA Assays for Both Infections.
Publiceret i Sexually Transmitted Diseases I dec. 2005.
- 8) MA. Chernesky, EW. Hook, DH. Martin, J. Lane, R. Johnson, JA. Jordan, D. Fuller, DE. Willis, PM. Fine, WM. Janda og J. Schachter: Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections.
Publiceret i Sexually Transmitted Diseases i dec. 2005.
- 9) L. Østergaard, B. Andersen, J.K. Møller og F. Olesen: Screening for klamydia med hjemmetest – en medicinsk teknologivurdering.
Sundhedsstyrelsen, 2002.
- 10) B. Andersen, L. Østergaard og F. Olesen: Manglende evidens for screening for klamydiainfektion.
Publiceret i Ugeskrift for Læger i juli 2010.
- 11) B. Andersen og F. Olesen: Screening for Chlamydia trachomatis – screening may not be the best next step.
Publiceret i BMJ i juli 2012.
- 12) B. Andersen og L. Østergaard: Klamydia og infertilitet.
Publiceret i Ugeskrift for læger i oktober 2012
- 13) Klamydiainfektioner. Vejledning for diagnose og behandling i almen praksis
Sundhedsstyrelsen, 2005.
- 14) SSI: EPI-NYT uge 35 2012: Klamydia 2011.

- 15) SA. Moore, JA. Van den Brule, L Rozendaal et al.: The natural course of asymptomatic Chlamydia Trachomatis infections: 45 % clearance and no development of clinical PID after one-year follow up.
Publiceret i Int. J. STD aids i 2002.
- 16) IVF. Van den Broek, JEAM. Van Bergen, EEHG. Brouwers, JSA. Fennema, HM. Götz, CIPA. Hoebe et al.: Effectiveness of yearly, register based screening for Chlamydia in the Netherlands: controlled trial with randomized stepped wedge implementation.
Publiceret i BMJ I 2012.
- 17) P. Oakeshott, S. Kerry, A. Aghaizu, H. Atherton, S. Hay, D. Taylor-Robinson et al.: Randomised controlled trial of screening for Chlamydia Trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial.
Publiceret i BMJ I 2010.