

Påvisning av Chlamydia trachomatis og Mycoplasma genitalium hos kvinner

Vaginalpinne, cervicalpinne eller urin?

Silje Feindt Haslestad



En klinisk studie ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

1.03.2012

© Silje Feindt Haslestad

År 2012

Tittel Påvisning av *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium* hos kvinner

Forfatter Silje Feindt Haslestad

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Objective: The goal of this study was to determine what should be the specimen of choice for Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium testing in females. To determine this we have focused on the sensitivity of the specimen, what women prefer and the costs of the test.

Study design: Self taken vaginal swabs (SFTS) or physician taken cervical-/vaginal swab (PTCVS), and first catch urine (FCU) was collected from women visiting a STC-clinic in Oslo from 2007-2009. We collected 13 330 sample sets (11 020 PTCVS and 2310 STVS) for Chlamydia trachomatis and 13 212 sample sets (11012 PTCVS and 2201 STVS) for Mycoplasma genitalium. The samples for Chlamydia trachomatis was tested with PCR from Roche and the Mycoplasma genitalium samples was tested with an in-house designed PCR at Fürst laboratories. A positive diagnosis of infection was made if any of the two specimens tested positive.

Results: The prevalence of Chlamydia trachomatis was 8,1 % (1077 positive), and the prevalence of mycoplasma genitalium was 4,5 % (593 positive). For Chlamydia trachomatis the sensitivity of FCU was significantly lower than the sensitivity of SVTS and SVTS/PTCVS combined, and borderline significant compared to PTCVS alone. For Mycoplasma genitalium the sensitivity of FCU was significantly lower than SVTS, SVTS/PTCVS combined and PTCVS alone. Several studies show that SVTS is well accepted by women and that it is cost effective.

Conclusion: Self taken vaginal swab is the specimen of choice when testing women for Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium in women. If the woman have symptoms a gynecological exam will be necessary and then a PTCVS will be adequate as well.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Problemstilling.....	1
1.2	Bakgrunn	1
1.2.1	Chlamydia Trachomatis – genital klamydiainfeksjon.....	1
1.2.2	Mycoplasma genitalium – genital mycoplasmainfeksjon	2
1.2.3	Testmetodene for Chlamydia trachomatis og Mycoplasma genitalium; et historisk tilbakeblikk og dagens situasjon.....	3
1.2.4	Dagens retningslinjer for klamydiatesting av kvinner i Norge, Europa og USA. 5	
2	Metode.....	7
2.1	Innsamling av prøvemateriale og beskrivelse av laborietestene som ble brukt	7
2.2	Bearbeiding av data – inklusjon og eksklusjon	8
2.3	Mangel på gullstandard og valg av sant positive.....	9
2.4	Statistikk.....	9
2.4.1	Beregning av sensitiviteter, konfidensintervaller, p-verdier og prevalens.....	9
2.5	Litteratursøk og informasjonsinnhenting.....	10
3	Resultater.....	11
3.1	Resultater Chlamydia trachomatis – Sensitivitet og prevalens (se vedlegg for tabeller).....	11
3.2	Resultater Mycoplasma genitalium – Sensitivitet og prevalens (se vedlegg for tabeller).....	11
4	Diskusjon.....	13
4.1	Diskusjon Chlamydia trachomatis.....	13
4.2	Diskusjon Mycoplasma genitalium	16
5	Konklusjon	18
5.1	Konklusjon Chlamydia Trachomatis.....	18
5.2	Konklusjon Mycoplasma genitalium.....	19
	Litteraturliste	20
	Vedlegg	25

1 Innledning

1.1 Problemstilling

I denne oppgaven ønsker jeg å undersøke hvilket prøvemateriale som er best å bruke for å påvise *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium* hos kvinner. Dagens NAAT-tester regnes for å ha god spesifisitet, og vi kan i praksis se bort fra falske positive.(1) Derfor vil jeg legge vekt på hvilket av de tre prøvematerialene *førstestråleurin*, *cervicalpinne* eller *vaginalpinne* som har høyest sensitivitet ved bruk av NAAT (nucleic acid amplification techniques). Oppgaven vil være basert på statistisk bearbeiding av innsamlet data fra Olafiaklinikken og relevant litteratur. Testene som ble brukt på Olafiaklinikken var for *Chlamydia trachomatis* real-time PCR fra Roche (Cobas amplicor og Cobas taqman 48), og for *Mycoplasma genitalium* en real-time PCR test laget ved Fürst laboratorier med primere og prober satt opp etter beskrivelsen til Jens Skov Jensen (MgPA). (2) I tillegg til sensitiviteten vil jeg også legge vekt på kostnader og preferanser tilknyttet de ulike prøvematerialene.

1.2 Bakgrunn

1.2.1 *Chlamydia Trachomatis* – genital klamydiainfeksjon

Genital klamydia (heretter referert til som *klamydia*) er forårsaket av bakterien *Chlamydia trachomatis*, som er en obligat intracellulær bakterie. Det finnes ulike serotyper som gir ulike sykdomsbilder, hvorav det er serotypene D-K som gir urogenital sykdom.(3, 4)

Klamydia er den vanligste seksuelt overførbare bakterielle infeksjonen i Norge. Det ble i 2010 diagnostisert 22 527 tilfeller i Norge (klamydia er meldepliktig til MSIS gruppe C for laboratorier som utfører klamydiadiagnostikk). (4, 5) På verdensbasis har verdens helseorganisasjon beregnet at det årlig smittes ca 92 millioner mennesker med klamydia. (4) Prevalensen er høyest hos seksuelt aktive kvinner under 25 år. (4) Klamydia er med andre ord et stort folkehelseproblem både i Norge og i verden, og det er derfor viktig med klare retningslinjer for hvordan man skal diagnostisere og behandle denne sykdommen.

Klamydiainfeksjon hos kvinner kan gi symptomer og funn forenlig med cervisitt, uretritt og PID (pelvic inflammatory disease), men infeksjonen forløper som regel (60-80 % av

tilfellene) asymptomatisk. (3, 4, 6) Inkubasjonstiden er på 5-14 dager, og infeksjonen kan være langvarig, noen ganger flere år. (4) Man opparbeider seg heller ingen langvarig immunitet mot klamydia, og sjansen for re-smitte er derfor stor.(7)

Begrepet PID refererer til infeksjon i øvre genitaltraktus hos kvinnen som fører til en eller flere av følgende tilstander: endometritt, salpingitt, oophoritt, peritonitt eller perihepatitt.(6) De viktigste komplikasjonene til PID er infertilitet, ektopisk svangerskap og kroniske underlivssmerter. Ubehandlet klamydia hos mor kan føre til vertikal smitte til barnet ved fødsel, med risiko for konjunktivitt og pneumoni hos den nyfødte.(3) Oppadstigende infeksjon under graviditeten kan også forårsake abort og for tidlig fødsel.(4) Selv om det foreligger en PID på grunn av en klamydiainfeksjon, trenger ikke kvinnen å ha symptomer (subklinisk PID). Både klinisk og subklinisk PID kan forårsake permanent skade på tuben og føre til infertilitet og ektopisk svangerskap. Klamydia ser ut til å være den mikroorganismen som gir størst risiko for infertilitet ved PID. (8) Det er uvisst hvor mange av kvinnene med ubehandlet klamydia som utvikler PID (9), men det antydes at andelen er ca. 10 %. (3, 7)

Risikofaktorer for infertilitet etter en PID er klamydiainfeksjon (i forhold til PID forårsaket av andre mikroorganismer), flere episoder med PID, for sen diagnostikk og behandling, og alvorlighet av infeksjonen. Risikoen for ektopisk graviditet etter en PID øker med antall episoder av PID og alvorligheten av disse.(8) En datasimulert undersøkelse fra USA estimerte at blant 100 000 jenter med PID i alderen 20-24 år vil ca 18 600 få kroniske underlivssmerter, 16 800 bli infertile og 8550 få ektopiske svangerskap.(10)

Det er med andre ord uttalt morbiditet forbundet med klamydiainfeksjoner. Når vi setter dette i sammenheng med at klamydia er hyppigst hos ellers friske, unge kvinner i fertil alder, er det tydelig at klamydia er et helseproblem som påvirker kvinners reproduktive helse i betydelig grad.

Det er omdiskutert om man skal ha massescreening for klamydia. Det er ikke et slikt program i Norge pr. dags dato, men det utføres opportunistisk screening i stor skala, og vi er derfor avhengige av tester med god sensitivitet og spesifisitet.

1.2.2 Mycoplasma genitalium – genital mycoplasmainfeksjon

Genital mycoplasmainfeksjon er forårsaket av bakterien *Mycoplasma genitalium* (MG), en liten bakterie uten cellevegg som ble oppdaget i 1980. Det er bevist at *Mycoplasma*

genitalium kan gi uretritt hos menn, men det er mer usikkert hva slags sykdomsbilder og i hvilken grad den gir sykdom hos kvinnen. (11) Mycoplasma genitalium har blitt assosiert med cervicitt, endometritt, non-gonococcal uretritt (NGU) og PID.(12)

Symptomene på en Mycoplasma genitalium infeksjon kan ikke skilles fra symptomene på en klamydiainfeksjon, og det er antatt at mange kan ha asymptomatisk infeksjon med Mycoplasma genitalium.(11)

Prevalens og insidens i Norge er ukjent, men en systematisk oversiktsartikkel (13) antyder en prevalens på ca 2,0 % i lavrisikopopulasjoner og 7,3 % i høyrisiko-populasjoner. En studie fra en sammenlignbar skandinavisk pasientpopulasjon fant en prevalens på 6,8 %. Den samme studien fant også at det er en mer jevn aldersfordeling hos pasienter med Mycoplasma genitalium infeksjon, sammenlignet med klamydia. Dette var mest uttalt for menn, men også for kvinner var det litt forskjell.(14)

Det er i Sverige vist en økt forekomst av PID hos Mycoplasma genitalium positive kvinner som tok abort. (15) En case-controlstudie fra en gynekologisk poliklinikk i Malmö viste en prevalens av mycoplasma genitalium på 2,1 %, med 4,9 % PID i kasusgruppen (MG-positiv), sammenlignet med 0,6 % PID i kontrollgruppen (MG-negativ). En norsk tversnittundersøkelse fra Olafiaklinikken viser at Mycoplasma genitalium er assosiert med nedre urogenital inflammasjon hos kvinner. (2)

Det er ikke gjort nok undersøkelser på utbredelse, komplikasjoner og senfølger av Mycoplasma genitalium til å gi klare retningslinjer for når man skal teste for og behandle denne bakterien hos kvinner.(11) Det er likevel mange indikasjoner på at Mycoplasma genitalium spiller en rolle ved infertilitet, og det er derfor viktig å ikke avskrive Mycoplasma genitalium som en betydningsfull seksuelt overførbar sykdom, også hos kvinner. (2, 9, 13, 16, 17)

1.2.3 Testmetodene for Chlamydia trachomatis og Mycoplasma genitalium; et historisk tilbakeblikk og dagens situasjon

Chlamydia trachomatis (CT) ble påvist første gang i 1959, men ble ikke anerkjent som sykdom før på 1970 tallet. I Norge ble diagnostikk først tilgjengelig i 1983.(4) Før var vi avhengig av å dyrke bakterien i cellekultur, noe som var tidkrevende og vanskelig (CT vokser ikke på vanlig agar, da den er obligat intracellulær). Fra midten av 1980 årene kom antigen-

tester, EIA. Siden ca år 2000 har det kommet nye tester på markedet, nemlig NAAT tester. Dette er tester som undersøker om det er nukleinsyrer fra bakterien tilstede i prøvematerialet. NAAT-testene er i all hovedsak basert på DNA, men det har nå også kommet tester basert på RNA. (Aptima)

I min oppgave er det brukt en PCR basert test for deteksjon av CT-DNA. CT har 6-10 plasmider pr. bakterie, og CT-spesifikke sekvenser på plasmidene er populære målsekvenser (target) for primeren, da man på denne måten får amplifisert opp 6-10 ganger mer DNA enn hvis man har målsekvensen på kromosomalt DNA. Dette er i utgangspunktet veldig nyttig, men en slik test basert utelukkende på en målsekvens kan gi falskt negative prøvesvar hvis den aktuelle målsekvensen skulle vise seg å være borte. Dette skjedde i 2006 i Sverige, der en ny variant (nvCT – svensk klamydia) ikke ble påvist av flere konvensjonelle tester fordi målsekvensen på plasmidet var deletert. (18) Dette førte til en oppblomstring av nvCT i Sverige, siden den unngikk behandling.

Svensk klamydia var (og er) lavprevalent i Norge. I perioden fra nvCT ble oppdaget til det forelå en ny konvensjonell test, kjørte Fürst laboratorier (som har analysert våre data) en egen test basert på en annen målsekvens i tillegg til den konvensjonelle testen. Det er derfor ingen fare for falskt negative prøvesvar pga. nvCT i vårt materiale. (18)

Historien om svensk klamydia har lært oss at en test med kun en målsekvens er sårbar for mutasjoner, og de nye testene har nå to målsekvenser, en på plasmidet og en på kromosomet, for å sikre seg mot dette. De har også intern kontroll for å sikre seg mot eventuell inhibisjon fra prøvematerialet (pers. med. Amir Moghaddam).

Det er mange ulike NAAT til stede på markedet, men de siste variantene fra de store produsentene regnes alle for å være adekvate. Det er ingen hurtigtester på markedet i Norge som er godkjent, da de har for lav spesifisitet og sensitivitet.(4)

For *Mycoplasma genitalium* finnes det pr. dags dato ingen kommersielle tester på markedet. I vår undersøkelse har det blitt brukt en real-time PCR med primere og prober utviklet etter beskrivelse av Jens Skov Jensen og det ble brukt et 7900HT instrument (Applied Biosystems, Foster City, California, USA). (2)

Mycoplasma genitalium har, i motsetning til klamydia, ikke plasmider. Man vil derfor trenge en større mengde bakterier i prøvematerialet for å få amplifisert opp like mye DNA som ved

en Chlamydia trachomatis test. Dette kan ha betydning for at sensitiviteten er lavere ved mycoplasmaprøvene enn ved klamydiaprøvene, og at det er større andel som er positive kun på urin eller kun på cervical-/vaginal-pinne. (pers. med. Amir Moghaddam)

1.2.4 Dagens retningslinjer for klamydiatesting av kvinner i Norge, Europa og USA

Klamydiainfeksjon forløper ofte asymptomatisk, men kan likevel gi alvorlig sekvele i form av infertilitet, ektopisk svangerskap og kroniske underlivssmerter. Det er derfor viktig å identifisere smittede individer i tide og gi dem adekvat behandling.

Hvem bør så teste seg for klamydia? Det er mange kjente risikofaktorer for klamydia, av disse er det *ung alder* og *tidligere klamydiainfeksjon* som er de viktigste. (7) I Norge var 69 % av kvinnene som testet positivt i 2010 under 25 år gamle, men det var likevel i aldersgruppen 25 år eller eldre at det ble utført flest klamydiatester. Det er derfor viktig å finne strategier for å få flere i den yngre aldersgruppen til å teste seg, da det er i denne gruppen det er størst risiko for å ha klamydia.(5)

I Norge anbefales det å teste kvinner for klamydia ved (5)

- Symptomer
- Epidemiologiske indikasjoner (risikofaktorer, smitteoppsporing)
- Personer under 25 år ved hvert partnerbytte
- Ved abort
- Ved graviditet

I USA er det to ulike sett for retningslinjer for hvem som skal screenes for klamydia, men begge legger til grunn at det er hos unge seksuelt aktive kvinner, spesielt de med mange partnere og tidligere påvist kjønns sykdom, vi har mest å hente ved å screene for klamydia. De anbefaler også å teste kvinner 3 mnd etter påvist infeksjon for å fange opp eventuell re-smitte.(7)

Hva slags test er best å benytte for å screene for klamydia? Det er godt dokumentert at den beste testmetoden for klamydia er NAAT tester, og de europeiske retningslinjene for klamydia infeksjoner sier at kun NAAT tester som detekterer alle kjente genotyper og varianter bør brukes for diagnostisering av klamydia.(3)

Hva slags prøvemateriale som bør brukes er i midlertidig ikke like klart definert. I utgangspunktet kan man benytte NAAT testene på prøvemateriale fra uretra, urin, cervix, rectum, hals eller øye, men det er ulik sensitivitet.(4) For menn er det vedtatt at førstevalg er *first catch urine*. I de norske retningslinjene står det at det er spesielt nyttig med urinprøver hos pasienter uten symptomer (kvinner og menn) ettersom det da er mindre behov for klinisk undersøkelse.(4) Dette er ikke i overensstemmelse med hva som anbefales av UpToDate, sosialstyrelsen i Sverige eller de europeiske retningslinjene. De sier alle tre at førstevalg for prøvemateriale for kvinner er *vaginalpinne*, enten tatt selv eller av helsearbeider.(1, 3, 7) Dette på grunn av høyere sensitivitet, lik spesifisitet og enkel innhenting av materiale (ikke avhengig av gynekologisk undersøkelse). (7) Hvis kvinnen har symptomer (på uretritt, cervisitt, PID etc.), så skal hun likevel undersøkes av lege, og legen kan da ta en cervikalpinneprøve. Ved Olafiaklinikken har de sluttet med urinprøve for kvinner, og ved legetatt cervikalpinne så strykes pinnen også i fornix posterior, langs vaginalveggen, i vestibulum og rundt meatus uretrae. (19, 20)

Det skal ikke benyttes hurtigtester, dyrkning eller serologiske tester til klamydiascreening. (1, 3, 7)

2 Metode

2.1 Innsamling av prøvemateriale og beskrivelse av laborietestene som ble brukt

Ved Olafiaklinikken i perioden fra 2007 til 2009 ble det, for å påvise klamydia og *Mycoplasma genitalium*, tatt både urinprøve og pinneprøve på et stort antall kvinner som kom til drop-in poliklinisk undersøkelse. Pinneprøven var enten en selvtatt vaginalprøve eller en legetatt cervical/vaginal-pinne.

Når legen tok cervical/vaginal-pinnen ble det gjort under en gynekologisk spekulumsundersøkelse, men i tillegg til å pøse pinnen i endocervix, strøk de den også på portiooverflaten (ektopi), langs vaginalveggen, i vestibulum og rundt meatus uretrae (Dette er ikke slik det nødvendigvis gjøres andre steder).

For urinprøven fikk kvinnene instruksjon om å kun gi ca. 10-15 ml urin (first catch urine). Denne informasjonen ble formidlet ved at de fikk beskjed om kun å fylle urinbeholderen ca 0,5 cm opp fra bunnen. Det var også bildeinstruksjoner om hvordan dette skulle gjøres på veggen på prøvetakingstoiletet.

De kvinnene som tok vaginalpinnen selv fikk informasjon om hvordan dette skulle gjøres av sykepleierne ved Olafiaklinikken. Den informasjonen de fikk var at de skulle føre pinnen 3-4 cm opp i skjeden, og deretter stryke pinnen opp langs skjedeveggen et par ganger og stryke den litt rundt inngangen til skjeden.

Både urinprøven, den selvtatte vaginalpinnen og den legetatte cervical/vaginal-pinnen ble samlet på Olafiaklinikken, og sendt direkte til Fürst laboratorier. Fürst brukte i denne perioden to tester, begge PCR baserte tester fra Roche. De to testene som ble brukt var henholdsvis Cobas Amplicor og Cobas Taqman48. Begge testene hadde en intern kontroll for å oppdage eventuell inhibering. Spesifisiteten for testene er likeverdig, 98-100 %, uansett prøvetakningsmetode, og risiko for falskt positive prøver anses som ubetydelig også ved lav prevalens.(1) Urin-, cervical- og vaginalpinne-prøvene ble alle undersøkt med samme metode.

Alle prøvene ble også undersøkt for *Mycoplasma genitalium* med en in-house real-time PCR med prober og primere beskrevet av Jens Skov Jensen.(2)

2.2 Bearbeiding av data – inklusjon og eksklusjon

Dette er en retrospektiv studie, og da jeg begynte med oppgaven var allerede alle dataene samlet inn og anonymisert. Pasientene ble undersøkt av et stort antall leger og sykepleiere ved Olafiaklinikken, og prøvesvarene fra Først ble skrevet inn manuelt i Olafiaklinikkens pasientadministrative datasystem (hippokrates) av sykepleiere og sekretærer. Dessverre var skrivemåten for positivt og negativt svar ikke helt enhetlig. Dataene ble tatt ut fra Hippokrates, anonymisert og samlet i en excelfil. Jeg fikk denne filen oversendt av min veileder, Harald Moi. Excelfilen inneholdt til å begynne med 34 170 konsultasjoner som jeg ga et ID nummer. Jeg var bare interessert i testresultater som hadde et klart definert svar (dvs. positiv eller negativ). Jeg importerte derfor excelfilen til SPSS, hvor jeg lagde en frekvenstabell for alle variablene. Ut ifra frekvenstabellen identifiserte jeg benevnningen på samtlige variabler som var i vårt datamateriale. For å bearbeide datamaterialet videre var jeg avhengig av å ha kun to variabler. Disse kalte jeg *pos* og *neg*. For å få til dette begynte jeg med å bestemme hvilke variabler som skulle inkluderes og hvilke som skulle ekskluderes. Variablene jeg inkluderte (eks. *Neg*, *positiv*, *POS* etc.) konverterte jeg, ved hjelp av søk og erstatt funksjonen i excel, til henholdsvis *pos* og *neg*. Variablene jeg ekskluderte var de jeg ikke med sikkerhet kunne tolke som negativ eller positiv (eks. *IN*, *F?st*, *pr?er*, *utgår* etc.). Eksklusjonen gjorde jeg også med hjelp av søk og erstatt funksjonen, men denne gangen erstattet jeg variabelen med et tomt felt.

Etter opprydningen i variablene var neste steg å fjerne de individene som kun hadde tatt én test. Dette fordi det er nødvendig å ha tatt begge prøvene fra samme kvinne for å undersøke sensitiviteten. Da dette var gjort, satt jeg igjen med 13330 prøver i klamydiagruppen og 13213 i mycoplasmagruppen. (Det var de samme kvinnene i begge gruppene, men det er forskjellig antall fordi ikke alle ble testet for *Mycoplasma genitalium*). I datafilen jeg fikk var det kolonner for både mycoplasma og for klamydia, og for både cervical/vaginal-pinne, vaginalpinne og urin. Jeg sorterte derfor dataene og lagde fire adskilte exelark, to for klamydia og to for mycoplasma. Utifra disse exelarkene dannet jeg seks 2x2-tabeller for pos/neg test, henholdsvis tre tabeller for klamydia og tre tabeller for mycoplasma genitalium, hvor jeg sammenlignet

- Urin Vs cervical-/vaginalpinne og vaginalpinne kombinert
- Urin Vs cervical/vaginal-pinne
- Urin Vs vaginalpinne

Tallene fra disse tabellene benyttet jeg til å regne ut prevalens, sensitivitet, konfidensintervall og p-verdi. (se vedlegg)

2.3 Mangel på gullstandard og valg av sant positive

Tidligere har dyrkning av *Chlamydia trachomatis* vært gullstandard for å påvise klamydia. Dette på tross av at *Chlamydia trachomatis* er vanskelig å dyrke. Det har vist seg at de nye NAAT testene er mer sensitive enn dyrkning, og man har derfor gått bort fra å bruke dyrkning som gullstandard.(1) Det er i midlertid ikke konkludert om en ny gullstandard. Ved valg av sanne positive i dette prøvematerialet har vi valgt at sann positiv er positiv test på en eller begge testene. Det vil si at en sann positiv kan være positiv på urin og negativ på pinne eller omvendt, eller positiv på begge. Det kan diskuteres om dette er godt nok. . Det optimale skulle ha vært å verifisere alle diskrepante prøvesvar med en annen test. I så fall måtte denne testen vært minst like sensitiv som screeningtesten. Som nevnt under beskrivelsen av laboratoriemetoden kan man i midlertid se bort fra falskt positive ved disse metodene, uavhengig av prøvemateriale og selv om prevalensen er lav.(1)

2.4 Statistikk

2.4.1 Beregning av sensitiviteter, konfidensintervaller, p-verdier og prevalens

For å beregne sensitivitetene satt jeg opp mine funn i 2 x 2 tabeller. Jeg lagde separate tabeller for klamydia og mycoplasma. Under hver av de to gruppene (CT og MG) lagde jeg en tabell hvor jeg sammenlignet urin mot både cervical/vaginal-pinne og vaginalpinne samlet, samt to tabeller hvor jeg sammenlignet urin mot henholdsvis cervical/vaginal-pinne og vaginalpinne.

Konfidensintervallene kalkulerte jeg ved å bruke funksjonen *calculate confidence interval of a proportion or a count* på nettsiden graphpad.com.(21) Jeg valgte formelen for å regne ut KI av en *proportion*. Her nevnes det at det er to metoder å bruke, henholdsvis *Wald* metoden og metoden til *clopper and pearson*. Da jeg hadde såpass store n , ga de to metodene meg i praksis de samme tallene. Det var likevel noen små forskjeller, og jeg valgte å bruke tallene jeg fikk fra *Wald* metoden, da det var det som ble anbefalt.

P-verdiene regnet jeg ut ved å bruke funksjonen *analyze a 2x2 contingency table* (22) hvor jeg valgte *Fishers Exact test* fordi denne var anbefalt og den ble brukt i en undersøkelse som var sammenlignbar med min. (23) Jeg kalte gruppe 1 for urin og gruppe 2 for cervical-/vaginalpinne. Jeg definerte Outcome 1 som positiv test for henholdsvis urin og cervical-/vaginalpinne og outcome 2 som falskt negative. På denne måten sammenlignet jeg sensitiviteten til urinprøven med sensitiviteten til cervical/vaginalpinne og vaginalpinne samlet. Jeg gjorde tilsvarende for urin Vs vaginalpinne og urin Vs cervical/vaginalpinne. Dette ble gjort for både klamydia og *Mycoplasma genitalium* testene. Selv om vaginalpinne og cervical/vaginalpinne ble tatt på forskjellige jenter, var disse gruppene sammenlignbare, da de kom fra samme klinikk og hadde tilnærmet lik prevalens. Prevalensen av *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium* i vår populasjon regnet jeg ut ved å dividere antall sanne positive på antall testede kvinner. Det er usikkert om denne prevalensen kan benyttes til å si noe om prevalensen i Oslo eller Norge, da det ikke er basert på et representativt utvalg av kvinner. Jeg regnet også ut prevalensen i de ulike undergruppene, for å se om gruppene hadde noenlunde samme prevalens, noe de hadde.

2.5 Litteratursøk og informasjonsinnhenting

Jeg tok for meg problemstillingene mine og utarbeidet pico-spørsmål. Deretter fant jeg norske ord under hvert emne i pico, og oversatte disse til meshtermer ved hjelp av swemed+. Deretter søkte jeg i pubmed ved å kombinere alle meshord og tekstord innenfor hvert picoelement med OR, og til slutt de fire picoelementene med AND.

Jeg søkte også i McMaster+. Søkeordene jeg fant, brukte jeg i forskjellige kombinasjoner. Søkeordene er satt opp i en liste under vedlegg. Jeg ble også tildelt en liste over relevant litteratur av min veileder.

For å forstå bedre hvordan de ulike testene fungerte hadde jeg et møte med Amir Moghaddam som har ansvaret for NAAT testene ved Fürst laboratorier. Han holdt en forelesning for meg om PCR og NAAT, og viste meg laboratoriet og hvordan de forskjellige testene blir utført.

3 Resultater

3.1 Resultater Chlamydia trachomatis – Sensitivitet og prevalens (se vedlegg for tabeller)

I våre data fant jeg at cervical/vaginal-pinne og vaginalpinne har sammenlignbar sensitivitet, henholdsvis 94,1 % (KI: 92,4-95,5 %) og 95,2 % (KI: 91,1-97,6 %). Det var ingen signifikant forskjell i sensitiviteten til disse prøvematerialene (p-verdi = 0,7285).

Urin har en noe lavere sensitivitet. Ved sammenligning av urin med vaginalpinne fant jeg en sensitivitet for urin på 85,7 % (KI: 78,0-90,0 %). Dette er statistisk signifikant lavere enn sensitiviteten til vaginalpinnen (p-verdi = 0,0025). Ved sammenligning av urin med cervical/vaginal-pinne fant jeg en sensitivitet for urin på 91,7 % (KI: 89,7-93,3 %). Dette er akkurat ikke statistisk signifikant forskjellig fra sensitiviteten til cervical/vaginal-pinne (p-verdi = 0,0519).

Sensiviteten til cervical- og vaginalpinnen samlet var 94,3 % (KI: 92,8-95,6 %), mens sensitiviteten til urin samlet var 90,6 % (KI: 88,7-92,2 %). Ved sammenligning av disse sensitivitetene fant jeg en statistisk signifikant forskjell (p-verdi = 0,0014) som sier at urin har lavere sensitivitet enn cervical-/vaginalpinne.

I våre populasjoner fant jeg en prevalens i de to gruppene (cervical/vaginal-pinne og vaginalpinne) på henholdsvis 8,1 % og 8,2 %. Samlet sett var det i vårt datamateriale en prevalens av klamydia på 8,1 %. Totalt var det 1077 kvinner som testet positivt, henholdsvis 888 i cervical/vaginal-pinnegruppen og 189 i vaginalpinnegruppen.

3.2 Resultater Mycoplasma genitalium – Sensitivitet og prevalens (se vedlegg for tabeller)

I våre data fant jeg at sensitiviteten til vaginalpinne og cervical/vaginal-pinne var henholdsvis 91,7 % (KI: 85,2-95,6 %) og 86,5 % (KI: 83,1-89,3 %). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom vaginalpinne og cervical/vaginal-pinne (p-verdi = 0,1664).

Ved sammenligning av urin med vaginalpinne fant jeg en sensitivitet for urin på 76,7 % (KI: 68,3-83,4 %). Dette er statistisk signifikant forskjellig fra vaginalpinne

(p-verdi = 0,0023). Ved tilsvarende sammenligning mellom urin og cervical/vaginal-pinne fant jeg en sensitivitet for urin på 73,2 % (69,0-77,0 %), som er statistisk signifikant lavere enn sensitiviteten til vaginalpinnen (p-verdi <0,0001).

Når jeg sammenlignet urin med vaginal-/cervical-pinne samlet fant jeg en samlet sensitivitet for urin på 73,9 % (KI: 70,2-77,2 %) og en sensitivitet for cervical-/vaginal-pinne på 87,5 % (KI: 84,5-90,0 %). Disse sensitivitetene er statistisk signifikant forskjellige (p-verdi<0,0001).

Det er viktig å legge merke til at det er større forskjell på sensitiviteten til urin i forhold til cervical-/vaginal-pinne ved *Mycoplasma genitalium* enn ved klamydia, men at den faktiske sensitiviteten likevel er lavere enn ved klamydia. Dette har å gjøre med at det er større andel som kun tester positivt på en av prøvene (større diskrepans), og vårt valg av sant positive fører da til at sensitivitetene blir lavere. (Alle sensitivitetene er relative i forhold til hverandre.)

I våre populasjoner fant jeg en prevalens i de to gruppene (cervical/vaginal-pinne og vaginalpinne) på henholdsvis 4,3 % og 5,5 %. Samlet sett var det i vårt datamateriale en prevalens av *Mycoplasma genitalium* på 4,5 %. Totalt var det 593 kvinner som testet positivt, henholdsvis 473 i cervical/vaginal-pinnegruppen og 120 i vaginalpinnegruppen.

4 Diskusjon

4.1 Diskusjon *Chlamydia trachomatis*

Denne studien viser at det er en signifikant høyere sensitivitet for selv tatt vaginalpinne og legetatt cervical/vaginal-pinne enn for urin. Dette er funn som korrelerer godt med andre studier (1, 23-29) og med europeiske og amerikanske retningslinjer.(3, 7) Dataene i denne studien er unike i den forstand at det er inkludert høyt antall tester (n=13330 og prevalens på 8,1 %). Dette er et mye større datamateriale enn de andre studiene som er gjort på temaet.

En svakhet i studien er at vårt valg av sant positive er noe svakere enn i andre tilsvarende andre studier, og svakere enn det som er beskrevet i studien til Martin et al.(30) Vi har valgt at sant positive er positiv test på en av prøvene, tilsvarende studiene til Falk (23) og Jensen(14), men vi har ikke brukt en annen NAAT til å verifisere testresultatene der hvor det har vært diskrepans mellom svarene. Vi mener likevel at våre data er gyldige, da spesifisiteten til testen er høy, og at man for alle praktiske formål kan se bort fra falskt positive ved disse metodene, uavhengig av prøvemateriale og selv om prevalensen er lav.(1)

En annen svakhet ved vårt valg av sant positive er at man bare kan regne ut relative sensitiviteter, ikke absolutte sensitiviteter. Utregningene er likevel nyttige, da målet med oppgaven er å finne ut hvilket av prøvematerialene som er best. Det kan derfor være nyttig å se på sensitiviteten som en klamydiadeteksjonsrate(24).

Noen studier finner at urin har tilsvarende god sensitivitet. Det kan spesielt trekkes frem to norske studier. Haugland et al. finner en sensitivitet for urin på 90,2 % og for cervical/vaginal-pinne på 89,0 % og konkluderer med at urin er et like godt alternativ som cervical/vaginal-pinne.(31) Denne studien er utført på en sammenlignbar populasjon, men de har derimot ikke brukt samme laboratoriemetode som oss, og de har heller ikke tatt vaginalpinne. Ved innhenting av cervical/vaginal-pinne har de først tørket cervix og deretter tatt prøven kun fra cervix, mens vi i vår undersøkelse også har strøket cervical/vaginal-pinnen på portiooverflaten, langs med vaginalveggen, i vestibulum og rundt meatus uretrae. Imidlertid er det usikkert om alle legene i poliklinikken strikt har fulgt denne anbefalingen. Antallet klamydiapositive som er inkludert er også adskillig lavere enn i vår studie(93 Vs 1077). Bakken et al. fant at urin og vulvaprøver er likeverdige med cervixprøver, men de har

et mye mindre datamateriale enn oss (kun 22 klamydiapositive).(32) Skidmore et al. fant en høyere sensitivitet for selvtatt vaginalpinne enn for urin, men forskjellen var ikke signifikant.(33)

Jeg har funnet tre systematiske oversikter på temaet. En av disse er en oversikt fra den svenske sosialstyrelsen.(1) Den konkluderer med at urinprøve har signifikant lavere sensitivitet enn vaginalpinne og cervicalpinne, og at det er vaginalpinnen som har høyest sensitivitet. Den andre systematiske oversikten konkluderer med at urin har omtrent samme sensitivitet som cervicalpinne. I denne studien har cervicalpinnen en sensitivitet på 83,3 % og urin en sensitivitet på 85,5 % for PCR-testene. Dette er i midlertidig en studie hvor de fleste studiene som er inkludert er fra 1990-tallet, og det er derfor mulig at testmetoder og referansestandard fra de inkluderte studiene ikke kan sammenlignes med vår metode og referansestandard.(34) Den tredje systematiske oversikten jeg fant var ikke relevant for denne oppgaven, da den sammenlignet de forskjellige NAAT teknikkene, ikke hvilket prøvemateriale som var best.(35)

Av enkeltstudier som er gjort på temaet vil jeg spesielt trekke frem en studie fra Sverige som har sammenlignet vaginalpinne, FCU, kombinert vaginalpinne og FCU og endocervicalpinne. De har brukt samme definisjon på sann positiv som oss, og finner resultater tilsvarende det vi har funnet. I denne studien har vaginalpinne en sensitivitet på 96,5 %, cervicalpinne en sensitivitet på 97,1 % og urin en sensitivitet på 87,7 %. Sensitivitetene til cervicalpinne og vaginalpinne var ikke signifikant forskjellige, men de var begge signifikant høyere enn sensitiviteten til urinprøven.(23) En studie fra Nederland viser lignende resultater, og konkluderer med at selvtatt vaginalpinne er det mest kostnadseffektive prøvematerialet for å påvise klamydia hos kvinner ved en STD-klinikk.(24) En studie fra USA finner også høyest sensitivitet for selvtatt vaginalpinne, men det er usikkert om disse dataene kan sammenlignes med vår populasjon, da dette er en studie som har sett på afroamerikanske tenåringer (alder 12-18 år).(25)

Schachter et al. fant i sine to studier en sensitivitet for selvtatt vaginalpinne som var minst like høy som legetatt vaginalpinne, legetatt cervicalpinne og FCU, og anbefaler selvtatt vaginalpinne. (36, 37) De nevner videre sannsynligheten for at en vaginalpinne kombinerer prøvemateriale fra flere potensielle infiserte anatomiske steder: urin eller utflod fra uretra og utflod fra endocervix. Uretra og cervix kan være infisert i kombinasjon, eller isolert. En vaginalpinne vil da kunne fange opp begge infeksjonene, mens en FCU kun vil fange opp

infeksjon i uretra og en endocervicalpinne kun vil fange opp en infeksjon i cervix.(37) Våre data støtter langt på vei denne hypotesen.

Michel et al. har studert bakterietettheten ved de forskjellige anatomiske prøvestedene, og fant at det var en signifikant høyere gjennomsnittlig bakterietetthet på den selvtagne vaginalpinne sammenlignet med FCU, og anbefaler derfor selvtagt vaginalpinne som førstevalg. (38)

En NIH workshop i 2007 konkluderte med at selvtagt vaginalpinne er førstevalg for kvinner. De la vekt på at selvtagt vaginalpinne er vel akseptert av kvinner, har like god eller bedre sensitivitet som cervicalpinne og urin, at økt bruk av selvtagt vaginalpinne vil føre til økt testaktivitet og at det er kostnadseffektivt. (39)

En diskusjon om hva slags prøvemateriale som bør brukes har den siste tiden foregått i tidsskriftet for den norske legeforeningen mellom Harald Moi og Svein Arne Nordbø. Her diskuteres det om hvorvidt FCU eller vaginalpinne bør være førstevalg.(19, 20, 40) Nordbø mener FCU fremdeles bør være et alternativ for kvinner som vegrer seg for gynekologisk undersøkelse eller for å ta vaginalprøve selv. Testene som brukes er godkjent for FCU fra kvinner, men flere studier har vist at kvinner foretrekker selvtagt vaginalpinne, og at bruk av den gir økt testaktivitet og er kostnadseffektivt.(20, 29, 41-47) Det er også vanskeligere å standardisere en urinprøve. (20) En studie fant at kvinner foretrekker FCU over selvtagt vaginalpinne, men denne studien var gjort på kun unge kvinner (12-21 år).(48)

Et annet poeng som er viktig å trekke frem er at økt bruk av selvtagt vaginalpinne vil gjøre klamydiatesting mye mer tilgjengelig for grupper som i dag har for lav testaktivitet. Man kan ha internettjenester som tilbyr testing (Olafiaklinikken har allerede et slikt tilbud for kvinner i Oslo området), og man kan ha tester tilgjengelig hos helsesøster, på helsestasjon for ungdom osv. (49, 50)

Anbefalingen om selvtagt vaginalpinne dreier seg om asymptomatiske kvinner. Hvis kvinnen har symptomer fra underlivet vil det uansett være behov for en gynekologisk undersøkelse, og en legetatt cervical/vaginal-pinne (slik det gjøres ved Olafiaklinikken) vil da være like bra som en selvtagt vaginalpinne.

4.2 Diskusjon Mycoplasma genitalium

s De samme generelle begrensningene når det kommer til valg av sant positive for klamydia gjelder også ved testing for Mycoplasma genitalium. Det en begrensning at det er usikkert hvor høy spesifisitet testen har, da det hverken finnes kommersielle tester eller noen gullstandard for Mycoplasma genitalium. Wroblewski sammenlignet i sin studie PCR med TMA og fant en spesifisitet på over 99,5 %. (51) Dette er så vidt jeg vet den eneste studien som har sammenlignet PCR med en annen NAAT for påvisning av Mycoplasma genitalium.

Det er en større diskrepans i resultatene for Mycoplasma genitalium enn det vi finner for klamydia og de relative sensitivitetene for Mycoplasma genitalium blir derfor lavere enn for klamydia (et resultat av vårt valg av sant positive). Dette kan ha sammenheng med at testen er mer sårbar for forskjeller i bakteriemengde på prøvetakningsstedet, da målsekvensen er på kromosomet (Mycoplasma genitalium har ikke plasmider). Trenden er likevel den samme, nemlig at selvtatt vaginalpinne og legetatt cervicalpinne har likeverdige sensitiviteter (samlet sensitivitet på 87,5 %) som er signifikant høyere (p -verdi $< 0,0001$) enn sensitiviteten til urin (samlet sensitivitet på 73,9 %). Når vi sammenligner urin med vaginalpinne finner vi sensitiviteter på henholdsvis 76,7 % og 91,7 % (p -verdi = 0,0023) og ved sammenligning av urin og cervicalpinne finner vi sensitiviteter på henholdsvis 73,2 % og 86,5 % (p -verdi $< 0,0001$). Det ble funnet en høyere prevalens av Mycoplasma genitalium i vaginalprøvene (91,7%) enn i cervical/vaginalprøvene (86,5%), selv om forskjellen ikke var signifikant. Dette var overraskende, ettersom selvtatt vaginalprøve var fra asymptotiske kvinner, men legetatt cervical/vaginal-pinne var fra kvinner med symptomer.

Jeg har kun funnet tre andre studier som har hatt som mål å bestemme hvilket anatomisk prøvetakningssted og hva slags prøvetakningsmetode som bør brukes for påvisning av Mycoplasma genitalium. (14, 51, 52) Alle disse tre studiene har vært fra en STD-klinikk, og alle har bruk PCR for å påvise Mycoplasma genitalium. Studiene hadde henholdsvis 51, 43 og 70 Mycoplasma positive kvinner, mot våre 593. Vår studie er derfor unik i den forstand at vi har et ti ganger så stort materiale.

Studien til Jensen fant at urin hadde høyest sensitivitet (88 %) og at sensitiviteten til cervicalpinne var signifikant lavere (71 %). Jensen fant, i likhet med oss, en stor diskrepans i sine resultater. Kun 39 % av de testede kvinnene var positiv på alle de tre prøvetakningsstedene (uretrapinne, cervicalpinne og FCU).(14) Denne studien har i midlertidig ikke

undersøkt sensitiviteten til vaginalpinne, og har heller ikke utført cervicalpinne-undersøkelsen slik vi har gjort. Hvis man i undersøkelsen til Jensen legger sammen resultatene fra uretra og cervix finner man 46 positive, mot 45 positive med urin. En pinneprøve tatt slik som beskrevet hos oss vil fange opp bakterier fra flere anatomiske områder (inkludert vestibulum og meatus uretrae), og dermed vær mer sensitiv enn en ren cervicalpinne.

Studien til Lillis finner at *vaginal swab* fra fornix posterior (her utført av legen) har høyest sensitivitet (85,7 %), etterfulgt av *endocervical swab* (74,3 %) og FCU (61,4 %). Hvis man legger sammen resultatene fra endocervical swab og vaginal swab (tilsvarende slik vi har tatt cervical/vaginal-pinnen), er sensitiviteten 95,7 %.(52) Wroblewski finner en sensitivitet for vaginalpinne, cervicalpinne og FCU på henholdsvis 91%, 53% og 65%.(51)

En fjerde studie har sammenlignet sensitiviteten av endocervicalpinne i transportmedium, endocervicalpinne i FCU og FCU alene, og fant der høyest sensitivitet for endocervicalpinne i urin, og lavest sensitivitet for endocervicalpinne i transportmedium. Denne studien hadde i midlertid bare 25 mycoplasma positive kvinner, de hadde ikke utført cervicalpinnen slik som oss og de undersøkte ikke sensitiviteten til selvtatt vaginalpinne. (53)

Det er fremdeles usikkert hvilket anatomisk område som er predileksjonssted for *Mycoplasma genitalium* hos kvinner, men Blaylock at al. har påvist en assosiasjon mellom mycoplasma genitalium og vaginalepitelet. (51, 54)

5 Konklusjon

5.1 Konklusjon Chlamydia Trachomatis

Klamydia er et stort folkehelseproblem, og affiserer spesielt unge ellers friske kvinner. En høy andel av infeksjonstilfellene er asymptomatiske, og vi er derfor avhengig av gode tester og høy testaktivitet for å fange opp disse kvinnene tidlig slik at komplikasjoner kan unngås.(5) Det finnes nå mange gode tester på markedet, og alle de nyeste NAAT testene fra store produsenter er adekvate å bruke.(3)

For menn er first catch urine (FCU) førstevalget når man skal samle inn prøvemateriale. Det er i midlertidig ikke like klart hva slags prøvemateriale man skal velge når man tester kvinner for klamydia. Smittevernhandboka anbefaler FCU for testing av asymptomatiske kvinner og menn, og at selvtatt vaginalpinne også er et alternativ.(4) Europeiske, svenske og amerikanske retningslinjer sier derimot at selvtatt vaginalpinne (self-collected vaginal swab) er førstevalg når man skal teste kvinner for klamydia.(1, 3, 7, 39)

Resultatene fra våre data støtter de europeiske retningslinjene. Vi finner at urin har signifikant lavere sensitivitet enn selvtatt vaginalpinne. Når vi legger sammen gruppen selvtatt vaginalpinne og legetatt cervical/vaginal-pinne så er også sensitiviteten til denne gruppen signifikant høyere enn sensitiviteten til urin. Det er ingen signifikant forskjell i sensitivitet mellom selvtatt vaginalpinne og legetatt cervical/vaginal-pinne, men det må observeres at selvtatt vaginalpinne resp legetatt cervical/vaginal-pinne ikke er fra samme populasjon.

Kvinner synes det er enkelt å utføre selvtatt vaginalpinne, og foretrekker denne metoden.(19, 41, 45) Selvtatt vaginalpinne er også mer kostnadseffektivt, da det ikke er behov for legeundersøkelse. Økt bruk av selvtatt vaginalpinne vil også føre til at flere kvinner tester seg, da en av grunnene til at kvinner ikke tester seg er frykten for gynekologisk undersøkelse.

I Norge er de fleste kvinnene som tester seg for klamydia over 25 år, men de med høyest risiko for å ha klamydia er kvinner under 25 år.(5) Med urin og selvtatt vaginalpinne vil muligheten for at kvinner kan gjøre det selv hjemme, og sende inn prøven med post, være tilstede. Man vil man kunne nå en god del flere kvinner enn de som tester seg i dag(43, 44, 46, 50), og dermed oppdage og behandle flere kvinner med klamydia.

Anbefalingen vil derfor være at selvtatt vaginalpinne bør være førstevalg ved testing for klamydia hos asymptotiske kvinner, da det har høy sensitivitet, er foretrukket av kvinner og er kostnadseffektivt. FCU er også et alternativ, men bør ikke være førstevalg på grunn av lavere sensitivitet. Ved symptomer må det fremdeles utføres en gynekologisk undersøkelse, og en legetatt cervical/vaginal-pinne (tatt slik som beskrevet i denne oppgaven) vil da være likeverdig med en selvtatt vaginalpinne.

Det bør videre bemerkes at mange leger fremdeles kun tar prøve fra endocervix (ikke slik det gjøres på Olafiaklinikken), og at det er slik prøvetakningen undervises fra kvinneklinikken ved universitetet i Oslo (UiO). Selvtatt vaginalpinne ble heller ikke nevnt som et alternativ ved gynekologiundervisningen ved UiO pr. juni 2011.

5.2 Konklusjon *Mycoplasma genitalium*

Prevalensen til *Mycoplasma genitalium* er ukjent, og det er uvisst i hvilken grad denne bakterien skaper patologi hos kvinner. Det er i midlertidig mange indisier på at *Mycoplasma genitalium* gir sykdom og komplikasjoner også hos kvinner, og det er derfor nyttig å vurdere hvordan man best kan påvise *Mycoplasma genitalium* hos kvinner.

Det er ikke mye data på feltet, men våre data og to undersøkelser (51, 52) antyder at selvtatt vaginalpinne eller legetatt cervical/vaginal-pinne er beste alternativ for å påvise *Mycoplasma genitalium* hos kvinner, mens en annen undersøkelse finner at FCU, gjerne kombinert med en prøve fra cervix, er det beste alternativet.(14)

Anbefalingen vil derfor være å bruke selvtatt vaginalpinne som førstevalg når man ønsker å påvise *Mycoplasma genitalium*. Urinprøve alene viser en signifikant lavere sensitivitet enn pinneprøver, men det optimale for påvisning av *Mycoplasma genitalium* er en kombinasjon av pinneprøve fra vagina eller cervix/vagina og første urinprøve. Det er likevel behov for ytterligere forskning på patogenesen til *Mycoplasma genitalium* infeksjon hos kvinner og utarbeidelse av konvensjonelle tester og referansestandarder for påvisning av *Mycoplasma genitalium*.

Litteraturliste

1. www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Urinprov_klamydia_kvinnor_201005.pdf. Urinprov ved diagnostikk av klamydia hos kvinner. SBU Alert-rapport nr. 2010-05. 2011.
2. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium in women with lower genital tract inflammation. *Sex Transm Infect.* 2009;85(1):10-4. Epub 2008/10/10.
3. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2010;21(11):729-37. Epub 2010/12/29.
4. www.fhi.no. Smittevern boka Chlamydiainfeksjon, genital. In: Folkehelseinstituttet, editor. 2010.
5. www.fhi.no. Smittsomme sykdommer. Klamydiainfeksjoner i Norge 2010. In: Folkehelseinstituttet, editor. 2011.
6. www.uptodate.com. Genital Chlamydia trachomatis infections in women. 2011.
7. www.uptodate.com. Screening for Chlamydia Trachomatis. 2011.
8. www.uptodate.com. Long-term complications of pelvic inflammatory disease. 2011.
9. Bjartling C, Persson K. [Chlamydia and genital mycoplasma: epidemiology and risks]. *Lakartidningen.* 2010;107(6):341-5. Epub 2010/03/20. Klamydia och genital mykoplasma: epidemiologi och risikoer.
10. Yeh JM, Hook EW, 3rd, Goldie SJ. A refined estimate of the average lifetime cost of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2003;30(5):369-78. Epub 2003/08/15.
11. www.fhi.no. Smittevern boka. Mycoplasmainfeksjon - genital. In: Folkehelseinstituttet, editor. 2011.
12. www.uptodate.com. Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, and ureaplasma urealyticum infections. 2011.
13. McGowin CL, Anderson-Smiths C. Mycoplasma genitalium: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. *PLoS pathogens.* 2011;7(5):e1001324. Epub 2011/06/04.
14. Jensen JS, Bjornelius E, Dohn B, Lidbrink P. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004;31(8):499-507. Epub 2004/07/27.

15. Bjartling C, Osser S, Persson K. The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(3):361-4. Epub 2009/12/18.
16. Ross JD. Is *Mycoplasma genitalium* a cause of pelvic inflammatory disease? *Infectious disease clinics of North America*. 2005;19(2):407-13. Epub 2005/06/21.
17. Haggerty CL. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2008;21(1):65-9. Epub 2008/01/15.
18. Reinton N, Moi H, Bjerner J, Moghaddam A. [The Swedish *Chlamydia* mutant nvC trachomatis in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130(4):380-1. Epub 2010/03/12. Den svenske chlamydiavarianten nvC trachomatis i Norge.
19. Moi H. [Which test is best to diagnose genital chlamydia infection?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(13-14):1279. Epub 2011/07/05. Hvilken prove er best for a pavise genital chlamydiainfeksjon?
20. Moi H. Vaginalprøve best ved chlamydiainfeksjon. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;03:267.
21. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/ConfIntervall.cfm>. beregning av konfidensintervall.
22. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>. Beregning av p-verdier.
23. Falk L, Coble BI, Mjornberg PA, Fredlund H. Sampling for *Chlamydia trachomatis* infection - a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *Int J STD AIDS*. 2010;21(4):283-7. Epub 2010/04/10.
24. van Dommelen L, Dukers-Muijers N, van Tiel FH, Brouwers EE, Hoebe CJ. Evaluation of one-sample testing of self-obtained vaginal swabs and first catch urine samples separately and in combination for the detection of *Chlamydia trachomatis* by two amplified DNA assays in women visiting a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 2011;38(6):533-5. Epub 2011/01/11.
25. Fang J, Husman C, DeSilva L, Chang R, Peralta L. Evaluation of self-collected vaginal swab, first void urine, and endocervical swab specimens for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in adolescent females. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21(6):355-60. Epub 2008/12/10.
26. Shafer MA, Moncada J, Boyer CB, Betsinger K, Flinn SD, Schachter J. Comparing first-void urine specimens, self-collected vaginal swabs, and endocervical specimens to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by a nucleic acid amplification test. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(9):4395-9. Epub 2003/09/06.
27. Knox J, Tabrizi SN, Miller P, Petoumenos K, Law M, Chen S, et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia*

trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis.* 2002;29(11):647-54. Epub 2002/11/20.

28. Keane FE, Bendall R, Saulsbury N, Haddon L. A comparison of self-taken vulvovaginal and cervical samples for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection by polymerase chain reaction. *Int J STD AIDS.* 2007;18(2):98-100. Epub 2007/03/03.
29. Blake DR, Maldeis N, Barnes MR, Hardick A, Quinn TC, Gaydos CA. Cost-effectiveness of screening strategies for *Chlamydia trachomatis* using cervical swabs, urine, and self-obtained vaginal swabs in a sexually transmitted disease clinic setting. *Sex Transm Dis.* 2008;35(7):649-55. Epub 2008/05/08.
30. Martin DH, Nsuami M, Schachter J, Hook EW, 3rd, Ferrero D, Quinn TC, et al. Use of multiple nucleic acid amplification tests to define the infected-patient "gold standard" in clinical trials of new diagnostic tests for *Chlamydia trachomatis* infections. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(10):4749-58. Epub 2004/10/09.
31. Haugland S, Thune T, Fosse B, Wentzel-Larsen T, Hjelmevoll SO, Myrmel H. Comparing urine samples and cervical swabs for *Chlamydia* testing in a female population by means of Strand Displacement Assay (SDA). *BMC women's health.* 2010;10:9. Epub 2010/03/27.
32. Bakken IJ, Bratt H, Nordbö SA, Skjeldestad FE. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urine, vulval and cervical swabs. 2005. Påvisning av *Chlamydia trachomatis* i urin-, vulva- og cervixprøver.
33. Skidmore S, Horner P, Herring A, Sell J, Paul I, Thomas J, et al. Vulvovaginal-swab or first-catch urine specimen to detect *Chlamydia trachomatis* in women in a community setting? *Journal of clinical microbiology.* 2006;44(12):4389-94. Epub 2006/10/27.
34. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Annals of internal medicine.* 2005;142(11):914-25. Epub 2005/06/09.
35. Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *Journal of medical microbiology.* 2002;51(12):1021-31. Epub 2002/12/06.
36. Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, Martin DH, Van Der Pol B, Rice PA, et al. Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *Journal of clinical microbiology.* 2003;41(8):3784-9. Epub 2003/08/09.
37. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria*

gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis.* 2005;32(12):725-8. Epub 2005/11/30.

38. Michel CE, Sonnex C, Carne CA, White JA, Magbanua JP, Nadala EC, Jr., et al. Chlamydia trachomatis load at matched anatomic sites: implications for screening strategies. *Journal of clinical microbiology.* 2007;45(5):1395-402. Epub 2007/03/23.

39. Hobbs MM, van der Pol B, Totten P, Gaydos CA, Wald A, Warren T, et al. From the NIH: proceedings of a workshop on the importance of self-obtained vaginal specimens for detection of sexually transmitted infections. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):8-13. Epub 2007/12/25.

40. Nordbö SA. Which tests are best for detection of Chlamydia trachomatis? Hvilke prøver er best til påvisning av Chlamydia trachomatis?

41. Chernesky MA, Hook EW, 3rd, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, et al. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections. *Sex Transm Dis.* 2005;32(12):729-33. Epub 2005/11/30.

42. Berwald N, Cheng S, Augenbraun M, Abu-Lawi K, Lucchesi M, Zehtabchi S. Self-administered vaginal swabs are a feasible alternative to physician-assisted cervical swabs for sexually transmitted infection screening in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2009;16(4):360-3. Epub 2009/02/18.

43. Cook RL, Ostergaard L, Hillier SL, Murray PJ, Chang CC, Comer DM, et al. Home screening for sexually transmitted diseases in high-risk young women: randomised controlled trial. *Sex Transm Infect.* 2007;83(4):286-91. Epub 2007/02/16.

44. Graseck AS, Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Home compared with clinic-based screening for sexually transmitted infections: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology.* 2010;116(6):1311-8. Epub 2010/11/26.

45. Rose SB, Lawton BA, Bromhead C, Macdonald EJ, Lund KA. Self-obtained vaginal swabs for PCR chlamydia testing: a practical alternative. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2007;47(5):415-8. Epub 2007/09/20.

46. Xu F, Stoner BP, Taylor SN, Mena L, Tian LH, Papp J, et al. Use of home-obtained vaginal swabs to facilitate rescreening for Chlamydia trachomatis infections: two randomized controlled trials. *Obstetrics and gynecology.* 2011;118(2 Pt 1):231-9. Epub 2011/07/22.

47. Newman SB, Nelson MB, Gaydos CA, Friedman HB. Female prisoners' preferences of collection methods for testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection. *Sex Transm Dis.* 2003;30(4):306-9. Epub 2003/04/03.

48. Serlin M, Shafer MA, Tebb K, Gyamfi AA, Moncada J, Schachter J, et al. What sexually transmitted disease screening method does the adolescent prefer? Adolescents' attitudes toward first-void urine, self-collected vaginal swab, and pelvic examination. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(6):588-91. Epub 2002/06/01.
49. Gaydos CA, Dwyer K, Barnes M, Rizzo-Price PA, Wood BJ, Flemming T, et al. Internet-based screening for *Chlamydia trachomatis* to reach non-clinic populations with mailed self-administered vaginal swabs. *Sex Transm Dis*. 2006;33(7):451-7. Epub 2006/05/03.
50. Reinton N, Odegaard OR, Helgheim A, Moghaddam A. [Detection of *Chlamydia* infection of an Internet-based commercial product]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007;127(16):2080-2. Epub 2007/08/25. Nettbasert selvprovetaking for pavisning av chlamydiainfeksjon.
51. Wroblewski JK, Manhart LE, Dickey KA, Hudspeth MK, Totten PA. Comparison of transcription-mediated amplification and PCR assay results for various genital specimen types for detection of *Mycoplasma genitalium*. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(9):3306-12. Epub 2006/09/07.
52. Lillis RA, Nsuami MJ, Myers L, Martin DH. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(5):1990-2. Epub 2011/03/18.
53. Edberg A, Aronsson F, Johansson E, Wikander E, Ahlqvist T, Fredlund H. Endocervical swabs transported in first void urine as combined specimens in the detection of *Mycoplasma genitalium* by real-time PCR. *Journal of medical microbiology*. 2009;58(Pt 1):117-20. Epub 2008/12/17.
54. Blaylock MW, Musatovova O, Baseman JG, Baseman JB. Determination of infectious load of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples of human vaginal cells. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(2):746-52. Epub 2004/02/10.

Vedlegg

Vedlegg 1 - Tabeller Chlamydia trachomatis

2x2-tabell for urinprøve sammenlignet med henholdsvis legetatt cervical/vaginal-pinne og egentatt vaginalpinne

		Cervical/vaginal-pinne		
		Positiv	Negativ	Total
urin	Positiv	762	52	814
	Negativ	74	10132	10206
	Total	836	10184	11020

		Vaginalpinne		
		Positiv	Negativ	Total
urin	Positiv	153	9	162
	Negativ	27	2121	2148
	Total	180	2130	2310

Chlamydia trachomatis – Sensitivitet, p-verdi, KI og prevalens.

	n	Positive	Sanne Positive	Sensitivitet	P-verdi	KI	Prevalens
Urin (Vs cervix/vagina)	13330	976	1077	0,906	0,0014	(88,7-92,2 %)	8.1%
Cervix/vagina (vs. urin)	13330	1016	1077	0.943		(92, 8-95, 6%)	
Urin (vs. vagina)	2310	162	189	0.857	0,0025	(78, 0-90, 0%)	8.2%
Vagina (vs. urin)	2310	180	189	0.952		(91, 1-97, 6%)	
Urin (vs. cervix)	11020	814	888	0.917	0,0519	(89, 7-93, 3%)	8.1%
Cervix (vs. urin)	11020	836	888	0.941		(92, 4-95, 5%)	

Vedlegg 2 - Tabeller Mycoplasma genitalium

2x2-tabell for urinprøve sammenlignet med henholdsvis legetatt cervical/vaginal-pinne og egentatt vaginalpinne

		Cervical/vaginal-pinne		
		Positiv	Negativ	Total
urin	Positiv	282	64	346
	Negativ	127	10539	10666
	Total	409	10603	11012

		Vaginalpinne		
		Positiv	Negativ	Total
urin	Positiv	82	10	92
	Negativ	28	2081	2109
	Total	110	2091	2201

Tabell 2. Mycoplasma genitalium – Sensitivitet, p-verdi, KI og prevalens.

	n	Positive	Sanne Positive	Sensitivitet	P-verdi	KI	Prevalens
Urin (Vs cervix/vagina)	13212	438	593	73.9 %	<0.0001	(70,2-77,2 %)	4.5%
Cervix/vagina (vs. urin)	13213	519	593	87.5%		(84, 5-90, 0%)	
Urin (vs. vagina)	2201	92	120	76.7%	0.0023	(68, 3-83, 4%)	5.5%
Vagina (vs. urin)	2201	110	120	91.7%		(85, 2-95, 6%)	
Urin (vs. cervix)	11012	346	473	73.2%	<0.0001	(69, 0-77, 0%)	4.3%
Cervix (vs. urin)	11012	409	473	86.5%		(83, 1-89, 3%)	