

# KLAMYDIA ÖKADE TREFALDIGT I DALARNA – HUR KUNDE DET SKE?

En mutation på ett kritiskt ställe satte klamydiadiagnostiken ur spel. Varför den muterade varianten fick kaskadartad i spridning i Dalarna är oklart. Ett utbrett sexuellt risktagande är tydligt!



**CARIN ANAGRIUS**, överläkare,  
STD-mottagningen  
[carin.anagrius@ltdalarna.se](mailto:carin.anagrius@ltdalarna.se)

**BRITTA LORÉ**, mikrobiolog, Kli-  
nisk mikrobiologi; båda Falu  
lasarett, Falun

Våren 2006 observerades i flera svenska landsting en minskning av antalet diagnostiserade klamydiainfektioner. Att detta inte var en verklig minskning anade docent Torvald Ripa, Halmstad, som i samarbete med mikrobiolog Peter Nilsson påvisade en muterad klamydiaklon.

En deletion på plasmiden, omfattande 377 baspar inom målområdet för två av de tre i Sverige använda diagnostiska klamydiatesterna, Abbott och Roche, hade inträffat [1]. Den muterade klonen, nu betecknad new variant Chlamydia trachomatis (nvCT), undkom upptäckt med dessa test. Den tredje testmetoden, Becton och Dickinson, detekterade även nvCT. I Halland var andelen nvCT 15 procent av totalantalet nyupptäckta klamydiafall i oktober 2006, den första månaden med komplett diagnostik [Torvald Ripa, Halmstad, pers medd, 2006]. Beteckningen vildklamydia används som en samlad beteckning för övriga serovarer (D–K) inklusive serovar E je nvCT.

## Spridning utanför Halland

Förelåg det spridning utanför Halland? För att ta reda på det skickades prov från Falun till Halmstad från patienter med kliniskt misstänkt klamydia men negativa initiala Rochetest. Antalet påvisade nvCT-infektioner bland dessa utvalda prov var högt, 14/69 (20 procent). Test som även detekterade nvCT infördes som rutin vid mikrobiologiska laboratoriet i Falun 28 november 2006. Under december stod det klart att 67 procent av totalantalet nyupptäckta klamydiainfektioner i Dalarna utgjordes av nvCT. Under de tre första månaderna med komplett diagnostik påvisades i Dalarna 3,5 gånger fler klamydiainfektioner än under motsvarande period ett år tidigare. En unik situation! Om inte diagnostik för nvCT införts kunde utvecklingen ha fortsatt enligt Figur 1.

Följande frågor ville vi ha besvarade.

- När och var inträffade mutationen?
- Hur såg den kliniska bilden och åldersfördelningen ut vid infektion med nvCT?
- Fungerar den »vanliga« klamydiabehandlingen?
- Är nvCT mer smittsam än vildklamydia? Har den fått sin höga spridning genom att infektera särskilt riskbenägna personer eller genom okontrollerad spridning på grund av uteblivna sjukvårdsinsatser?
- Hur kommer förhållandet mellan nvCT och vildtyp att ut-

vecklas efter införandet av ny diagnostik?

- Kommer vi att se någon ökning i antalet bestående komplikationer genom utebliven eller försenad upptäckt av infektionen?
- Vad kan vi lära av det inträffade?

## MATERIAL OCH METOD

Frågeformulär avseende symtom skickades till var och en av dem som diagnostiserat de 1000 första infektionerna orsakade av nvCT i Dalarna perioden 28 november 2006 till och med 3 juli 2007.

På STD-mottagningen vid Falu lasarett diagnostiserades under denna period 161 klamydiainfektioner varav 98 nvCT, 39 kvinnor och 59 män. Dessa analyserades tillsammans med motsvarande antal patienter infekterade med vildklamydia från och med 28 november 2006, 31 kvinnor och 67 män. Patientdata insamlades konsekutivt. Data från STD-mottagningens journaler och smittspårningsresultat analyserades. Patienter infekterade med nvCT följdes upp med kontrollprov efter behandling. Antalet infektioner av såväl nvCT som vildtyp följdes kontinuerligt. Studien har godkänts av etisk kommitté.

Initialt användes Roches PCR CTv1 som, liksom Abbotts PCR, inte detekterade nvCT. Från och med 25 november 2006 tillhandahöll Roche artus Chlamydia trachomatis PCR-kit från Qiagen för analys av samliga klamydiaprov i Falun. Analysen utfördes på LightCycler 1.5.

Ännu ett metodbyte gjordes i maj 2007 efter överenskommelse med Roche. På LightCycler 480 användes Light Mix kit från Tib Molbiol. Extraktionsmetoden ändrades samtidigt från MagNA Pure till MiniPrep 75 med Bugs'n Beads-kit från NorDiag.

I februari 2008 återgick vi till analys på Taqman 48 med Roches nya klamydiakit, CTv2, som amplifierar dels den sekvens på plasmiden som använts i CTv1, dels en kromosomal sekvens (CE-märkta juli 2008). Samtliga positiva prov har under hela perioden även analyserats med PCR specifik för

## SAMMANFATTAT

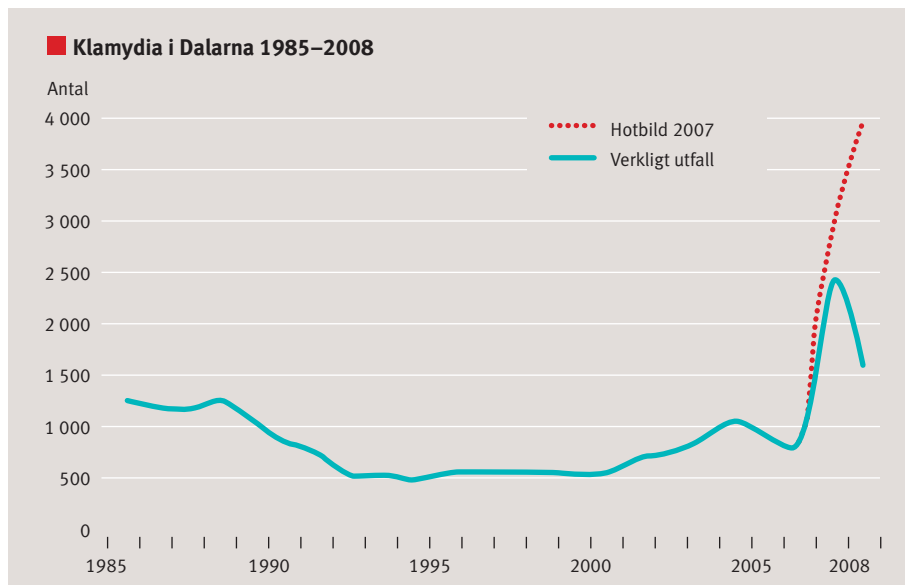
**En muterad variant** av klamydia har fått epidemiologiska konsekvenser i Sverige.

**Mutationen**, en deletion inom målområdet för två av de tre i Sverige använda testerna, ledde till att den muterade varianten, nvCT, med dessa helt undgick upptäckt. **En initial nedgång** av påvisad klamydia i Sverige följdes av en uppgång efter införande av test även för nvCT.

**Andelen nvCT** var initialt 67 procent i Dalarna, den högsta kända nivån i landet.

**I denna studie** jämfördes infekterade med respektive klamydiavariant. Symtombild, behandlingsresultat och smittsamhet överensstämmer väl med kända data från infektion med vildklamydia. **En tänkbar förklaring** till den höga andelen nvCT skulle ha kunnat vara ökat sexuellt risktagande i populationen. Detta kunde inte påvisas. **Den uppkomna situationen** illustrerar konsekvenserna av utebliven klamydiadiagnostik.

»Siffrorna speglar ett utbrett sexuellt risktagande, som i detta begränsade material var vanligare hos män än hos kvinnor.«



Figur 1. Klamydia i Dalarna 1985–2008.

nvCT [1]. Fishers exakta test har använts för statistiska beräkningar.

## RESULTAT

Data som kan säkerställa när och var mutationen inträffade finns inte. Varierande prevalens av nvCT åren 2006 och 2007 i olika delar av landet talar för tidigare introduktion och spridning där prevalensen var hög.

Dalarna hade en tidigare nedgång av antalet diagnostiserade klamydiainfektioner än Halland. Under första månaden med komplett diagnostik i respektive län var andelen nvCT 4,5 gånger högre i Dalarna (67 procent) än i Halland (15 procent). Mikrobiologiska laboratoriet i Falun analyserade 270 sparade negativa klamydiaprov från STD-mottagningen år 2001. Ingen nvCT påvisades. Detta talar emot att nvCT då hade någon epidemiologisk betydelse i Dalarna.

I efterhand kan vi konstatera att en tydlig minskning av diagnostiserad klamydia förelåg andra halvåret 2005 i Dalarna. Dessa observationer gör det sannolikt att mutationen fick epidemiologisk betydelse i Dalarna närmare år 2005 än år 2001 och att spridning kan ha ägt rum ett år tidigare i Dalarna än i Halland.

## Klinik, åldersfördelning, behandling

Av 1000 utskickade formulär besvarades 896 (90 procent). Symtom uppgavs av ca 1/3 av såväl män som kvinnor. Andelen med symtomgivande infektion och symtombild skilde sig inte väsentligt från kända data vid infektion med vildklamydia.

Hos kvinnor förelåg diagnostiserad äggledarinflammation, livmoderinfektion och lågt sittande buksmärta hos 33/542 (6 procent) samt olaga blödning hos 32/542 (6 procent). Av dessa kvinnor fanns fyra med i båda symtomgrupperna. Kvinnorna undersöktes på olika mottagningar med varierande undersökningsrutiner. Dessa siffror uttrycker en påtaglig komplikationsfrekvens, 61/542 (11 procent), i nivå med vad som diskuteras vid infektion med vildklamydia [2-4]. Konjunktivit rapporterades av 4/542 kvinnor och av 4/354 män infekterade med nvCT. Hos en man angavs epididymit och hos två artrit.

Medelåldern hos kvinnor infekterade med såväl nvCT som vildklamydia var 21 år. Hos männen var medelåldern signifi-

kant lägre för infekterade med nvCT än för infekterade med vildklamydia, 23 respektive 25 år ( $P=0,005$ ).

På STD-mottagningen har 64 av 70 (91 procent) konsekutivt doxycyklinbehandlade nvCT-infekterade lämnat kontrollprov en månad efter avslutad behandling. Samtliga var negativa. Behandlingsmässigt förelåg alltså ingen skillnad jämfört med kända data för vildklamydia.

## Spridning

För att värdera faktorer som skulle kunna påverka spridningen har 98 patienter med nvCT och 98 patienter med vildklamydia tillfrågats om deltagande i studien. Samtycke har lämnats av 76/98 (78 procent) respektive 83/98 (84 procent).

**Smittsamhet.** Som ett mått på smittsamhet har vi angett andel infekterade partner i smittspårning. Ofullständiga uppgifter om provtagning och provtagningsresultat samt anonyma partner orsakade ett bortfall som var obetydligt högre (1 procent) i nvCT-gruppen. Andel infekterade partner vid smittspårning av nvCT var 125/214 (58 procent) och av vildklamydia 132/212 (62 procent). Signifikant skillnad förelåg inte, och nivån befanns vara som i tidigare studier [5].

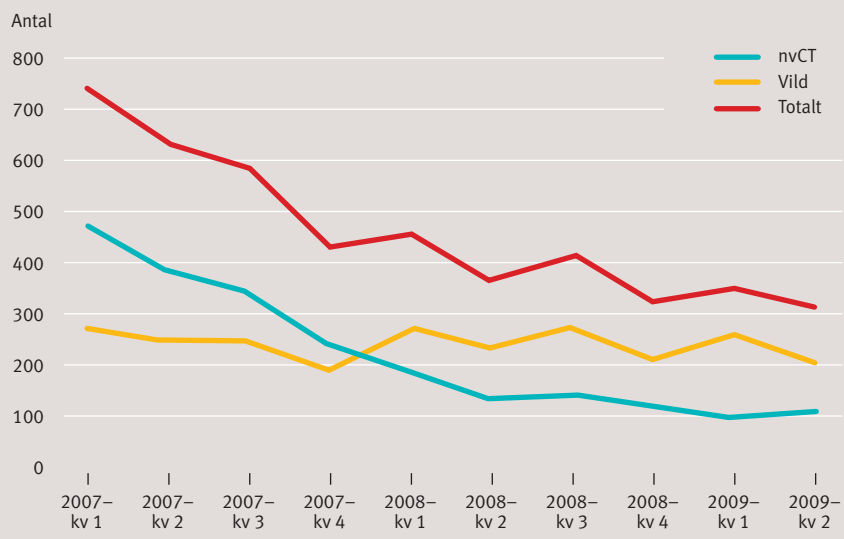
**Riskbeteende.** Som parametrar för att värdera sexuellt riskbeteende hos individer infekterade med nvCT respektive vildklamydia har vi analyserat antal uppgivna livstidspartner, ålder för sexdebut, andel med uppgivna anonyma partner under smittspårningstiden (ett år), alkoholvanor och andel med upprepade infektion. Populationen är densamma som i smittspårningen. Frågor om riskbeteende ställs inte av alla läkare på STD-mottagningen. Information om alkoholbruk förelåg hos hälften av patienterna och om övriga riskbeteenden hos 2/3 av patienterna.

**Antal uppgivna livstidspartner.** Ingen signifikant skillnad förelåg avseende antal uppgivna livstidspartner mellan personer infekterade med nvCT och personer infekterade med vildklamydia oberoende av kön. Mellan 20 och 40 livstidspartner uppgav 14/75 (19 procent) män och 9/49 (18 procent) kvinnor. Mer än 40 livstidspartner uppgav 8/75 (11 procent) män och ingen kvinna.

**Ålder för sexdebut.** Män infekterade med nvCT hade i medeltal debuterat sexuellt ett år tidigare (15,1 år) än män infekterade med vildklamydia (16,1 år) ( $P=0,07$ ). Ingen åldersskillnad för sexuell debut sågs mellan kvinnor infekterade med respektive variant (15,2 respektive 15,5 år).

**Anonyma partner.** Sex med minst en anonym partner det senaste året uppgav 8/39 (21 procent) av kvinnor infekterade med nvCT och 5/31 (16 procent) av kvinnor infekterade med

■ **Klamydia i Dalarna till och med kvartal 2, 2009**



Figur 2. Klamydia i Dalarna till och med andra kvartalet 2009.

vildklamydia. Motsvarande siffror för män var 19/59 (32 procent) respektive 24/67 (36 procent). Ingen signifikant skillnad mellan individer infekterade med respektive klamydiavariant förelåg. Siffrorna speglar ett utbrett sexuellt risktagande, som i detta begränsade material var vanligare hos män än hos kvinnor.

**Alkoholvanor.** Kraftig alkoholpåverkan mellan en gång i månaden och två gånger i veckan uppgavs av 16/34 (40 procent) infekterade med nvCT och av 35/75 (47 procent) infekterade med vildklamydia. Detta är ett vanligt riskbeteende, men någon signifikant skillnad mellan individer infekterade med respektive klamydiavariant förelåg inte. Av infekterade med såväl nvCT som vildklamydia angav 2/3 alkoholpåverkan vid det sannolika smittillfället. Alkoholpåverkan var alltså vanligt vid och sannolikt också orsaken till oskyddat sex – en viktig men svårpåverkad faktor att beakta vid primärpreventivt arbete.

**Upprepad klamydiainfektion.** Bland dem som diagnostiserades med klamydia på STD-mottagningen under perioden 28 november 2006 till och med 3 juli 2007 påvisades klamydia hos 20 (11 procent), 7 (11 procent) kvinnor och 13 (11 procent) män ytterligare en gång inom ett år. Initialt var 8 infekterade med nvCT och 12 med vildklamydia. Klamydiainfektion som kan ha upptäckts på annat laboratorium har inte inräknats.

### Komplikationer och förhållandet nvCT/vildklamydia

Vi kan inte se någon ökning i antalet bestående komplikationer genom missad eller försenad upptäckt av infektionen. Eftersom nvCT spridits under några få år och eftersom flertalet infekterade är unga är en ökning av komplikationer som tydligt ger sig tillkänna ännu inte att förvänta.

Prevalensen av nvCT har successivt minskat. Första kvartalet för åren 2007, 2008 och 2009 var den 10, 4 respektive 2

procent. Prevalensen av vildklamydia har under hela perioden varit ca 6 procent. Detta speglar åtminstone initialt en förskjutning mellan nvCT och vildklamydia efter att nvCT kunde påvisas och utsattes för tryck genom behandling och smittspårning (Figur 2).

### DISKUSSION

I detta material påvisades ingen skillnad i klinisk bild, behandlingseffekt eller smittsamhet mellan klamydiavarianterna. Åldern för sexdebut var ett år lägre hos män infekterade med nvCT än hos dem infekterade med vildklamydia. För övrigt sågs ingen skillnad i kartlagda riskbeteenden mellan personer smittade med respektive variant.

Epidemiologiskt sågs en kontinuerlig minskning av andelen nvCT från 67 procent i december 2006 till 24 procent i juni 2009. Eftersom vildklamydia inte genotypats har vi inte kunskap

om hur andra kloner förändrats under samma tid. En jämförelse med klamydiaprevalensen på 1990-talet visar att en plattå då förelåg vid ca 5 procent i Sverige. Detta motsvarar nuvarande »stabila« nivå för vildklamydia i Dalarna.

### Smittspårning och prevention

Det finns frågor som fortfarande är obesvarade. Har våra åtgärder inte varit tillräckligt effektiva för att nå en nödvändig långt lägre prevalens och därmed möjlighet att uppnå epidemiologisk kontroll av klamydialäget? Vad krävs ytterligare för att nå under denna svårtacklade nivå? Behöver och kan smittspårningen – som vid lägre prevalens blir allt viktigare – effektiviseras?

Studiens resultat aktualiserar ett sexuellt riskbeteende som understryker vikten av primärprevention. Socialstyrelsens handlingsplan för klamydiaprevention pekar på skolan som viktigaste aktör för detta [6]. Den kontinuerligt sjunkande prevalensen av nvCT väcker också frågan om nvCT har lägre livskraft. Längre observationstid och studier av flera kloners variation över tid krävs för att visa om så är fallet.

Tillräckliga sjukvårdsresurser, kunskap om hur beteenden kan påverkas samt ett systematiskt sex- och samlevnadsarbete i skolan är minimikrav för ett framgångsrikt arbete. Samverkan är nödvändig. Ingen part kan nå målet ensam [6, 7].

### Vad kan vi lära oss av det inträffade?

Epidemiologisk övervakning med registrering av antal tagna prov och påvisade infektioner med köns- och åldersfördelning är avgörande för att följa STI-utvecklingen. På STI-mottagningar kanske en förändring i andel specifika uretriter kan vara en signal att reagera på. I tolkningen av förändringar är det viktigt att ha kunskap om och vara öppen för olika tänkbara orsaker. Det spekulerades över om den aktuella nedgången i klamydiafrekvens kunde ha orsakats av ett minskat sexuellt risktagande. Några tydliga belegg för detta fanns dock inte. Denna studies uppgifter om alkoholintag, anonyma partner och upprepade klamydiainfektion speglar i stället det sexuella risktagande som unga människor utsätter sig för. Risken att smittas med klamydia är uppenbar. Risken för HIV-smitta måste också beaktas!

Mutationer som leder till resistensutveckling hos bakterier

»Socialstyrelsens handlingsplan för klamydiaprevention pekar på skolan som viktigaste aktör för detta.«

är ett känt hot mot effektiv antibiotikabehandling. Diagnostik av mikroorganismer med nukleinsyraamplifieringstest (NAAT), som nu i hög grad ersatt tidigare odling, har stora fördelar med bl a hög känslighet. Att en mutation på ett kritiskt ställe kan sätta NAAT-diagnostiken ur spel har denna klamydiamutation tydligt visat. Risken för falskt negativ diagnostik minskar om mer än en diagnostisk metod används och om mer än en gensekvens amplifieras vid NAAT.

## KONKLUSION

Patienter med nvCT kan beskrivas som en spontant uppkommen kontrollgrupp, som initialt kan ha utsatts för felaktig diagnostik, vilket därmed ledde till utebliven behandling och smittspårning. Den kaskadartade spridningen av nvCT (Fi-

gur 1) visar den förödande konsekvens som då snabbt inträffade. Omräknat till hela Sverige skulle den spridning av nvCT vi sett i Dalarna efter några år kunnat innebära en klamydianivå av enbart nvCT på ca 50 000 fall. Till detta ska adderas en uppskattad nivå av 30 000 fall av vildklamydia. Totalt 80 000 klamydiainficerade!

Sveriges strategi för klamydiaprovtagning har blivit både granskad och kritiserad utifrån vår höga provtagningsfrekvens och samtidigt ökade klamydiaincidens [8] Ovanstående verkliga och uppskattade siffror visar på ett övertydligt sätt konsekvenserna då åtgärderna helt uteblir.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Ripa T, Nilsson P. A Chlamydia trachomatis strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid. Sex Transm Dis. 2007;34:55-6.
2. Weström L. Chlamydia and its effect on reproduction. J Br Fer Soc. 1996;1(1):23-30.
3. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhoea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. Sex Transm Dis. 1996;23(5):384-91.
4. Risser W, Risser J. The incidence of pelvic inflammatory disease in untreated women infected with Chlamydia trachomatis: a structured review. Int J STD AIDS. 2007;18:727-31.
5. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with Mycoplasma genitalium than with Chlamydia trachomatis. Sex Trans Infect. 2004;80(4):289-93.
6. Socialstyrelsens nationella handlingsplan för klamydiaprevention – med fokus på ungdomar och unga vuxna 2009–2014. Socialstyrelsen 2009. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-180>
7. ECDC Guidance – Chlamydia control in Europe. Stockholm 30 jun 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=376](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=376)
8. Low N. Screening programmes for Chlamydia infection: when will we ever learn? BMJ. 2007;334(7596):725-8.

## Annonsera efter läkare?

En annons i Läkartidningen ger automatiskt en annons på vår jobbsajt Karriär&Arbete

Utmanande  
saklig

Läkartidningen