

## Probir *Chlamydia trachomatis* u muškaraca

O.Đaković Rode<sup>1</sup>, S.Židovec Lepej<sup>1</sup>, I.Božičević<sup>2</sup>, J.Begovac<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević",  
<sup>2</sup>Škola narodnog zdravlja "Dr. Andrija Štampar"

## *Chlamydia* is not a flower

■ "It sound pretty, but it's not.  
*Chlamydia* is the most common  
bacterial STI that infects young  
adults."

Alberta Health & Wellness

## *Chlamydia trachomatis* (Ct)

- Najčešći bakterijski uzročnik spolno prenosivih infekcija (SPI)
- Asimptomatska: 70-80% žena, 50% muškaraca
- Simptomi se javljaju 1-3 tjedna nakon infekcije
- Mjesto infekcije: uretra, cerviks, anus, oko
- Prijenos SPI: vaginalno / analno
- Liječenje: azitromicin 1 g jedna doza

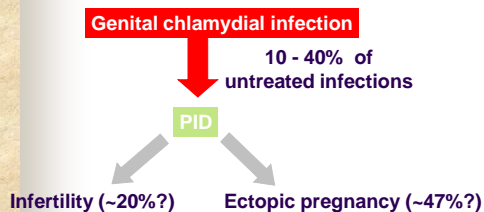
## Simptomi i znaci Ct u muškaraca

- Uretralni iscjedak
- Dizurija
- Uretritis
- Epididmo-orhitis
- Prostatitis
- Reaktivni artritis

## Simptomi i znaci Ct u žena

- Purulentni vaginalni iscedak
- Postkoitalno / intermenstrualno krvarenje
- Mukopurulentni cervicitis
- Upaljeni / žareći cerviks (koji može krvariti nakon kontakta)
- Uretritis
- PID
- Bol u maloj zdjelici
- Reaktivni artritis

Genitalna klamidijska infekcija → upalna bolest male zdjelice (PID) → posljedice



Simms I, Stephenson JM. Pelvic Inflammatory Disease Epidemiology: What do we know and what do we need to know? *Sex Transm Inf* 2000;76:80-87.

HPA Communicable Disease Surveillance Centre

## Novodijagnosticirane SPI u klinikama za genitourinarnu medicinu (GUM) u Engleskoj, Walesu i Sjevernoj Irskoj, 2002.

	2002	% change	
		2001-2002	1996-2002
Chlamydia	82,206	14%	141%
Genital warts	69,499	2%	17%
Gonorrhoea	24,958	9%	106%
Genital herpes	18,379	3%	15%
Syphilis	1,232	67%	910%

\* Health Protection Agency

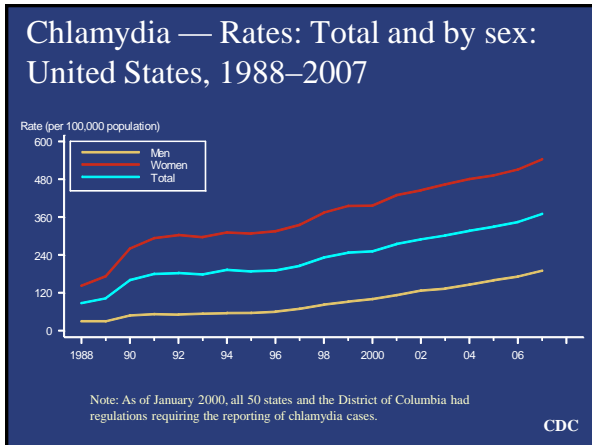
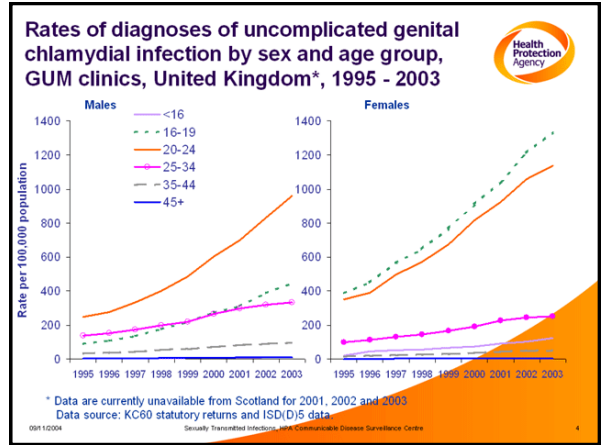
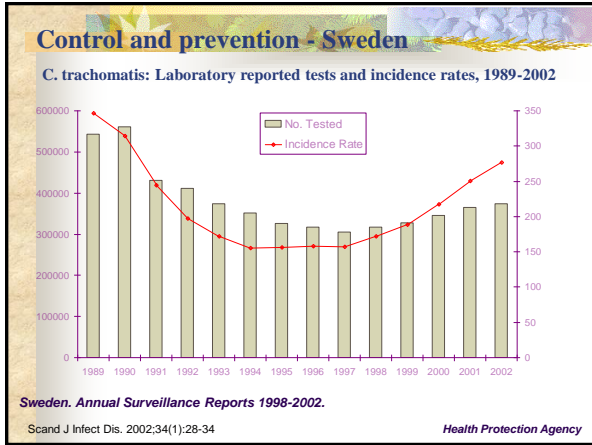
## Epidemiologija SPI

$$R_0 = \beta cD$$

• rezultat interakcije različitih čimbenika

- $\beta$  – mogućnost prijenosa (osobitosti mikroorganizma i domaćina)
  - Stanična predispozicija, imuni odgovor, osjetljivost domaćina, asimptomatska infekcija, prevalencija
- $c$  – ponašanje koje olakšava prijenos
  - Učestale izmjene partnera / spola partnera, broj partnera, ne korištenje zaštite
- $D$  – trajanje infektivnosti
  - Odgovor domaćina, variranje infektivnosti tijekom infekcije, vrijeme do započinjanja terapije

\* Health Protection Agency



- ### C.trachomatis u adolescentica – V.Hiršl-Hećej
- #### 1. hrvatski kongres o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama 2009.
- Klamidijske infekcije u žena u Hrvatskoj:
    - 1998. - 16.8% (Tomljenović)
    - 1990. - 18.0% (Barišić)
    - 2001. - 16.4% (Hiršl-Hećej)
    - 2003. - 4.9% (Hiršl-Hećej)
    - 2006. - 15-24 godina 3.6% (Hiršl-Hećej)
  - Ct Study Group (CTSG) 2003. - <25 god. 6.7%

## Preporuke CDC i USPSTF (US Preventive Services Task Forces) o probiru Ct 2006/07

- Prevencija širenja Ct i sekvela u žena
- **PRIMARNI CILJ:**
- Žene mlade od 26 godina
  - Dob ≤ 24 godina spolno aktivne
  - Dob > 25 godina, spolno aktivne + rizično ponašanje
  - Trudnice dob < 24 godina; > 25 godina + rizično ponašanje
- Nema preporuka za muškarce budući da su dokazi o korisnosti neadekvatni!

Ann Intern Med 2007; 147:128-134

## Preporuke CDC i USPSTF (US Preventive Services Task Forces) o probiru Ct 2006/07

- **SEKUNDARNI CILJ** = probir muškaraca
- Probir Ct u muškaraca se **ne** savjetuje iako je prevalencije u muškaraca i žena jednaka
  - → objašnjenje: “*direct benefits to men from screening and treatment are relatively small*”
- “Korist liječenja asimptomatskih muškaraca je mala budući da su sekvele rijetke, a terapija simptomatskih infekcija učinkovita”

Ann Intern Med 2007; 147:128-134

## Preporuke CDC i USPSTF (US Preventive Services Task Forces) o probiru Ct 2006/07

- Probir muškaraca = potencijalna korist za smanjenje incidencije u žena
- Nema dovoljno dokaza!

## Preporuke o ponavljanju probira Ct - studija RESPECT-2

- Prema studiji RESPECT-2 → nakon provedene terapije SPI → 25.8% žena i 14.7% muškaraca ponovo se inficira unutar godine dana (Ct, Ng, Tv)!
- Oko 66% infekcija je **asimptomatskih**
- Nije vjerojatno da će uspješno liječenje SPI eliminirati **rezervoar** infekcije
- Treba provoditi:
  - praćenje muškaraca i žena
  - poticati promjene životnog ponašanja u pacijenata s reinfekcijama

Peterman TA et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. Ann Intern Med 2006; 145:564-572

## DIJAGNOSTIKA C

- Kultivacija na staničnoj kulturi
- Detekcija antigena – elementarna tjelešca
  - direktna IFA, EIA, ELFA (VIDAS)
    - “rapid test” ICA
- Detekcija nukleinskih kiselina
  - izravnom hibridizacijom (NAH)
  - umnožavanjem nukleinskih kiselina – NAAT
    - PCR (polymerase chain reaction)
    - LCR (ligase chain reaction)
    - SDA (strand displacement amplification)
    - TMA (transcription mediated amplification)
- Serologija
  - individualni imuni odgovor; rijetko dijagnostička
  - za istraživanja - kao uvod u prospektivne studije

## UZORCI za izravnu dijagnostiku

- Endocervikalni bris
- Endouretralni bris
- Obrisak rektuma
  
- Samo za NAAT testove
  - Obrisak vagine
  - Prvi mlaz urina

## NAAT

- visoka specifičnost u asimptomatskih žena i muškaraca
- veća osjetljivost od kulture i detekcije antigena
  
- velika vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata u populaciji s niskom prevalencijom
  
- Testirati istovremeno urin i genitalni uzorak što povećava osjetljivost

## Osjetljivost i specifičnost testova za C.tr

[www.ucsf.edu/castd/std\\_publications.html](http://www.ucsf.edu/castd/std_publications.html)

METODA	OSJETLJIVOST %	SPECIFIČNOST %
<b>Stanična kultura</b>	30.0-86.0	100
<b>NAAC</b>		
<b>ENDOCERVIKS</b>		
PCR	85.0-100	99.0-100
SDA	92.8-100	98.2-99.3
TMA	82.5-100	99.4-100
<b>URIN</b>		
PCR	86.7-100	97.0-100
SDA	92.8-100	93.8-99.3
TMA	82.5-100	98.7-100
<b>Hibridizacija nukleinskih kiselina</b>	75.3-91.7	99.0-100

PCR (polymerase chain reaction); SDA (strand displacement amplification); TMA (transcription mediated amplification)

## SEROLOGIJA

- Za dijagnostiku
  - neonatalne infekcije (visoki IgM),
  - obrada steriliteta - okluzija tuba (visoki IgG),
  - LGV
- Visoka negativna prediktivna vrijednosti – sa sigurnošću isključuje Ct infekciju
- Niska pozitivna prediktivna vrijednost

## CILJ STUDIJE

- Odrediti prevalenciju Ct u 360 muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima (MSM) u Zagrebu
- Usporediti serološki odgovor u osoba s pozitivnim NAAT nalazom Ct

## UZORCI

- Studija RDS (respondent-driven sampling) MSM
- Bozicevic I, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among men who have sex with men in Zagreb, Croatia. AIDS Behav 2009;13(2):303-9.

## Metode 1

### - molekularna dijagnostika

- kvalitativni test lančane reakcije polimerazom
  - PCR; COBAS AMPLICOR CT/NG test, Roche, USA
- UZORCI: 360 urina i 358 obrisaka rektuma

## Metode 2

### - serologija

- tipno specifični test za određivanje IgM, IgG i IgA protutijela na Ct
- metoda mikroimunofluorescencije
  - MIF; Savyon Diagnostics, Izrael
- Serumi su obrađivani kvalitativno i kvantitativno
  - Granični titar za pozitivni rezultat
    - IgM 20
    - IgG 64
    - IgA 32

## Metode 2

### - serologija - uzorci

- 44/46 seruma pacijenata s dokazanom Ct
- 44 seruma MSM usporednih po dobi s PCR negativnim nalazom Ct

## *C.trachomatis* PCR nalaz u 360 MSM

<i>C.trachomatis</i> PCR uzorak (N)	<i>C.trachomatis</i> PCR pozitivno (%)
Urin (360)	8 (2.2)
Rektalni obrisak (358)	34 (9.5)
Urin i rektalni obrisak (358)	4 (1.1)
<b>UKUPNO urin i/ili rektalni obrisak</b>	<b>46 (12.8)</b>

## Protutijela za *C.trachomatis* u 44 MSM s pozitivnim PCR Ct

Protutijela za <i>C.trachomatis</i>	<i>C.trachomatis</i> PCR pozitivno N (%)
IgM + SREDNJI TITAR	24 (54.5) 40.0
IgG + SREDNJI TITAR	43 (97.7) 349.1
IgA + SREDNJI TITAR	10 (22.7) 23.3
<b>UKUPNO</b>	<b>44 (100.0)</b>

**Protutijela za *C.trachomatis*  
u 44 MSM s pozitivnim PCR *Ct*  
i u 44 MSM s negativnim PCR *Ct* nalazom**

Protutijela za <i>C.trachomatis</i>	<i>C.trachomatis</i> PCR pozitivno N (%)	<i>C.trachomatis</i> PCR negativno N (%)
IgM + SREDNJI TITAR	24 (54.5) 40.0	6 (13.6) 8.2
IgG + SREDNJI TITAR	43 (97.7) 349.1	17 (38.6) 53.8
IgA + SREDNJI TITAR	10 (22.7) 23.3	1 (2.3) 2.9
<b>UKUPNO</b>	<b>44 (100.0)</b>	<b>18 (40.9)</b>

**Serološki status za *Ct* prema rezultatima MIF**

MIF test	<i>C.trachomatis</i> PCR pozitivno N (%)	<i>C.trachomatis</i> PCR negativno N (%)
IgM negativno / IgG negativno / IgA negativno	0	26 (59.1)
IgM negativno / IgG pozitivno / IgA negativno	18 (40.9)	12 (27.3)
IgM pozitivno / IgG negativno / IgA negativno	1 (2.3)	1 (2.3)
IgM pozitivno / IgG pozitivno / IgA negativno	15 (34.1)	4 (9.1)
IgM pozitivno / IgG pozitivno / IgA pozitivno	7 (15.9)	1 (2.3)
IgM negativno / IgG pozitivno / IgA pozitivno	3 (6.8)	0

**Koinfekcije u MSM s pozitivnim serološkim odgovorom na *Ct***

Anti- <i>Ct</i> pozitivno	HIV	<i>N.gonorrhoeae</i>	Anti-HBs IgG	Anti- HBc	HAV	HCV	HSV- 2	<i>T.pallidum</i>
<i>Ct</i> PCR pozitivno	4	7	11 (Cijepljeni 7)	1	4	1	1	3
<i>Ct</i> PCR negativno	1	4	8 (Cijepljeni 4)	3	5	1	2	2

**ZAKLJUČAK**

- *Ct* najčešće uzrokuje pritajenu bolest
  - Naši ispitanici nisu imali kliničke simptome
- *Ct* se može preciznije dijagnosticirati kombiniranjem različitih uzoraka i metoda
- Reaktivna specifična protutijela upućuju na sistemsku bolest u muškaraca
- Serologija *Ct* mogla bi imati ulogu u utvrđivanju infekcije *Ct*
  - Značenje niskog titra protutijela evaluirati metodom PCR



## *Chlamydia is not a flower!*



### Outcomes Table:

**Screening 10,000 Asymptomatic Women for Chlamydial Infection**  
 Screening for Chlamydial Infection: A Focused Evidence Update for the U.S.  
 Preventive Services Task Force, 2007.

	Low	Moderate	Moderate-high	High
Prevalence	0.1%	1%	5%	10%
New cases	10	100	500	1000
Expected PID in untreated CT rate (1)	0.3	0.3	0.3	0.3
Expected cases of PID in untreated without screening	3	30	150	300
Screening - Urine nucleic acid amplification test	Sensitivity 90% / specificity 99%			
Screening results				
True positive	9	90	450	900
False negative	1	10	50	100
False positive	100	99	95	90
Total screening positive	109	189	545	990
Positive Predictive Value	8.25%	47.6%	82.3%	90.9%
Expected cases of PID with screening	0.39	4	19	39
Cases of PID avoided by screening	2.6	26	131	261
Number needed to screen to avoid 1 case PID	3846	384.6	76.3	38.3
Expected cases of infertility resulting from CT-related PID*	0.08	0.8	3.8	7.8
Cases of infertile avoided by screening	0.52	5.2	26.2	52.2
<b>Number needed to screen to avoid 1 case of infertility due to CT</b>	<b>19231</b>	<b>1923</b>	<b>382</b>	<b>192</b>