

THOMAS MEYER, HAMBURG

Chlamydien im Labor

Biologie und Diagnostik von *Chlamydia trachomatis*

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die sich nur in bestimmten Wirtszellen vermehren können.

*Im Infektionszyklus (Abb. 1) unterscheidet man eine extra- und intrazelluläre Phase. Extrazelluläre Elementarkörperchen (EK) binden mit Hilfe von Adhäsinen an Rezeptoren der Wirtszellen. Das sind bei *C. trachomatis* vor allem Epithelzellen der Urethra, der Zervix, des Rektums und der Konjunktiven, aber auch Zellen des Bindegewebes. Nach Aufnahme entwickeln sich aus den EK metabolisch aktive Retikularkörperchen (RK), die sich in einem Endosom durch Zweiteilung vermehren. Mehrere RK-haltige Endosomen können zu einem Einschlusskörperchen verschmelzen.*

Am Ende des Infektionszyklus kondensieren RK zu EK, die durch Exozytose oder Ruptur freigesetzt werden und weitere Zielzellen oder neue Wirtsorganismen infizieren können. Darüber hinaus können Chlamydien intrazellulär in Form morphologisch aberranter, nicht-replikativer Dauerformen persistieren, die z.B. durch niedrige Tryptophanspiegel, IFN γ oder Antibiotika induziert werden. Unter günstigeren Lebensbedin-

gungen können diese Dauerformen wieder in RK bzw. EK umgewandelt werden.¹

SEROVARE/GENOTYPEN

Die Spezies *Chlamydia trachomatis* wird in verschiedene Serovare bzw. Genotypen eingeteilt, die sich hinsichtlich des Organotropismus und der verursachten Erkrankungen unterscheiden. Die Einteilung basiert auf Unterschieden des Hauptmembranantigens (MOMP –

major outer membrane protein). Dabei entsprechen die mit Hilfe spezifischer Antikörper definierten Serovare weitgehend den anhand der DNA-Sequenzanalyse des MOMP-Gens bestimmten Genotypen.² Die Genotypen A, B, und C infizieren vorzugsweise das Schleimhautepithel der Augen. Die Infektion kann sich in der akuten Phase als Konjunktivitis manifestieren und bei chronischen Verläufen zum Trachom führen. Infektionen mit Trachom-assoziierten Genotypen kommen fast ausschließlich in Afrika vor und stellen dort eine der Hauptursachen der Erblindung dar.³ Die durch Sexualkontakte übertragenen Infektionen des Urogenitaltrakts, Rektums, Pharynx und der Konjunktiven werden hauptsächlich durch die Genotypen D-K verursacht. Genitale *C. trachomatis* Infektionen können auch perinatal übertragen werden und bei Neugeborenen eine Konjunktivitis und Infektionen der Atemwege inkl. Pneumonien verursachen.

Während Infektionen mit den Genotypen A-K in der Regel auf das Schleimhautepithel begrenzt sind, können die Genotypen L1, L2 und L3 das Epithel überqueren und invasive Infektionen verursachen, die als Lymphogranuloma venereum (LGV) bezeichnet werden. LGV-Fälle sind in Teilen Afrikas, Asiens, Südamerika und der Karibik endemisch.

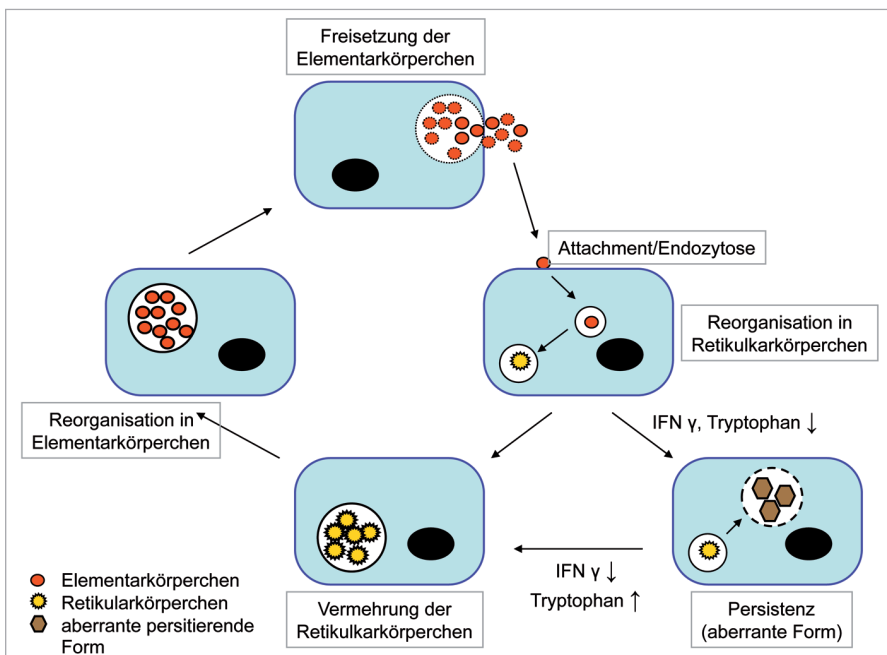


Abb. 1 Vermehrungszyklus der Chlamydien – Elementarkörperchen (EK) stellen die extrazelluläre Form der Chlamydien dar, die sich nach Infektion von Wirtszellen in Retikularkörperchen (RK), die intrazelluläre Form, umwandeln. RK sind metabolisch aktiv, vermehren sich durch Zweiteilung und redifferenzieren zu EK, die aus der Wirtszelle freigesetzt werden und benachbarte Zellen infizieren können. Unter bestimmten Bedingungen (niedrige Tryptophanspiegel, IFN γ , Antibiotika) können morphologisch aberrante, nicht-replikativer intrazellulär persistierende Formen gebildet werden, die sich bei Verbesserung der Wachstumsbedingungen wieder in RK bzw. EK umwandeln können.

Seit 2003 werden in Europa und Nordamerika vermehrt Fälle von LGV bei homosexuellen, meist HIV-positiven Männern beobachtet.⁴ Die einzelnen *C. trachomatis* Genotypen unterliegen keiner erhöhten Variabilität. Die intrazelluläre Lebensweise repräsentiert zudem eine Barriere für genetische Rekombinationen unter verschiedenen Stämmen. Die Ergebnisse kürzlich durchgeführter Genom-Sequenzierungen verschiedener *C. trachomatis* Isolate weisen aber dennoch auf eine ausgeprägte Rekombinationsaktivität bei *C. trachomatis* hin.⁵ Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Infektion von Wirtszellen mit mehr als einem *C. trachomatis* Stamm keine Seltenheit ist. Die Bedeutung genetischer Rekombinationen unter verschiedenen Stämmen liegt einerseits in der Entstehung neuer Varianten mit erhöhter Virulenz, wie unlängst für einen LGV Stamm beschrieben, der aus einer Rekombination von Genotyp D und L2 Stämmen hervorgegangen ist.⁶ Darüber hinaus ist das Auftreten genetischer Varianten durch Rekombination auch für diagnostische Verfahren von Bedeutung, insbesondere für Verfahren die auf der Detektion von Nukleinsäuren basieren.

DIAGNOSTIK

Die diagnostischen Verfahren zum Nachweis von *C. trachomatis* Infektionen beinhalten direkte Nachweisverfahren, wie Kultur, Antigentests (EIA, DFA, immunochromatographische Schnelltests), Nukleinsäurehybridisierungs- und Amplifikationstests, sowie indirekte Verfahren mit denen Antikörper gegen *C. trachomatis* nachgewiesen werden können.

DIREKTE NACHWEISVERFAHREN

Lokale *C. trachomatis* Infektionen werden üblicherweise durch den direkten Erregernachweis detektiert. Als Methode der Wahl gelten heutzutage Nukleinsäu-

re-Amplifikationstests (NATs), die die Kultur als Gold-Standard in der Chlamydien Diagnostik abgelöst haben.⁷⁻⁹ Die verschiedenen direkten Nachweisverfahren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zum Teil beträchtlich (Abb. 2). Die Anzucht der Chlamydien mittels Zellkultur und die anschließende Identifizierung intrazytoplasmatischer Einschlüsse mit markierten Antikörpern besitzt zwar eine sehr hohe Spezifität, aufgrund der Notwendigkeit vitaler Erreger ist die Sensitivität der Kultur aber begrenzt und liegt bestenfalls bei 60-80%.⁷ Die höchste Sensitivität haben NATs, mit denen prinzipiell einzelne Erreger nachgewiesen werden können, bei einer Spezifität, die nahezu der der Kultur entspricht (Abb. 2).

Verfahren zum Nachweis von *C. trachomatis* Antigenen, werden aufgrund unzureichender Sensitivität und Spezifität nicht mehr empfohlen.^{7,10} Antigen EIAs basieren auf der Verwendung von Antikörpern gegen LPS, die aufgrund von Kreuzreaktionen mit dem LPS apathogener Chlamydien und gram-negativer Bakterien falsch positive Ergebnisse verursachen können.^{7,10} Der Nachweis von Chlamydien-Antigen mit Fluoresceinmarkierten monoklonalen Antikörpern (DFA-Test) hat zwar eine höhere Empfindlichkeit, ist aber für die Routine-Diagnostik ungeeignet, da die mikroskopische Untersuchung für größere Probenmengen ungeeignet ist und erfahrendes Personal voraussetzt.⁷

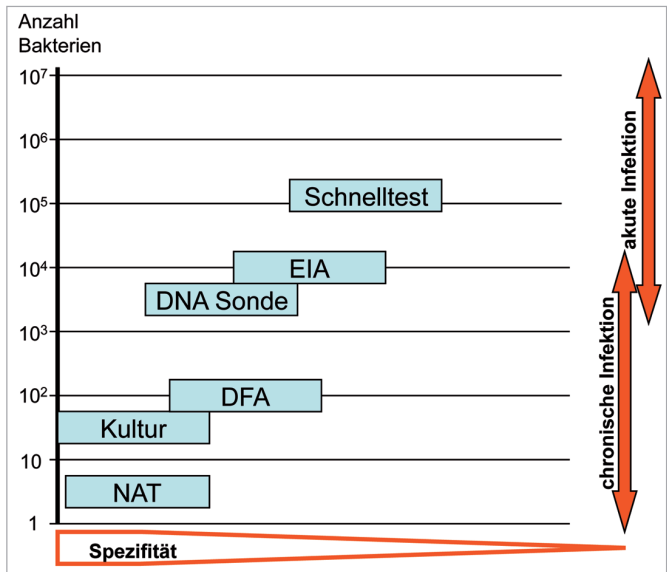


Abb. 2 Analytische Sensitivität und Spezifität der *C. trachomatis* Nachweisverfahren

SCHNELLTEST

Eine Reihe von Chlamydien-Schnelltests beruht ebenfalls auf dem Nachweis von LPS-Antigenen, wobei die Detektion meistens durch Immunchromatographie oder optische Interferenz erfolgt. Die einfache Handhabung ohne hohen apparativen Aufwand ermöglicht den Einsatz unabhängig von einem zentralen Labor. Ergebnisse liegen innerhalb von 15-30 Minuten vor, so dass positiv getestete Personen umgehend behandelt werden können und eine Wiedervorstellung nicht erforderlich ist. Diese Tests sind in der Regel aber nicht evaluiert und haben eine im Vergleich zu Kultur und NAT deutliche niedrigere Sensitivität und Spezifität.¹¹⁻¹³ Die systematische Evaluierung von Chlamydien Schnelltests im Rahmen des britischen HTA-Programms ergab, dass Schnelltests weder im Screening asymptomatischer Personen noch bei klinischen Verdachtsfällen für die Chlamydien-Diagnostik geeignet sind.¹¹

NUKLEINSÄUREAMPLIFIKATIONSTESTS

C. trachomatis spezifische Nukleinsäuren können durch Hybridisierungs- oder

Amplifikationstechniken nachgewiesen werden. Hybridisierungsassays besitzen wie die NATs eine hohe Spezifität, sind diesen aber hinsichtlich der diagnostischen Sensitivität unterlegen.^{14,15} und werden heute kaum noch eingesetzt. Die für den *C. trachomatis* Nachweis verwendeten NATs basieren größtenteils auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Einzelne kommerzielle Assays verwenden auch das Prinzip der "strand displacement amplification" (SDA) oder "transcription-mediated amplification" (TMA). Mehrere kommerzielle Tests ermöglichen gleichzeitig auch den Nachweis von Gonokokken, zum Teil in automatisierten Hochdurchsatzsystemen mit denen über 500 Proben pro Tag gemessen werden können. Seit kurzem ist auch ein molekularer Schnelltest verfügbar, mit dem die Untersuchung einzelner Proben auf Chlamydien und Gonokokken in weniger als 90 Minuten möglich ist. Der Test basiert auf einer real-time PCR in einem geschlossenen System, in dem nach Applikation der Probe in eine Kartusche alle Schritte (Probenextraktion, Amplifikation und Detektion) automatisiert ablaufen.¹⁶ Dieser PCR-basierte Schnelltest unterscheidet sich von Antigen-basierten Schnelltests in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und ist den Standard NATs hinsichtlich Sensitivität und Spezifität nicht unterlegen.¹⁷ In vielen Studien, in denen *C. trachomatis* NATs miteinander verglichen wurden, findet sich eine hohe Übereinstimmung der Testergebnisse.¹⁸⁻²¹ Diskrepante Ergebnisse können aufgrund der unterschiedlichen analytischen Sensitivität der NATs in Proben mit niedriger Erregerkonzentration auftreten.²² Weitere Faktoren, die die Nachweisrate beeinflussen können, sind Sequenzvariationen, das Untersuchungsmaterial und die Extraktionsmethode.²³⁻²⁵ Die im Jahr 2006 in Schweden entdeckte

C. trachomatis Variante (E/SW2) enthält eine 377b-Deletion im kryptischen Plasmid, die die Zielregion einiger kommerzieller NATs betraf und von diesen Tests daher nicht erfasst wurde.²⁴ Inzwischen sind diese Tests verbessert worden und verwenden eine andere oder zusätzliche Sequenz als Zielregion, so dass der Nachweis der schwedischen Variante sichergestellt ist.²⁶ Der Nachweis einer zweiten Zielregion in sog. Dual Target Assays hat den Vorteil in Zukunft möglicherweise neu auftretende Varianten zu erfassen, in denen eine der Zielregionen infolge von Deletionen oder Rekombinationen nicht mehr amplifiziert wird.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Grundsätzlich können NAT-Analysen in allen relevanten klinischen Untersuchungsmaterialien durchgeführt werden. Diese beinhalten vor allem Abstrichproben (urethral, zervikal, vulvo-vaginal, anorektal, konjunktival), Urin, Sperma oder Gewebe. Kommerzielle NATs sind für Erststrahlurin, Urethral- und Zervikalabstriche, in einigen Fällen auch für Vaginalabstriche zugelassen. Im Rahmen von Screening-Untersuchungen bei asymptomatischen Personen hat die Analyse nicht-invasiv gewonnener Materialien eine große Bedeutung. Bei Männern sind Chlamydien durch NATs in Erststrahlurin und urethralen Abstrichproben mit ähnlicher Sensitivität nachweisbar, sodass Urinproben als Material der ersten Wahl gelten.^{7,10,27} Dabei ist es von großer Bedeutung die erste Portion (ca. 20 ml sog. Erststrahlurin) zu verwenden, da die Chlamydien-Konzentration mit zunehmender Urinmenge stark abnimmt.²⁸ Bei Frauen findet sich dagegen eine vergleichsweise höhere Konzentration in Abstrichproben.²⁹ In einer Untersuchung parallel gewonnener Abstriche (vaginal und zervikal) und Urinproben asymptomatischer Frauen

war die Nachweisrate mittels NAT bei selbst-entnommenen Vaginalabstrichen am höchsten.³⁰ Wie Untersuchungen bei Patienten mit *Mycoplasma genitalium* Infektion zeigen, kann die Sensitivität durch die Kombination von Zervikal- und Vaginalabstrich noch gesteigert werden.³¹

Zur Abklärung extragenitaler *C. trachomatis* Infektionen (Konjunktivitis, anorektale oder pharyngeale Infektionen, inkl. LGV) ist die Untersuchung entsprechender Abstrich- oder Gewebeproben notwendig. Kommerzielle NATs sind dafür zwar nicht zugelassen, mehrere Studien zeigen aber, dass *C. trachomatis* in diesen Materialien durch NATs mit höherer Sensitivität nachgewiesen werden kann als durch Kultur oder Antigentests³²⁻³⁵, so dass NATs auch bei diesen Fragestellungen zu bevorzugen sind. Die Bestätigung eines LGV erfordert zudem die Identifizierung des Genotyps L1, L2 oder L3, z.B. durch Genotyp-spezifische PCRs, RFLP- oder Sequenzanalyse geeigneter MOMP Genregionen.^{4,36,37}

MÜSSEN POSITIVE NAT ERGEBNISSE BESTÄTIGT WERDEN?

Die Notwendigkeit positive NAT-Ergebnisse mit einem zweiten Test zu bestätigen, ist umstritten. Die Empfehlung des CDC zur Durchführung von Bestätigungstests erfolgte um unnötige antibiotische Therapien und psychosoziale Folgen zu minimieren. Aufgrund der hohen Sensitivität der heute verwendeten NATs können aber bei niedriger Erregerkonzentration durchaus unterschiedliche Ergebnisse auftreten, da zufallsbedingt in einzelnen Aliquots die Konzentration unter der Nachweisgrenze liegen kann. Ein nicht bestätigtes positives NAT Ergebnis muss daher nicht unbedingt falsch positiv sein, sondern kann auch ein falsch negatives Ergebnis des Bestätigungstests darstellen.³⁸

CHLAMYDIEN-SEROLOGIE

Die Untersuchung auf Chlamydien-Antikörper ist bei lokalen oberflächlichen Infektionen des unteren Genitaltrakts ungeeignet, da die Antikörper Antwort in der Regel erst nach mehreren Wochen nachweisbar wird. Zudem ist mit vielen Antikörpertests eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Chlamydien-Spezies nicht möglich. Serologische Verfahren können aber zur diagnostischen Abklärung chronisch-invasiver Infektionen (PID, LGV, reaktive Arthritis) herangezogen werden. In diesen Fällen, in denen die Erreger das Epithel überquert haben, liegt in der Regel eine ausgeprägte Immunantwort vor und die Erreger sind in Abstrichproben oftmals nicht mehr nachweisbar. Als Testverfahren werden heutzutage überwiegend EIAs und Immunoblots eingesetzt.^{39,40} Der Mikroimmunfluoreszenztest (MIFT) galt lange Zeit als Referenzmethode der Chlamydien-Antikörperbestimmung ist aber relativ zeit- und arbeitsaufwändig und hat den Nachteil, dass das Ablesen der Fluoreszenzsignale einer subjektiven Bewertung unterliegt.⁴⁰ Eine Verbesserung der Chlamydien-Serologie wird durch die Verwendung kürzlich identifizierter immunogener Spezies-spezifischer Proteine erwartet.³⁹ Bestimmte Antikörperkonstellationen könnten möglicherweise auch als Marker für das Auftreten chronisch-invasiver Infektionen eingesetzt werden.

RESUME

- NATs sind die Methoden der Wahl für den direkten Nachweis von *C. trachomatis*
- Die Abklärung urogenitaler Infektionen erfolgt bei Männern am besten durch die Untersuchung von Erststrahlurin, bei Frauen sind Abstrichproben (kombinierter Vaginal- und Zervikalabstrich) am besten geeignet
- Bei positiven Befunden ist eine antibiotische Therapie indiziert, die auch alle

Sexualpartner einschließen sollte

- Eine Therapieverlaufskontrolle ist in der Regel nicht erforderlich. Sie kommt ggf. bei Infektionen in Schwangerschaft, persistierender Symptomatik oder fraglicher Compliance in Betracht und sollte frühestens 6 Wochen nach Therapiebeginn mit NATs durchgeführt werden

Thomas Meyer
 Institut für Medizinische Mikrobiologie,
 Virologie und Hygiene
 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)
 Martinistraße 52 · 20246 Hamburg
 E-mail: th.meyer@uke.de

- Brunham RC, Rey-Ladino J (2005) Immunology of chlamydia infection: implications for a chlamydia trachomatis vaccine. *Nature Rev Immunol* 5:149-161
- Bandea CI, Kubota K, Brown TM et al. (2001) Typing of *Chlamydia trachomatis* strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene (*omp1*). *Sex. Transm. Infect.* 77:419-422
- Wright HR, Turner A, Taylor HR (2008) Trachoma. *Lancet* 371:1945-1954
- White JA (2009) Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 22:57-66
- Harris SR, Clarke IN, Seth-Smith HMB (2012) Whole genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. *Nature Genetics* 44:413-420.
- Samboona N, Wan R, Ojcius DM et al. (2011) Hypervirulent *Chlamydia trachomatis* clinical strain is a recombinant between lymphogranuloma venereum (L2) and D lineages.
- British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) (2006) UK national guideline for the management of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* (www.bashh.org/guidelines)
- Centers for Disease Control and Prevention (2010) Chlamydial infections 2010 STD treatment guidelines (www.cdc.gov/std/treatment/2010/chlamydial-infections.htm)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2009) Management of genital *Chlamydia trachomatis* infection. A national clinical guideline (www.sign.ac.uk)
- Gaydos CA, Quinn TC (2005) Urine nucleic acid amplification tests for the diagnosis of sexually transmitted infections in clinical practice. *Curr Opin Infect Dis* 18:55-66
- Hislop J, Quayyum Z, Flett G et al. (2010) Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rapid point-of-care tests for the detection of genital chlamydia infection in women and men. *Health Technol Assess* 14(29)
- Michel CE, Saison FG, Joshi H et al. (2009) Pitfalls of internet-accessible diagnostic tests: inadequate performance of a CE-marked *Chlamydia* test for home use. *Sex Transm Infect* 85:187-189
- van Dommelen L, van Tiel FH, Ouburg S et al. (2010) Alarmingly poor performance in *Chlamydia trachomatis* point-of-care testing. *Sex Transm Infect* 86:355-359
- Black CM (1997) Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 10:160-184
- Schachter J, Hook III EW, McCormack WM et al. (1999) Ability of the Digene Hybrid capture II test to identify *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 37:3668-3671
- Tabrizi SN, Unemo M, Golparian D et al. 2013. Analytical evaluation of GeneXpert CT/NG, the first genetic point-of-care assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 51:1945-1947
- Gaydos CA, van der Pol B, Jett-Gohenn M et al. 2013. Performance of the Cepheid CT/NG Xpert rapid test for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 51:1666-1672
- Cook RL, Hutchinson SL, Ostergaard L et al. (2005) systematic review: non-invasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 142:914-925
- Marshall R, Chernesky M, Jang D et al. (2007) Characteristics of the m2000 automated sample preparation and multiplex real-time PCR system for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 45:747-651
- Gaydos CA, Theodore M, Dalesio N et al. (2004) Comparison of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens. *J Clin Microbiol* 42:3041-3045
- Cheng A, Qian Q, Kirby JE (2011) Evaluation of the Abbott RealTime CT/NG assay in comparison to the Roche Cobas AmplicorCT/NG assay. *J Clin Microbiol* 49: 1294-1300
- Chernesky MA, Jang DA, Luinstra K et al. (2006) High analytical sensitivity and low rates of inhibition may contribute to detection of *Chlamydia trachomatis* in significantly more women by the APTIMA Combo 2 assay. *J Clin Microbiol* 44:400-405
- Chernesky MA, Jang DE (2006) APTIMA transcription-mediated amplification assays for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Mol Diagn* 6:519-525
- Ripa T, Nilsson PA (2007) A *Chlamydia trachomatis* strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid causing false negative nucleic acid amplification tests. *Sex Transm Dis* 34.255-256
- Skidmore S, Horner P, Herring A et al. (2006) Vulvovaginal swab or first-catch urine specimen to detect *Chlamydia trachomatis* in women in a community setting? *J Clin Microbiol* 44:4389-4394
- Möller JK, Pedersen LN, Persson K (2010) Comparison of the Abbott RealTime CT new formulation assay with two other commercial assays for detection of wild-type and new variant strains of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 48:440-443
- Van der Pol B, Ferrero D, Buck-Barrington L et al (2001) Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET system for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. *J Clin Microbiol* 39:1008-1016
- Wisniewski CA, White JA, Michel CE et al. (2008) Optimal method of collection of first-void urine for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in men. *J Clin Microbiol*. 46:1466-1469.
- Michel CE, Sonnex C, Carne CA et al. (2007) *Chlamydia trachomatis* load at matched anatomic sites: implications for screening strategies. *J Clin Microbiol* 45:1395-1402.
- Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA et al. (2003) Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infections with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 41:3784-3789
- Lillis RA, Nsuami MJ, Myers L, Martin DH (2011) Utility of urine, vaginal, cervical and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women. *J Clin Microbiol* 49:1900-1902
- Schachter J, Moncada J, Liska S et al. (2008) Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum of men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 35:637-642
- Ota KV, Tamari IE, Smieja M et al. (2009) Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD ProbeTec ET system, the Gen-Probe Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Transm Infect* 85:182-186
- Hammerschlag MR, Robin PM, Gelling M et al. (1997) Use of polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 16:293-297
- Yang JL, Hong KC, Schachter J et al. (2009) Detection of *Chlamydia trachomatis* ocular infection in trachoma-endemic communities by rRNA amplification. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 50:90-94
- Meyer T, Arndt R, von Krosigk A, Plettenberg A (2005). Repeated detection of lymphogranuloma venereum caused by *Chlamydia trachomatis* L2 in homosexual men in Hamburg. *Sex Transm Infect* 81:91-92
- Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS et al. (2005) Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis* 11:1311-1312
- Schachter J, Chow JM, Howard H et al. (2006). Detection of *Chlamydia trachomatis* by nucleic acid amplification testing: our evaluation suggests that CDC-recommended approaches for confirmatory testing are ill-advised. *J Clin Microbiol* 44:2512-2517
- Forsbach Birk V, Simnacher U, Pfrepper KI et al. (2009) Identification and evaluation of a combination of chlamydial antigens to support diagnosis of severe and invasive *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Infect* 16:1237-1244
- Morre SA, Munk C, Persson K et al. (2002) Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies. *J Clin Microbiol* 40:584-587