

Chlamydia Trachomatis: En overvurderet størrelse?



Af:

Kasper Kjæhr og

Rasmus Buchholt Hald

Introduktion:

I 2011 er der i Danmark testet 341.178 personer for Chlamydia trachomatis. (CT) Hovedparten af disse foretaget i almen praksis(1). Af disse var 26.617 positive, hvilket svarer til 7.8 % (1). Undersøgelser har bekræftet mistanken om at kvinder, positive for C. trachomatis, er i større risiko for at udvikle Pelvic inflammatorory disease (PID) sammenlignet med kvinder, der ikke er positive for C. trachomatis infektion. (2,3). PID anses for at være årsag til at nogle kvinder senere udvikler infertilitet og ektopisk graviditet.

Dansk selskab for obstetrik og gynækologi (4) anbefaler at yngre kvinder testes for C. trachomatis infektion forud for invasive indgreb(4). I praksis er der formentlig yderligere en del ikke-yngre kvinder, der testes for C. trachomatis infektion forud for invasivt indgreb, for "en sikkerheds skyld". Vores fornemmelse er, at der i almen praksis ikke er en ensartet retningslinje på dette område, og at det nyeste viden på området ikke er blevet implementeret i klinisk praksis.

Formålet med denne litteratur gennemgang er at undersøge om gældende retningslinjer, for opsporing af Chlamydia Trachomatis, er up to date i forhold til litteraturen på området. At estimere risikoen for PID til asymptomatisk Chlamydia Trachomats infektion. Desuden undersøge om man skal teste kvinder forud for anlæggelse af intra-uterine device (IUD).

Metode:

Vi søgte Pubmed, hvor vi brugte Mesh ordene Chamydia Trachomatis og PID, Chamydia Trachomatis og IUD og til sidst Chlamydia Trachomatis og age groups. Efterfølgende søgte vi på ordene chlamydia trachomatis og Popi efter råd fra vejleder, for at få nyeste litteratur, på området, med. Vi anvendte samme søgninger på www.google.dk. På www.google.dk søgte vi endvidere på epinyt 2012 og chlamydia trachomatis samt på www.dsog.dk og med ordene "sensitivitet" og "chlamydia". Vi søgte www.uptodate.com hvor vi brugte søgeordet "chlamydia".

Her udover søgte vi på www.praksis.dk, www.Dsam.dk, www.sst.dk samt www.laegehaandbogen.dk, med henblik på vejledninger.

Efter gennemlæsning, udvalgte vi artikler, som vi mente var dækkende for ovenstående problemstilling, samt Dansk selskab for obstetrik og gynækologs vejledning for Seksuelt overførte infektioner samt chlamydia trachomatis, epinyt 2012 fra Statens seruminstitut.

Resultater:

Vores litteratursøgning har givet et sæt retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen og Dansk selskab for obstetrik og gynækologi.

I, "Klamydiainfektioner, vejledning for diagnose og behandling i almen praksis 2005"(5) fra Sundhedstyrelsen anbefales

Indikationer.

- Altid test ved kendt Klamydiaeksposition.
- Ved symptomer der giver mistanke om klamydiainfektion – især hos kvinder < 26 år.
- Ved anden påvist seksuel overførbart infektion, uanset alder.
- Overvejes hos personer med særlig risiko, fx ved usikker sex eller hyppige partnerskift.
- Altid test hos kvinder < 26 år, som skal have foretaget transcervicale indgreb
- Da, hyppigheden af klamydia er så lav hos personer > 30 år, bør disse ikke testes medmindre en af de ovenstående indikationer er til stede. (5)

DSOG anbefaler, at test for Chlamydia Trachomatis ved symptomer, består af en cervix podning samt først ladt urin. Yderligere at ”yngre kvinder” bør testes forud for invasive indgreb, uden at forholde sig til, hvem ”yngre kvinder” er.

	Rekommandationsgrad
Patienter med symptomer bør testes for klamydia med cervixpodning og først ladt urin og behandles ved positiv test	C
Kvinder, hvis partner har positiv klamydiatest, bør behandles med antibiotika	C
Yngre kvinder bør testes for klamydia forud for invasive indgreb	C

(4)

Det bemærkes at DSOGs anbefalinger har rekommandationsgrad C (evidensniveau 4), hvilket bygger på opgørelser og kasuistikker.

I det følgende vil vi kort gennemgå artiklerne fundet ved litteratursøgningen. Vi har inkluderet 4 artikler, ud over epinyt 2012, der forsøger at angive prævalensen af Chlamydia Trachomatis infektion. Disse er J.K.Møller et al., Skjeldestad et al., Hiltunen et al. og Morre et al.

Vi har inkluderet 3 artikler, der beskriver alvorligheden, samt komplikationsraten, nemlig Risser og Risser, Morre et al. og POPI-studiet. Og endelig 2 artikler, hvoraf det ene er et review, nemlig Mohlajee et al. og en original artikel, Skjeldestad et al., der forsøger at undersøge komplikationsrisikoen / komplikationsraten hos kvinder med CT infektion, der får anlagt IUD.

Epinyt 2012, bygger på tal fra 2011.

Tabel 1. Antal analyser og antal laboratoriepåviste klamydiatilfælde, 2002-2011. Procent positive i (%)

År	Analyser	Tilfælde	(%)
2002	275.447	16.203	(5,9)
2003	268.008	18.406	(6,9)
2004	296.979	21.624	(7,3)
2005	316.119	23.854	(7,5)
2006	324.660	24.866	(7,7)
2007	317.776	25.795	(8,1)
2008	338.150	29.116	(8,6)
2009	349.469	29.825	(8,6)
2010	333.609	27.932	(8,4)
2011	341.178	26.617	(7,8)

Tabel 2. Aldersspecifik forekomst af klamydia for 26.574 tilfælde med oplyst alder og køn, 2011

Alder, år	Mænd		Kvinder	
	Antal	Pr. 10 ⁵	Antal	Pr. 10 ⁵
<1	26	80	24	77
1-4	0	0	3	2
5-9	0	0	0	0
10-14	16	9	113	68
15-19	2.012	1.100	5.992	3.451
20-24	4.161	2.419	6.389	3.861
25-29	1.929	1.232	2.208	1.425
30-34	882	514	928	543
35-39	482	247	485	250
40-44	282	138	199	100
45-49	168	81	101	50
50+	109	11	65	6
I alt	10.067	365	16.508	589

(1)

Den positive prædiktive værdi, på baggrund af overstående tabel.

Sensitivitet: 83,3 % Specificitet: 99,5 % (5)

15 – 19 årige 85,6 %

20 – 24 årige 87 %

25 – 29 årige 70,6 %

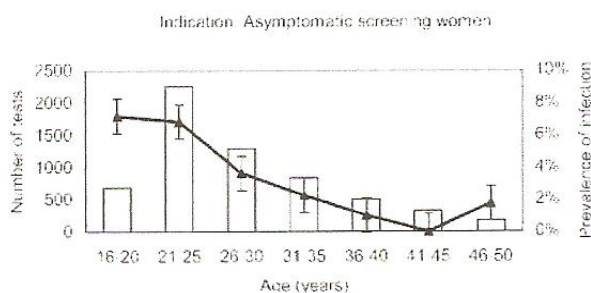
30 – 34 årige 47,5 %

34 – 39 årige 29,5 %

Disse tal er på baggrund af kvinder, der af den ene eller anden grund har søgt læge mhp test, hvilket formentlig overestimerer prævalensen, og dermed også den positive prædiktive værdi.

I undersøgelse foretaget af **J.K.Møller et al(6)**., hvis formål var at undersøge årsagerne til CT testning i forhold til alder, køn og prævalens i Århus.

I en population på 11.423, kvinder 10.351, mænd 1072, fundet hos alment praktiserende læger i Århus, gennem 1,5 år. Efter hver podning blev udfyldt et afkrydsningsskema med spørgsmål om køn, alder, årsag til testning. Mulighederne for afkrydsning var: rutine, symptomer, udsættelse for smitte eller inden transcervicale indgreb. Årsag til testning var kun udfyldt i 28,6 %. For at kompensere for dette, udvalgte man derfor 200 tilfældige test, som man kontaktede mhp indikation for testning. Denne gruppe mente man ikke adskilte sig væsentligt fra den gruppe, man havde oplysninger om, på trods af enkelte forskelle i gruppernes sammensætning.



(6)

Hos de 16-20 årige fandt man den højeste prævalens på 7,2 % (CI: 5,4 % - 9,3 %) Prævalensen i aldersgruppen >30 år var 1,4 % (CI: 0,9 % - 2,0 %) (6)

Hvis man isoleret kigger på test foretaget inden transcervicale indgreb, fandt man, at 16-20 årige havde en prævalens på 5,5 % (CI: 1,8-12,4) sammenlignet med de 31-35 årige der havde en prævalens på 0,8 % (CI: 0,2-2,3) (6) Typen af transcervicalt indgreb er ikke angivet, men vil formentlig være meget forskellig i de to grupper, altså overvejende kirurgisk abort hos de yngre, mens det hos kvinder > 30 år formentlig er en større andel af anlæggelse af IUD.

Som ses i ovenstående figur, finder Møller et al. en klar sammenhæng mellem alder og faldende prævalens af Chlamydia Trachomatis, ved asymptomatisk undersøgelse. Med baggrund i dette er ikke fornuftigt at teste kvinder, hvis de er asymptomatiske og over 30 år. Hvis vi kigger på antallet af test udført på asymptomatiske kvinder over 30 år, blev ca. 25 % af alle test foretaget på denne gruppe, svarende til ca. 70.000 test årligt. Her var sygdomsprævalensen 1,4 % (0,9 % - 2,0 %). Ved prævalenser mellem 0,5 % - 1,5 % er den positive prædiktive værdi på omkring 50 %, hvilket ikke kan forsvares pga. de sigende sociale konsekvenser af en positive test.

I norsk studie af **Skjeldestad et al** (7), hvor formålet var at undersøge prævalensen af CT infektion hos kvinder, der ønskede IUD samt årsager til for tidlig fjernelse af spiralen.

Test for CT inden anlæggelse af IUD er ikke rutine i Norge, med mindre kvinden er <24 år eller særlig risiko adfærd er til stede. Ved graviditet testes kvinder i Norge for CT. Det anbefales yderligere at unge kvinder <24 år testes hver 12 mdr.

Dette, et kohordestudie med 3 mdr. ´s follow-up, hvor 30 praktiserende læger i 13 klinikker omkring Trondheim i Norge, rekrutterede 957 kvinder der tidl. havde født og var ml. 18-45 år. De henvendte sig på eget initiativ mhp. spiral som antikonception. Ved positivt svar på CT test blev der givet antibiotisk behandling 10-15 dage efter anlæggelsen af IUD.

Resultater: 5 positive CT tests, Prævalens: 0,5 % $957/5 = 0,5 \%$

0 tilfælde af PID rapporteret efter 3 mdr. ´s follow-up.

Prævalensen for CT hos kvinder < 24 år: 2 %

25-34 år 0,2 %

> 35 år 0,8 % (7)

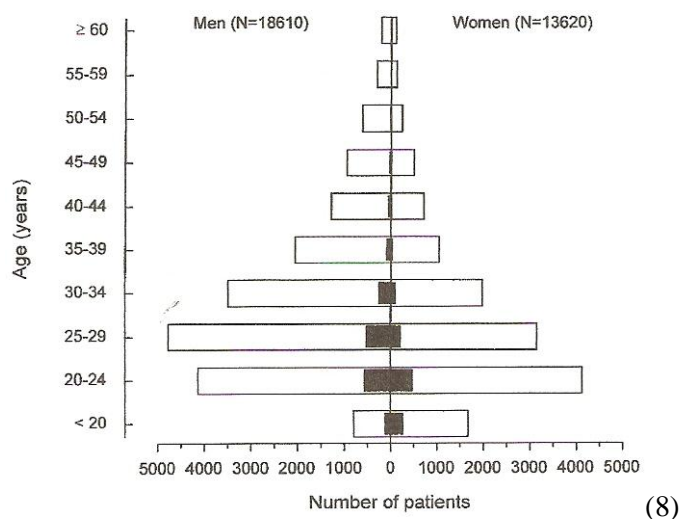
Svaghederne ved studiet er dets meget begrænsede størrelse, dets få cases, samt at det er lavet på en stærkt selekteret gruppe. Man kunne godt tænke at den sande prævalens, i Norge, var højere en 0,5 %, pga. kohordens selektion.

Skjeldestad et al. anbefaler ikke test for CT forud for spiralanlæggelse hos kvinder ældre end 24 år, samt hos kvinder der ikke har haft risikoadfærd uanset alder. Denne anbefaling da prævalensen i denne gruppe er meget lav. Der blev ikke observeret tilfælde af PID, hos de kvinder, der ved anlæggelse af IUD havde en positiv CT test.

I Finland lavede **Hiltunen et al**(8), i 1995-1997 et observationelt tværsnitsstudie, der havde til formål at finde prævalensen af CT i Finland. I alt blev 35.916 personer testet ved at de henvendte sig til STD

(sexual transmitted disease) klinikker eller hos praktiserende læger. 3686 personer blev testet positive for CT. Her fandt man en prævalens af CT, i STD klinikkerne, på 8,4 %. 5,3 % hos de praktiserende læger. Det bemærkes, at finske kvinder med IUD er i øget risiko for CT infektion. Dette formentlig på baggrund af den medfølgende nedsatte brug af barrieremetode som antikonception. Hvis man kigger på prævalensen, set i sammenhæng med kvindens alder, finder Hiltunen et al. en prævalens som vist nedenfor

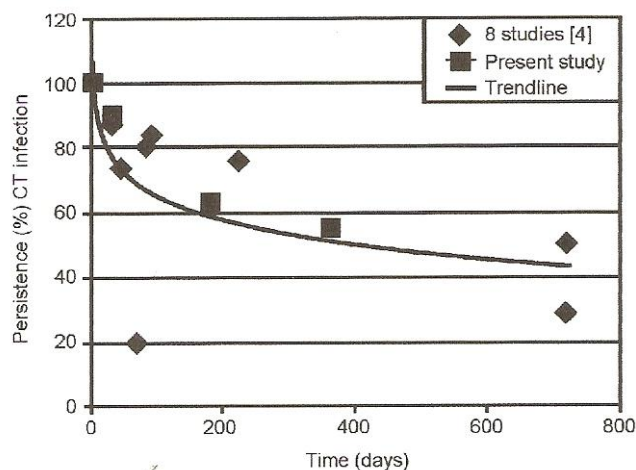
15-19 årige kvinder	15,9 %
20-24 årige kvinder	11,1 %
25-29 årige kvinder	6,3 %
>30 årige kvinder	jf. figuren nedenfor er der stort set ingen pos. test.(8)



Studiets svagheder er, at prævalenserne stammer fra STD klinikkerne, hvilket formentlig vil overestimere prævalensen af CT betydeligt, da dette vil være en kraftigt selekteret gruppe, der søger disse klinikker.

Morre et al(9). Et kohorte baseret case-control studie fra 1995-1997 der forsøgte at redegøre for det naturlige forløb af CT, hos asymptomatiske kvinder, samt at finde clearance- og komplikationsraten ud fra selvrapportering. De fandt 744 kvinder i alderen 18-44 år, hvoraf 30 var positive for CT. De udvalgte 186 tilfældige kvinder fra CT-negativ gruppen, som kontrolgruppe. Case- og kontrolgruppen var i store træk sammenlignelige. Follow-up perioden løb over 12 mdr., hvor kvinderne skulle aflevere en urinprøve efter henholdsvis 1 mdr., 6 mdr. og 12 mdr. Prøverne blev først testet ved studiets afslutning, for at undgå etiske dilemmaer. Ved studiets afslutning blev alle kvinder, der gennem studiet havde afleveret en positiv prøve, tilbudt antibiotika behandling.

Prævalens af CT	Samlet prævalens ved 1. test. 4,0 %
	18-25 årige kvinder 5,3 %
	26-30 årige kvinder 3,4 %
	31-40 årige kvinder 0 %



(9)

Efter 12. mdr.'s follow-up fandt Morre et al. en spontan clearance på 44,7 % hos de kvinder, der initialt blev testet positive for CT. Hos de kvinder, der initialt var positive for CT infektion, var der ingen der udviklede symptomer på PID og ingen der modtog antibiotika, der havde virkning på CT.

For at komme komplikationsraten, til CT nærmere, lavede **Risser og Risser**(3) i 2006, et review med det formål at finde incidensen af PID hos kvinder med ubehandlet CT infektion. Efter grundig litteratursøgning inkluderede de 6 studier. De fandt at incidensen af PID hos kvinder med ubehandlet CT ligger mellem 0 % - 30 % (3). De 6 inkluderede studier, alle var meget små, og med stor variation i den kliniske diagnose PID. Derfor konkluderes det, at der på dette område er behov for yderligere og større studier til at belyse dette mere præcist.

Dette studie var allerede påbegyndt i form af **POPI studiet**(2), et randomiseret case-kontrol studie, med 12 mdr.'s follow-up. I POPI studiet rekrutterede man i perioden 2004 – 2006, 2529 seksuelt aktive kvinder i alderen 16 – 27 år. Studiet havde til formål at finde ud af, om screening og behandling af CT mindsker risikoen for PID. De fandt en prævalens af CT infektion på 5,4 % i screenings gruppen. 5,9 % i kontrolgruppen. Screening gruppens prøver blev testet, og kvinder i denne gruppe, der var positive for CT infektion, blev behandlet. Prøverne indsamlet fra kontrolgruppen blev nedfrosset, og testet efter follow-up periodens 12. mdr. Dette for at undgå at blive fanget i det etiske dilemma, det vil være at lade kvinder med kendt CT infektion, gå ubehandlet.

De fandt en Incidens af PID på 1,3 % i screeningsgruppen og 1,9 % i kontrolgruppen. Dette giver en RR 0,65 (CI: 0,34 - 1,22). Hovedparten af de kvinder, der udviklede PID, var CT negative ved baseline. Det skal dog bemærkes at flere af disse kvinder, var blevet CT positive ved PID diagnosetidspunktet. Og at 70 % af de kvinder der udviklede PID angav, at de havde haft 2 eller flere seksual partnere indenfor follow-up perioden. Af de kvinder der ved baseline var positive for CT, udviklede 7 kvinder fra kontrolgruppen PID, hvilket svarer til en incidens på 9,5 %, sammenlignet med kun 1 fra screeningsgruppen, hvilket svarer til en incidens på 1,6 %. Dette gav en RR på 0,17 (CI: 0,03 – 1,01).(2)

Number needed to screen (NNS) 147, for at undgå 1 tilfælde af PID. Og number needed to treat (NNT) på 13 for at undgå 1 tilfælde af PID.

I studiet vises det, at man kan nedsætte risikoen for PID ved at screene for, og evt. behandle CT infektion, én gang om året. De fleste kvinder, der udviklede PID var dog CT negative ved baseline, hvilket tyder på mellemliggende inficering.

I POPI studiet lykkedes det at vise en lavere risiko for PID i screenings-gruppen, dette dog ikke med statistisk signifikans. Det skyldes formentlig en blanding af flere faktorer. Bl.a. grundet en lav risiko for PID på <3 %, og at man kun kunne tilskrive 16/26 tilfælde af PID, til CT. Yderligere blev en stor andel chlamydia testet og behandlet udenfor studiet. Hos kvinder i kontrolgruppen, der ved base-line var positive for CT, blev 43 % individuelt testet og behandlet. Dette sammenholdt med kun 24 % hos kvinderne i screeningsgruppen. Dette vil mindske forskellen mellem screening- og kontrolgruppen. PID er en vanskelig diagnose at stille, hvilket bevirker dårlig sensitivitet samt specificitet for diagnostikken af PID.

Mohllajee et al(10): Har lavet en review artikel, der inkluderer 8 studier. 6 af disse med CT. Formålet med denne artikel var at vurdere en evt. øget risiko for PID ved spiralanlæggelse hos kvinder, der har STD sammenlignet med kvinder, der ikke har STD. Altså vurdere sammenhængen mellem CT og PID hos kvinder der må anses for at være i meget høj risiko for dette.

De fandt en absolut risiko på 0 % - 5 % for PID hos de kvinder, der ved anlæggelse havde STD og 0 % - 2 % hos de kvinder, der ikke havde STD på tidspunktet for anlæggelse af IUD. De fandt en øget RR for PID hos kvinder, der får anlagt IUD, hvis de havde CT. Denne var mellem 1,63-46,35. Det største studie i dette review, Sinei et al, finder en RR på 2,69 CI(1,11-6,53)

Problemet ved dette review er, at det bygger på meget små studier, der har haft forskellige design og formål, hvorfor det ikke står særligt stærkt. Det virker sandsynligt at den sande RR ligger mellem 1,11 og 6,53 som Sinei et al. kommer frem til.

Diskussion:

De gældende rekommandationer fra DSOG og SST er aktuelt, at kvinder testes for CT infektion: ved symptomer, ved anden påvist seksuelt overført sygdom, ved eksponering, ved risikoadfærd samt inden transcervicale indgreb hos kvinder der er < 26 år. Det er vores klare fornemmelse, at der er en holdning i almen praksis, at ”better safe than sorry”, hvilket i denne sammenhæng betyder en overtestning af kvinder. Tidligere har man haft en mere eradikations-minded tilgang til testning for CT, i et forsøg på at nedsætte sygdomsbyrden i populationen, hvilket har medført, at man har anbefalet en årlig screening af yngre kvinder i vores nabolande. Vi formoder at noget af denne tankegang stadig ”hænger fast” i almen praksis, hvilket afspejler sig i måden, man tester kvinder. Som vist af Møller et al. blev 25 % af alle tests for CT udført på asymptomatiske kvinder > 30 år, hvilket er overtestning af denne gruppe med ca. 70.000 test årligt. Dette svarer til en udgift på små 35 mio. kroner årligt.

Epinyt 2012 viser tydeligt at prævalensen af CT er højest i aldersgruppen mellem 15 – 24 år med herefter faldende tendens særligt efter 30 års alderen.

Morre et al. viser i en Hollandsk population en clearance på 45 % hos kvinder med asymptomatisk CT infektion. Der blev yderligere rapporteret 0 tilfælde af PID gennem de 12 mdr's follow up periode. Dette kunne indikere, at alvorligheden af CT infektion aktuelt er overvurderet, og at screening af asymptomatiske kvinder ikke er vejen frem.

Fra POPI-studiet ved vi, at de fleste tilfælde af PID forekom hos kvinder var CT negative ved baseline, og at man kun kunne konstatere CT infektion hos 50 % på diagnose tidspunktet. De konkluderer derfor, at man i højere grad bør teste i forbindelse med risikoadfærd, end ved årlig screening. De fandt at NNS var 147, for at undgå ét enkelt tilfælde af PID, samt at NNT var 13, for at undgå ét tilfælde af PID i aldersgruppen 16 – 27 år. Så selv hos de 16 – 27 årige, som må anses for at være en højprævalensgruppe, skal man teste 147, for at forebygge ét tilfælde af PID. Dette svarer ca. til én uges arbejde for en almen praktiserende læge, hvorfor man i større udstrækning skal koncentrere indsatsen mod unge med risikoadfærd eller ved symptomer.

I Danmark anbefales, at kvinder < 26 år testes forud for transcervicale procedurer, så som anlæggelse af IUD. Mohllajee et al. konkluderer at der er en øget risiko for udvikling af PID, ved anlæggelse af IUD, hvis kvinden har CT. Gruppe der typisk anvender IUD som prævention er en gruppe, der gennemsnitlig vil have højere alder, i højere udstrækning vil være i fast parforhold og generelt have mindre risiko for CT end gennemsnittet. Disse antagelser, for populationen, vil mindske risikoen for PID i Danmark sammenlignet med Mohllajees undersøgelse.

De sociale omkostninger ved en positiv CT test kan være og er formentlig betydeligt større, hvis du er > 30 år, da du formentlig har stiftet familie og er i fast parforhold. En positiv prædiktiv værdi på 48 %, er i vores øjne ikke tilstrækkelig til at anbefale testning, med mindre kvinden har symptomer.

Det skal dog nævnes, at gruppen der anvender IUD i Danmark aktuelt ændrer sig i retning af også at inkludere unge og yngre kvinder, der i stigende grad ikke har født, eller ikke er i fast parforhold, med dertil hørende øget risikoadfærd, hvilket man bør have in mente.

Konklusion:

Vi mener derfor, at gældende retningslinjer fra DSOG og SST er brugbare og underbygget i litteraturen. Mht. kvinder > 30 år, har vi fundet en prævalens på ca. 0,5 % – 1,4 %. Vi ved fra Morre et al. at ca. 50 % clearer deres CT infektion selv inden for 12 mdr. og fra POPI-studiet at kun 1,9 % udvikler PID. Når man så kigger på den positive prædiktive værdi i denne aldersgruppe, som er 48 %, mener vi ikke, at man kan retfærdiggøre/ anbefale CT test på denne gruppe, hvis de er asymptomatiske ej heller forud for transcervicale indgreb. Asymptomatisk screening bør i højere udstrækning afløses af testning ved symptomer og ved risikoadfærd, og at alvorligheden af CT infektion har været overvurderet, som risikofaktor til PID.

Referenceliste

1. Statens Serum Institut: Klamydia 2011, EPI-nyt 2012; 35
2. Pippa Oakeshott et al: Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI trial, BMJ 2010;340:c1642
3. W L Risser and J M H Risser: The incidence of pelvic inflammatory disease in untreated women infected with Chlamydia trachomatis: a structured review, International Journal of STD & AIDS 2007; 18: 727-731
4. DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik Og Gynækologi) referenceprogram: Infektioner 2011, Seksuelt overførbare infektioner: Chlamydia trachomatis
5. Sundhedsstyrelsen 2005: Klamydiainfektioner: Vejledning for diagnose og behandling i Almen Praksis.
6. J. K. Møller et al: Reasons for Chlamydia trachomatis testing and the associated age-specific prevalences, Scand J Clin Lab Invest 2003; 63: 339-346
7. F. E. Skjeldestad et al: IUD Users in Norway Are at Low Risk for Genital C. Trachomatis Infection, Contraception 1996; 54: 209-212
8. Eija Hiltunen-Back et al: A Nationwide Sentinel Clinic Survey of Chlamydia Trachomatis Infection in Finland; Sexually Transmitted Diseases may 2001 Vol 28, No. 5
9. Servaas A Morre et al: The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up, International Journal of STD and AIDS 2002; 13 (suppl. 2): 12-18
10. Anshu P. Mohllajee et al: Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review, Contraception 73 (2006) 145-153

