

Fører Klamydia til infertilitet hos kvinder? **- Hvis ja, hvor stor er risikoen?**

Forskningstræningsopgave d. 1/2/2017
-Af Hannah Hamilton Dutoit og Anne Kodahl
Hold 32
-Vejleder: Berit Andersen



Baggrund	3
Metode	3
Resultater	5
L. A. Wallace et al.....	5
Pippa Oakeshott et al.....	5
Catherine L. Haggerty et al.....	7
Martin D. Keltz et al.....	8
Bethan Davies et al	9
Diskussion	10
Klamydias naturhistorie er svær at gennemskue	11
PID som intermediært mål for infertilitet	11
Serologisk måling af klamydia antistoffer som mål for infertilitet.....	11
Nuværende anbefalinger i Danmark	12
Forslag til fremtidig forskning.....	12
Konklusion og perspektivering	12
Referencer	14
Bilag	15

Baggrund

Klamydia er den hyppigste bakterielle kønssygdom i Europa. (1) Infektionen forårsages af den obligat intracellulære bakterie *Chlamydia trachomatis*. Da den primært inficerer cylinder epitel, forårsager den blandt andet infektioner i endocervix, urethra og rectum. (2)

Der blev diagnosticeret 32.761 tilfælde af genital klamydiainfektion i Danmark i 2015. Dette svarer til en årlig incidens på 579 pr 100.000. (3)

Hovedparten af infektionerne er asymptomatiske hos 50 % mænd og op imod 75 % hos kvinder. Man kan derfor antage, at der er langt flere infektioner, end tallene ovenfor viser. Den hyppigste forekomst af klamydia er hos kvinder i alderen 15-30 år. (2)

Klamydiainfektionens naturlige forløb, hvis den ikke behandles, er kun delvist kendt. Man antager, at de fleste helbredes spontant efter 1-2 år, og at mindre end 10 % af de ubehandlede tilfælde udvikler sig til salpingitis. (2)

Salpingitis kan, hvis ubehandlet, ødelægge fimbriae i tubae og dermed øge risikoen for ektrauterin graviditet eller sterilitet. (2) Derudover kan infektionen forårsage aflukning af tubae samt danne adhærencer i abdomen, som ligeledes øger risikoen for infertilitet. (4) Vi har fået vores oplysninger fra lægehåndbogen, da det er det opslagsværk, vi hyppigst benytter os af i almen praksis.

Ældre studier har vist en sammenhæng mellem klamydia og komplikationer som salpingitis, ektrauterin graviditet og infertilitet. Nyere oversigter stiller spørgsmålstegn ved, om komplikationsraten ved klamydiainfektion er så stor som først antaget. (5)

Netop sammenhængen mellem klamydia og infertilitet og omfanget af risikoen er meget vigtig af fastslå, da det er mange kvinders frygt ikke at være i stand til at få børn. En positiv klamydiadiagnose hos en kvinde i den fertile alder kan derfor være forbundet med en frygt for barnløshed, der muligvis er overdrevet eller ubegrundet.

Som fagpersoner, der til daglig arbejder i almen praksis, føler vi os ikke klædt på til at rådgive kvinderne i denne situation. I Danmark foregår hovedparten af klamydiapodningerne, og dermed også svaret og rådgivningen, i almen praksis.

I dette litteraturstudie vil vi undersøge sammenhængen mellem klamydia og infertilitet og se, om det er muligt at kvantificere den øgede risiko for infertilitet, der kan være.

Metode

Dette er et litteraturstudie. For at finde de relevante artikler er der søgt på Pubmed af de to forfattere. Den ene forfatter brugte MeSH ordene "female infertility" AND "*chlamydia trachomatis*" d. 14/11-2016 og fik 420 artikler, de ældste 210 artikler blev sorteret fra. Den anden forfatter brugte MeSH ordene "*chlamydia* infections/complications" AND "female + infertility" AND "female/etiologi" og fik 181 artikler.

Derefter blev artiklernes relevans valgt ud fra overskrift og abstract. De relevante artikler blev lagt i en samlet mappe.

Vi inkluderede og ekskluderede i første runde på baggrund af abstracts og titel og sammenlignede med hinanden, så samme artikel ikke blev inkluderet to gange. Alle ikke dansk- eller engelsksprogede artikler blev ekskluderet.

Den ene forfatter fandt 16 artikler på denne baggrund og den anden 15 artikler.

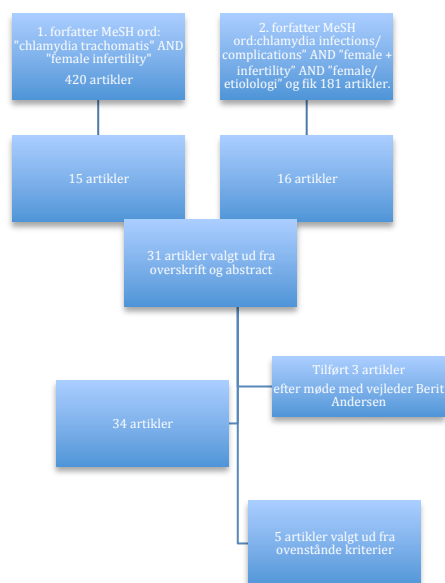
I anden runde var inklusionskriterierne: Artiklerne skulle omhandle kvinder i fødedygtig alder (def: 15-45 år), og outcome skulle være infertilitet eller graviditet.

Eksklusionskriterier: Vi ekskluderede artikler, der omhandlede co-infektion med andre agens, hvor der ikke var beskrevet klamydiainfektion alene, eller hvor der ikke er klamydiainfektion. Studiepopulationen skulle desuden være direkte sammenlignelig med den danske befolkning, hvorfor bl.a. artikler omhandlende kvinder i Afrika blev ekskluderet.

Der foreligger mange flere relevante artikler, som vi kunne have taget i betragtning til denne opgave, men studiets størrelse forhindrer os i at medtage et større antal artikler.

Efter et møde med vores vejleder blev yderligere 3 artikler inkluderet. Mulig årsag til, at de 3 artikler ikke kom med i vores søgning er, at artiklerne fokuserer på pelvic inflammatory disease (PID) som mål for infertilitet, hvor vi udelukkende har fokuseret på infertilitet i vores søgning. De blev inkluderet, da de blev vurderet at være højst relevante for vores studie.

I alt valgte vi på denne baggrund 5 artikler. Ud fra en læringsmæssig baggrund blev det to reviews, et serologistudie (klinisk), et studie omhandlende klamydias naturhistorie (klinisk), samt et databasestudie.



Tabel 1

Resultater

I det følgende afsnit gennemgår vi de fem valgte artikler. Vi lægger hovedvægten på vores forskningsspørgsmål.

L. A. Wallace et al.

What is the excess risk of infertility in women after genital chlamydia infection? A systematic review of the evidence

2008

Formål

Denne artikel havde nogenlunde samme formål som vores egen opgave, nemlig at undersøge/kvantificere den øgede risiko for infertilitet efter klamydiainfektion hos kvinder.

Metode og studiedesign

Forfatterne lavede et review, hvor de gennemgik 12 forskellige databaser og fandt 3.349 artikler, men endte med kun at inkludere én artikel, der opfyldte deres kriterier. Blandt andet fordi de ikke godtog PID som mål for infertilitet.

Resultater og konklusion

Den ene artikel (katz et al) konkluderer, at der ikke er øget risiko for infertilitet efter klamydiainfektion. Men artiklen har nogle begrænsninger.

Wallace konkluderer, at der ikke er nok undersøgelser/bevis for at kunne udtale sig om den øgede risiko for infertilitet efter klamydiainfektion. Han konkluderer endvidere, at der bør laves mere forskning på området. Han fremhæver dog nogle artikler, der ikke opfyldte hans inklusionskriterier, men som pegede i retning af, at den meget forøgede risiko, man tidligere har regnet med, ikke er så stor.

Kritik af studiet

Forfatterne har foretaget en grundig udvidet søgning, dog kun af engelsksproget litteratur. De har udelukkende fokuseret på infertilitet, og mange artikler er derfor ekskluderet på baggrund af, at de har brugt PID som intermediært mål for infertilitet. Det eneste, man egentlig kan konkludere på det ovenstående, er, at der mangler forskning på området.

Pippa Oakeshott et al.

Randomised controlled trial of screening for chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial

2010

POPI trial er et banebrydende studie, der giver et lille indblik i klamydiainfektionens naturhistorie.

Formål

Formålet med studiet var at se, om screening for klamydia og behandling af de positive fund hos seksuelt aktive unge kvinder kunne nedsætte risikoen for PID i løbet af 12 mdr. Derudover undersøgte forfatterne incidensen af PID hos kvinder med en ubehandlet klamydiainfektion.

Metode og studiedesign

Randomiseret kontrolleret studie.

Populationen var kvinder i London 27 år og yngre, seksuelt aktive.

Eksklusionskriterierne var: virgo, testet for klamydia inden for de sidste 3 måneder, gravide.

Kvinderne blev rekrutteret i London på barer, fælles arealer (common rooms) og auditorier på uddannelsessteder. De skulle give skriftlig samtykkeerklæring og svare på en kort række spørgsmål omkring deres seksuelle helbred. De fik en pødepind og lavede selv vaginalpodning på nærmeste toilet. I alt var der 2.529 kvinder med i studiet, og de blev randomiseret i 2 grupper. I den ene gruppe (gr1) blev prøverne analyseret med det samme. I den anden gruppe (gr2) blev prøverne frosset ned i 12 måneder, før de blev analyseret.

Resultater og konklusion

Oakeshott fandt, at den prospektive risiko for PID var 9,5% for klamydiapositive, ubehandlede kvinder.

Mens den var 1,6 % hos kvinder med behandlet klamydiainfektion og 1,3 % for klamydianegative kvinder

Over 90% af de kvinder i gr2, der havde en positiv klamydiapodning ved baseline, udviklede ikke PID. Dette viser, at det kun er en lille del af de asymptomatiske og ubehandlede klamydiainfektioner, der rent faktisk udvikler sig til PID.

Langt de fleste tilfælde af PID (30/38 - 79%) forekom hos kvinder, der var klamydianegative ved baseline. Ud af de i alt 38 kvinder, der fik konstateret PID, kender man klamydiastatus på 26 kvinder på diagnosetidspunktet. 16 kvinder var positive og 10 af disse var også positive ved baseline.

Dette peger i retning af, at man kan forhindre nogle tilfælde af PID ved screening for klamydia, men at det nok er langt færre end tidligere antaget ved én enkelt screening.

Kritik af studiet

Dette er et rigtig godt studie om klamydias naturhistorie med en meget høj follow-up rate på 94%. Det er lykkedes forfatteren at bypasse det etiske aspekt, og lignende studie vil næppe

blive gentaget. Forfatteren havde formentlig forventet større forskel i outcome. Hvis studiet skulle have haft større tyngde, skulle man have inkluderet flere kvinder for dermed at opnå signifikante resultater, hvilket der ikke er på det foreliggende.

Studiets primære outcome er PID eller ikke-PID. Hvordan diagnosen stilles, er afhængig af den enkelte læges vurdering og erfaring, hvilket kan føre til både over- og underdiagnostisering. Det var kun muligt af få adgang til 17 % af journalerne fra de kvinder med potentiel PID, så en del af deres data beror på kvindernes eget udsagn og gør dermed diagnosen usikker.

Catherine L. Haggerty et al.

Risk of Sequelae after *Chlamydia trachomatis* Genital Infection in women

2010

Formål

Formålet med denne artikel var at svare på to "key questions"

1. Hvad er risikoen for sequelae over tid / hvad er langtidseffekten af en ubehandlet *Chlamydia trachomatis* infektion?
2. Er risikoen for sequelae øget ved gentagne klamydiainfektioner?

Metode og studiedesign

Dette er en reviewartikel, der kritisk gennemgår litteraturen og evidensen for at finde frem til risikoen og timingen af sequelae i det kvindelige urogenitale system i forbindelse med ubehandlede klamydiainfektioner samt ved gentagne infektioner.

Spørgsmålene opstod med baggrund i den stadig stigende incidens af Klamydiainfektioner, til trods for der i mange lande er indført screeningsprogrammer.

En komité bestående af tre medlemmer lavede den systematiske gennemgang. Søgning af litteratur fra 1950 til 2008. Der blev søgt på MEDLINE database med diverse nøgleord og blev fundet total 3308 citationer. Citationerne blev begrænset til studier omhandlende mennesker og ikke-gravide kvinder. I alt 24 artikler blev inkluderet.

6 af de 24 artikler omhandlede risikoen for underlivsinfektion efter ubehandlet klamydia, 12 af dem undersøgte de gynækologiske eller reproduktive sequelae på længere sigt efter en underlivsinfektion. Underlivsinfektion var her enten opstået pga. klamydia eller anden genese. 2 artikler undersøgte risikoen for underlivsinfektion efter mindst 1 diagnosticeret og behandlet klamydia, og 6 artikler omhandlede risikoen for reproduktive sequelae efter gentagne infektioner.

Resultat og konklusion

Ud fra deres 24 artikler fandt forfatterne ingen prospektive studier, som direkte vurderer risikoen for infertilitet efter ubehandlet klamydia. Sygdommens udvikling/progression er ukendt.

Lange "follow-up" studier viser, at kvinder med gentagne klamydiainfektioner har flere tilfælde af underlivsinfektioner i de følgende år end kvinder uden infektion. Dog kan det ikke konkluderes, om dette skyldes højrisikoadfærd og dermed risiko for andre seksuelt overførte infektioner, eller om det er en direkte konsekvens af deres klamydiainfektion.

Flere studier har vist, at den kumulative risiko for underlivsinfektion og reproduktive sequelae på længere sigt er øget, dog viser disse studier ikke, om risikoen er højere for hver klamydiainfektion, man pådrager sig.

Konklusionen er derfor, at der på trods af evidens for sammenhæng mellem tubasygdom og *Chlamydia trachomatis* fortsat er en stor usikkerhed omkring progressionen af underlivsinfektioner og reproduktive sequelae blandt kvinder med klamydiainfektion. Det kræver flere studier, som vurderer udviklingen af symptomatiske underlivsinfektioner, bedre redskaber til at diagnosticere underlivsinfektioner samt studier, som omhandler naturhistorien ved gentagne klamydiainfektioner for bedre at kunne forstå de langsigtede risici ved en *Chlamydia trachomatis* infektion.

Kritik af studiet

Det er et stort studie med mange artikler, hvor forfatterne har søgt helt tilbage til 1950. Studiet forsøger at give et overblik over litteraturen på området. Der er søgt bredt, og forfatterne forsøger simultant at svare på multiple spørgsmål, hvilket på én gang højner kompleksiteten og nedsætter læsevenligheden i artiklen. Det er positivt, at forfatterne inddrager så meget, men det gør desværre stoffet mindre tilgængeligt. Forfatterne ender endvidere med at konkludere, at de ikke kan svare på deres forskningsspørgsmål pga. manglende evidens.

Martin D. Keltz et al.

Positive *Chlamydia trachomatis* Serologi Results in Women Seeking Care for Infertility Is a Negative Prognosticator for Intrauterine Pregnancy

2013

Formål

Artiklen har det formål at finde ud af om forhøjet *Chlamydia trachomatis* IgG titer kan forudsige en nedsat chance for, at opnå graviditet uden IVF, og dernæst har den forhøjede titer en betydning for IVF outcome?

Metode og studiedesign

Prospektivt observationsstudie. De inkluderede 1279 kvinder, der opsøgte infertilitetscenter som screenede dem for *Chlamydia trachomatis* IgG antistoffer vha. en blodprøve. Dvs. alle inkluderede havde som udgangspunkt problemer med at blive gravide.

Resultater og konklusion

Keltz finder, at de kvinder, der har positive klamydiatiter, har signifikant mere skade på deres tubae påvist ved hysterosalpingografi og laparaskopi, samt at de har signifikant lavere non-IVF graviditetsrate ift. de kvinder, der har negativ klamydiatiter. Dog har de samme graviditetsrate ved IVF behandling.

Kritik af studiet

Den helt klare ulempe ved dette studie er, at kvinderne ikke som udgangspunkt er sammenlignelige med baggrundsbefolkningen, da de bliver rekrutteret efter, der er påvist problemer med at blive gravide. De har derfor pr definition et fertilitets problem. Et andet kritikpunkt er, at der er forhold omkring målingen af IgG titer man ikke har kendskab til endnu. Der kan være krydsreaktioner der gør at man får en positiv titer, uden at man har haft en klamydiainfektion. Studier har vist, at visse former for klamydiaantistof tests (CAT) kan være positive, selvom agens er non-klamydiel. Ved studiet af S. Johnsen et al er der påvist en sammenhæng mellem positiv CAT og rejsevaccinationer. (6) Derfor bør man udvise forsigtighed, før man konkluderer, at positiv CAT er lig med tidligere klamydiainfektion og dermed tubae infertilitet.

Bethan Davies et al

Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark

2016

Formål

Ved hjælp af et nationalt kohorte studie, forbedre estimatet af risikoen for PID, ektopisk graviditet og tubae infertilitet efter klamydiainfektion.

Metode og studiedesign

Retrospektivt kohorte studie i Danmark. Dette er et kæmpe studie med i alt 516720 kvinder i alderen 15-44 år. Data er taget fra the Danish Chlamydia Study Master Dataset og indeholder alle indbyggere i Danmark, der har fået foretaget en positiv klamydiapodning fra januar 1992-november 2011. De sammenlignes med klamydianegative kvinder eller aldrig testede kvinder.

Resultater og konklusion

Risiko for komplikationer (PID, ektopisk graviditet og infertilitet) efter positiv klamydiapodning (og formodet behandlet) er over 30 % større sammenlignet med kvinder med negative klamydiatest.

Dog har dette ikke den helt store betydning da man hos klamydiapositive kvinder fandt en lav absolut risiko for PID (3,1%), ektopisk graviditet (2,2%), tubainfertilitet (0,6%). Denne risiko var kun en anelse større end hos klamydianegative kvinder. Hvorimod de kvinder der aldrig var blevet testet, viste en noget lavere risiko.

Ved gentagne klamydiainfektioner fandt man øget risiko for PID, men ikke ektopisk graviditet eller infertilitet.

På baggrund af dette konkluderes det, at man kan se en øget komplikationsrate efter positiv klamydiatest, men at den absolutte risiko er lille. Så man skal forebygge både første og gentagne infektioner. Bedst er det aldrig at være blevet testet, hvilket peger i retning af, at de kvinder, der bliver testet, måske har anden årsag til øget risiko ift. Dem, der aldrig bliver testet. Og at det ikke nødvendigvis kun er klamydia, der giver den øgede risiko.

Her nævnes også vigtigheden af primær forebyggelse.

Kritik af studiet

Det er et kæmpe særdeles omfangsrigt studie med over en halv million kvinder med data og mikrobiologi, hvilket gør studiet validt. Der var høj follow up, men mange kvinder var fortsat i fødedygtig alder ved studiets afslutning, og vi ved derfor ikke, om der kom et infertilitetsproblem senere hen.

Diagnosen PID stilles på forskelligt grundlag, og der findes ikke en "gold-standart" noninvasiv diagnostisk test, hvilket kan både under- og overdiagnosticere PID. Et andet problem er, at der ikke er data fra primærsektoren, hvor man må formode, at mange PID diagnosticeres og behandles.

Omstændighederne omkring podningen er ukendte. Havde de symptomer, eller var det opportunistisk screening? Vi ved ikke, om dem, der aldrig er testet, går rundt med en asymptomatisk (mildere) klamydiainfektion. På den måde bliver antallet af klamydiainfektioner, der udvikler sig til PID, beregnet højere end det egentlig er. Så det er alt i alt begrænset, hvad vi kan bruge dette studie til.

Diskussion

Vi lavede et litteraturstudie, og det vi fandt frem til overordnet set var, at der ikke er nok forskning på området. Derudover konkluderer vi, at der er en sammenhæng mellem klamydiainfektion og infertilitet, men at den er lille i absolutte tal, og at vi kan ikke kvantificere den nærmere. *Chlamydia trachomatis* mistænkes for at være årsag til tubafaktor infertilitet. Det er ikke altid, at der skelnes i de forskellige studier, og da der findes mange andre årsager til infertilitet (genetiske årsager, sygdomme som fx PCOS eller endometriose, adhærencer efter tidligere kirurgi og medfødte anatomiske deformiteter) (7) kan dette vanskeliggøre tolkningen af sammenhængen yderligere.

Klamydias naturhistorie er svær at gennemskue

Som tidligere angivet viser vores litteraturgennemgang generelt, at der er manglende evidens for, hvor stor risikoen for sequelae er efter en urogenital klamydiainfektion og i særdeleshed risikoen for infertilitet. Dette bunder formentlig i en grundlæggende mangel på viden omkring klamydias naturhistorie.

POPI trial af Oakeshott et al. er et forsøg på at gennemskue denne naturhistorie.

De fandt, at den prospektive risiko for PID var 9,5% for klamydia positive ubehandlede kvinder. Derudover fandt de, at risikoen for PID var 1,6% hos kvinder med behandlet klamydiainfektion og 1,3 % for klamydianegative kvinder. I praksis betyder dette, at risikoen for udvikling af sequelea efter en behandlet klamydiainfektion er meget lille og næsten lige så lille som klamydianegative kvinder i absolutte tal. Dette kan man med fordele huske på ved rådgivningen af klamydiapositive kvinder.

Over 90% af de kvinder, der havde klamydia ved baseline (ubehandlet - nedfrosset) udviklede dog ikke PID. Hvilket jo er tankevækkende. Langt de fleste tilfælde, i absolutte tal, af PID forekom hos kvinder, der var klamydia negative ved baseline og således enten smittet senere hen (10 personer) eller inficeret med andet agens. (8) Ingen af resultaterne var dog signifikante.

PID som intermediært mål for infertilitet

POPI trial vurderer udelukkende risikoen for PID efter 12 måneder og ikke risikoen for infertilitet. Men er PID et godt intermediært mål for infertilitet? Mange studier bruger netop PID som estimat for infertilitet, dog kræver dette en del forbehold.

For det første er det usikkert, hvor mange med PID der udvikler infertilitet. Der er store forskelle på dette estimat i forskellige studier. (4)

Diagnosen PID stilles på mange forskellige måder, og ingen af dem har vist sig at have ret høj specificitet eller sensitivitet. (4)

Dernæst kommer problematikken om, hvorvidt en asymptomatisk klamydiainfektion kan give en asymptomatisk PID og dermed infertilitet. Er dette tilfældet, risikerer man at underestimere klamydias rolle i udviklingen af infertilitet. (4)

De fleste undersøgelser kan kun påvise sammenhæng mellem PID og infertilitet ved samtidig påvist tubae påvirkning konstateret ved dobbler, laparoskopi, eller hysterosalpingografi (HSG). (4) I almen praksis er disse udredningsmetoder ikke mulige og bl.a. derfor bliver en PID diagnose usikker.

Det er vigtigt at huske disse forbehold i tolkningen af undersøgelser hvis man vælger at bruge PID som mål for infertilitet.

Serologisk måling af klamydia antistoffer som mål for infertilitet

Infertilitet forårsaget af klamydia menes at være pga. Tubafaktor, og derfor er der tale om tubainfertilitet og ikke infertilitet generelt. (1) Keltz et al. lavede i 2013 et studie, hvor kvinder tilknyttet et fertilitetscenter blev testet for klamydiaantistoffer. De fandt en sammenhæng mellem positiv CAT og en øget risiko for tubaskade. Deres konklusion var, at kvinder med positiv CAT med stor sandsynlighed ikke kunne opnå graviditet ved non- IVF, medmindre de fik lavet tubarekonstruktion. Ved IVF var der ingen forskel på, om kvinden havde haft en positiv eller negativ CAT. (7) Som nævnt i vores analyse af Keltz et als artikel skal serologi som udredningsmetode bruges med forsigtighed, da kvinderne i studiet allerede har en konstateret fertilitetsproblematik og dermed ikke er repræsentative for

baggrundsbefolkningen. Derudover kan en positiv CAT i nogle tilfælde være påvirket af et nonklamydial agens. (6) Wallace et al. rejser i deres artikel, også en bekymring ved brug af serologi. De mener, at serologistudier mangler validitet, dog skal det nævnes, at de hentyder til metoder brugt før anvendelsen af peptide-based, species specifik assays. (5)

Nuværende anbefalinger i Danmark

Sundhedsstyrelsen har lavet retningslinjer for, hvornår man poder i Danmark.

Indikationer for klamydia undersøgelse:

- Ved kendt klamydia eksposition (fx. som led i kontaktopsporing)
- Ved symptomer, som giver mistanke om klamydiainfektion, især hos yngre kvinder < 26 år og hos mænd < 30 år
- Ved anden påvist seksuel overførbart infektion uanset alder
- Efter individuel vurdering som opfølgning hos patienter med flere tidligere klamydiatilfælde, da reinfektion er meget hyppig
- Ved hyppig skift af seksualpartnere og usikker sex
- Før provokeret abort eller hystero-salpingografi (HSG), oplægning af spiral, altid hos kvinder ≤26 år, kan overvejes hos kvinder > 26 år. (9)

Den positive prædiktive værdi falder med alderen fordi prævalensen af klamydia er lavere jo ældre man bliver, dvs. risikoen for et falsk positivt resultat stiger, jo ældre kvinden er. (10)

Det vil altså sige, at det ikke anbefales at screene blindt, bl.a. på grund af risikoen for falsk positive resultater.

Forslag til fremtidig forskning

Med de studier, der findes i dag, er det ikke muligt at komme med en præcis vurdering af, hvor stor sammenhængen mellem klamydiainfektion og infertilitet er. Grunden til dette er, at vi ikke kender klamydias naturhistorie godt nok. Haggerty et al stiller spørgsmålet "hvis *Chlamydia trachomatis* ikke opdages og behandles, hvor stor en andel vil ende med sequelae?". For at finde frem til svaret på dette skulle man lave et studie hvor man f.eks. poder kvinder hyppigt og følger dem indtil graviditet eller infertilitet. Ved en evt. positiv klamydiapodning skulle behandlingen ikke igangsættes og udviklingen af infektionen kunne følges. Man kunne så vurdere de symptomatiske PID, men også vurdere graden af en evt. asymptomatisk PID. Denne type studier er dog uetiske og nok næppe gennemførlige. (4)

Konklusion og perspektivering

Der mangler forskning på området, og af etiske årsager er det usandsynligt, at det bliver gennemført. Der er en sammenhæng mellem klamydia og infertilitet og på det foreliggende er der således ikke grund til at ændre den nuværende praksis med case-finding i Danmark. Dog skal man have for øje, at selvom der er en sammenhæng, er den absolutte risiko for infertilitet og andre sequelae lille. Derudover skal man tænke sig om, når man overvejer at pode for klamydia og grundigt informere kvinden, før man ukritisk poder, især hvis hun ikke er i "risikozonen", (>26 år, risikoadfærd mm.). Ved undersøgelse af kvinder, som har en lav risiko for klamydia, vil den prædiktive værdi af en positiv test være lav, og dette kan have negative konsekvenser for både kvinden og familien. (10)

Primær forebyggelse af klamydiainfektion er vigtig og skal omtales i almen praksis når muligheden viser sig. Dette kan bl.a. naturligt nævnes ved p-pille konsultationer og i særdeleshed ved ønsket om podning hos begge køn. Dette kan både forebygge første samt gentagne infektioner og dermed mindske risikoen for de omtalte sequelae.

Referencer

- (1) Davies B, Turner KM, Frolund M, Ward H, May MT, Rasmussen S, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis* 2016 Sep;16(9):1057-1064.
- (2) Vestergaard T, Sachs C, Larsen H, Kjeldsen H. 2016; Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/koenssygdomme/tilstande-og-sygdomme/klamydiainfektion/>. Accessed Januar, 9.
- (3) Hoffmann S, Espenhain L, Kähler J. EPI-NYT. 2016; Available at: <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2016/Uge%2034%20-%202016.aspx>. Accessed august, 2016.
- (4) Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010 Jun 15;201 Suppl 2:S134-55.
- (5) Wallace LA, Scoular A, Hart G, Reid M, Wilson P, Goldberg DJ. What is the excess risk of infertility in women after genital chlamydia infection? A systematic review of the evidence. *Sex Transm Infect* 2008 Jun;84(3):171-175.
- (6) Johnsen S, Andersen PL, Stanek G, Christiansen G, Birkelund S, Berthelsen LM, et al. Chlamydia antibody response in healthy volunteers immunized with nonchlamydial antigens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2003 Mar 1;36(5):586-591.
- (7) Keltz MD, Sauerbrun-Cutler MT, Durante MS, Moshier E, Stein DE, Gonzales E. Positive Chlamydia trachomatis serology result in women seeking care for infertility is a negative prognosticator for intrauterine pregnancy. *Sex Transm Dis* 2013 Nov;40(11):842-845.
- (8) Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, Taylor-Robinson D, et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010 Apr 8;340:c1642.
- (9) Andersen B, Zachariah C, Kjeldsen H, Bredsted Lomholt H, Westh H, Panum I, et al. Anbefalinger om forbyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. 2015; Available at: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2015/~~/media/9881BB0E837B41DAAE0954A1A8D798B9.ashx>).
- (10) Samulionene J, Skudstrup Haals H. Laboratorievejledning for Region Nordjyllands sygehusvæsen. 2016; Available at: <https://laboratorievejledning.rn.dk/prog/view.aspx?AfsnitID=106&KapitelID=28&UKapitelID=780>, 2005.

Bilag

Bilag 1: Oversigtsskema over de fem artikler.....	17
Bilag 2: Klamydia i tal.....	18
Bilag 3: Studieprotokol.....	19

BILAG 1

Forfatter, år	Studietype	Formål	Størrelse	Resultat/ konklusion	Validitet/power/kritik
Wallace et al., 2008	Review, United Kingdom	Hvor stor er den øgede risiko for infertilitet efter CT? For bedre rådgivning.	1 artikel (496 kvinder)	Der mangler data på området. Det er ikke muligt at beregne den øgede risiko.	Kun søgt på infertilitet og ikke accepteret PID som intermediært mål.
Dakeshott et al., 2010	Randomiseret kontrolleret studie, London	Kan screening + behandling for CT reducerer PID risiko på 12 mdr. Incidens af PID ved ubehandlet infektion.	2.529 kvinder	Ingen signifikante resultater. Risiko for PID på 12 mdr: Ubehandlet: 9,5% Behandlet: 1,6% Aldrig testet: 1,3 %	Godt studie af klamydias naturhistorie. Dog for lille til at give et signifikant resultat
Haggerty et al., 2010	Review, USA mm.	Hvor stor er den øgede risiko for sequelae efter (ubehandlet?) CT ved en eller flere infektioner.	24 artikler	Mangler evidens på området. Der er en sammenhæng mellem klamydiainfektion og sequelae men man, kan ikke sige hvor stor den er.	Stort studie. Svært at finde hovedkonklusionerne.
Keltz et al., 2013	Prospektivt observations studie, New York	Kan IgG titer forudsige sandsynligheden for at opnå graviditet uden IVF og har den en betydning ved IVF?	12.079 kvinder	Kvinder med Pos klamydiatiter har signifikant mere skade på tubae og lavere non-IVF graviditetsrate. Samme graviditetsrate ved IVF.	Kvinderne i studiet repræsenterede ikke befolkningen, da de alle havde infertilitetsproblemer
Davies et al., 2016	Retrospektivt cohortestudie, Danmark	Forbedre estimatet af risikoen for sequelea efter klamydiainfektion.	516.720 kvinder	Der ses en øget komplikationsrisiko efter klamydiainfektion men den er lille i absolutte tal. Bedst er det aldrig at være blevet testet.	Begrænsninger da det er et datastudie. Ikke data fra primærsektoren.

BILAG 2

Vi har dog herunder forsøgt at lave et estimat over hvor mange infertile der er pr. 1000 personer i almen praksis ved henholdsvis ubehandlet klamydia, behandlet klamydia og negativ klamydia.

Vi bruger tallene fra Oakeshott et al. samt Epi-nyt som udgives af Statens Serum Institut. (8) (3)

Risikoen for udvikling af tubalfaktor infertilitet efter PID har vi sat til 10 % da vi ikke har kunnet finde et bedre estimat.

Ubehandlet klamydiainfektion:

1000 personer i almen praksis som ikke er blevet podet for klamydia –

9 % positive sv.t 90 personer –

9,5 % af disse udvikler PID, hvis vi ikke behandler dem sv.t 8,55 personer) –

10 % af disse udvikler infertilitet. sv.t. 0,855 personer

Behandlet klamydiainfektion:

1000 personer i almen praksis får foretaget en klamydiapodning –

9 % positive sv.t. 90 personer –

1,6 % udvikler PID på trods af behandling sv.t (1,44 personer) –

10 % af disse udvikler infertilitet sv.t. 0,144 personer

Ikke påvist klamydia:

Sammenlignes med infertilitet hos klamydianegative, hvor vi igen tager tallene fra POPI trail der estimerer, at 1,3 % af klamydianegative får PID og 10% af disse udvikler infertilitet sv.t. at ud af 1000 personer udvikler 0,18 personer infertilitet.

Vi antager, at der i en gennemsnitlig almen praksis er 25 % fertile kvinder (resten er børn, ældre og mænd), og at der i hver praksis er ca. 2000 patienter tilknyttet dvs. ca. 500 fertile kvinder.

Hvis vi slet ikke poder og dermed ikke behandler disse kvinder vil 0,43 kvinde blive infertil.

Hvis vi poder og behandler de klamydiapositive vil 0,072 kvinde blive infertil

Og ud af de klamydia negative ville 0,09 kvinde blive infertil.

Der er således tale om meget små tal i absolutte termer.

De ovenstående tal ville med fordel kunne sammenlignes med tal over baggrundsbefolkningen og infertilitet hos kvinder generelt, da dette ville eksponere eventuelle afvigelser (ift. gennemsnittet i befolkningen) i ovenstående populationer. Dette foreslås undersøgt i potentielt fremtidigt studie.

Studieprotokol

Titel:

Fører klamydia til infertilitet hos kvinder? – Hvis ja, hvor stor er risikoen?

Forskningsspørgsmål:

Forskningen på området peger i forskellige retninger. Ældre studier viser, at der er en sammenhæng mellem klamydiainfektion og infertilitet. Forskningen de seneste år udfordrer dette og viser, at denne sammenhæng måske ikke er så udtalt, som tidligere antaget. I denne opgave vil vi forsøge at belyse dette nærmere. Vi vil, gennem et litteraturstudie, se om vi kan finde ud af hvor stor risikoen for infertilitet reelt er efter en klamydiainfektion. Dette gør vi med det formål bedre at kunne rådgive fertile kvinder i almen praksis. Både ved evt. podning samt ved et klamydiapositivt svar.

Baggrund:

Klamydia er den hyppigste bakterielle kønssygdom i Europa. (1) Infektionen forårsages af den obligat intracellulære bakterie *Chlamydia trachomatis*. Da den primært inficerer cylinder epitel, forårsager den bl.a. infektioner i endocervix, urethra og rectum. (2)
Der blev diagnosticeret 32761 tilfælde af genital klamydiainfektion i Danmark i 2015. Dette svarer til en årlig incidens på 579 pr 100000. (3)
Hovedparten af infektionerne er asymptomatiske hos 50 % hos mænd og op imod 75 % hos kvinder. Man kan derfor antage, at der er langt flere infektioner end tallene ovenfor viser. Den hyppigste forekomst af klamydia er hos kvinder i alderen 15-30 år. (2)
I lægehåndbogen står der, at det naturlige forløb af ubehandlet klamydiainfektion kun er delvist kendt, men man antager, at de fleste helbredes spontant i løbet af 1- 2 år. Man antager, at salpingitis forekommer i mindre end 10% af de ubehandlede tilfælde.
Ubehandlet vil en salpingit kunne ødelægge tubaefimbriae og dermed øge risikoen for ekstrauterin graviditet eller forårsage sterilitet.
Der står også, at nyere oversigter stiller spørgsmålstegn ved, om komplikationsraten ved klamydiainfektion er så stor som først antaget. (2)
Det er et meget interessant spørgsmål, da det er mange kvinders frygt ikke at være i stand til at få børn. En positiv klamydia diagnose hos en kvinde i den fertile alder kan derfor være forbundet med en frygt for barnløshed, der muligvis er overdrevet eller ubegrundet.
Som fagpersoner føler vi os ikke klædt på til at rådgive kvinderne i denne situation.

Formål:

Kan vi kvantificere risikoen for infertilitet efter en klamydiainfektion og dermed forbedre rådgivningen af kvinden, der har fået en klamydiadiagnose.
Skal der ændres i den nuværende anbefaling ift. klamydiapodning? Hvem man podes og hvornår.

Materiale og metode:

Litteratursøgning vha. Pubmed. Vi forestiller os, at vi vil holde os til en database, da der med denne opgaves omfang ikke er tid til mere.

Vi forestiller os, at bruge lidt forskellige MeSH ord for at få den bredeste søgning. Den ene forfatter påtænker at bruge MeSH ordene "female infertility" AND "chlamydia trachomatis". Den anden forfatter vil bruge MeSH ordene "chlamydia infections/complications" AND "female + infertility" AND "female/etiologi".

Derefter vil artiklernes relevans blive valgt ud fra overskrift og abstract. De relevante artikler lægger vi i en samlet mappe.

Vi inkluderede og ekskluderede i første runde på baggrund af abstracts og titel og sammenligner med hinanden, så samme artikel ikke bliver inkluderet to gange. Alle ikke dansk- eller engelsksprogede artikler bliver ekskluderet.

I anden runde forestiller vi os, at inklusionskriterierne er nogenlunde disse: kvinder i fødedygtig alder (def: 15-45 år) og outcome skal være infertilitet eller graviditet.

Eksklusionskriterier: Vi ekskluderer artikler der omhandlede co-infektion med andre agens hvor der ikke var beskrevet klamydiainfektion alene, eller hvor der ikke er klamydiainfektion. Studiepopulationen skal desuden være direkte sammenlignelige med den danske befolkning.

Der foreligger mange flere relevante artikler, som vi kunne have taget i betragtning til denne opgave, men studiets størrelse forhindrer os i at medtage et større antal artikler.

Derefter vil vi holde et møde med vores vejleder og sammen finde ud af, hvilke artikler der er mest relevante. Vi tænker, at med opgavens omfang skal der nok inkluderes 5-6 artikler.

Tidsplan, aftaler, opgaver og projektgruppe:

Gruppe: Hannah Hamilton Dutoit, Anne Kodahl.

Vejleder: Berit Andersen.

Tidsplan: Vi har helt faste dage vi mødes. Arbejdsopgaver aftales ad hoc.

Sidder sammen de første dage og søger på litteratur.

Tirsdag d. 15/11: Litteratursøgning skal være afsluttet og vi skal have valgt artikler – Disse fordeles.

Mandag d. 19/12: Baggrund samt overordnet analyse skal være lavet.

Torsdag d. 12/1: Diskussionen første udkast skal være klar.

Tirsdag d. 17/1: første udkast af opgaven skal være klar.

Tirsdag d. 24/1: opgaven skal være færdig. Evt. påbegynde PowerPoint præsentation.

Introduktion, Baggrund, Diskussion og Konklusion skrives i fællesskab.. De enkelte artikler uddeles, og dem skriver vi om hver for sig.