

Manglende evidens for screening for klamydiainfektion

Seniorforsker Berit Andersen, professor Lars Østergaard & professor Frede Olesen

Det danske samfund bruger hvert år mange resurser på at teste raske personer for klamydia. I 2008 blev der foretaget 338.150 test og fundet 29.116 personer med infektion, hvilket svarer til en hyppighed af klamydia hos de testede på 8,6% [1]. Både antallet af test og antallet af diagnosticerede tilfælde er mere end fordoblet på ti år. I hvert af årene fra 1995 til 1999 blev 25% af københavnske kvinder i alderen 18-25 år testet for klamydia [2]. Vi ved ikke, hvor mange klamydiatest, der laves på baggrund af en klar klinisk indikation, og hvor mange der laves som opportunistisk screening, men en opgørelse fra Århus Amt fra årene 1999-2000 viste, at i hvert fald halvdelen af de testede var uden symptomer [3].

Rationalet for de mange undersøgelser af raske personer har været: 1) For den enkelte har man ment, at behandling af asymptomatisk klamydiainfektion mindsker risikoen for senere underlivsbetændelse, ektopisk graviditet og infertilitet hos kvinder samt risikoen for epididymitis hos mænd. 2) For samfundet vil opsporing og behandling af personer med asymptomatisk klamydia mindske spredningen til andre og dermed begrænse infektionens og komplikationernes udbredelse.

Formålet med denne artikel er at beskrive den evidens, der ligger til grund for nuværende praksis med hensyn til udbredt testning af asymptomatiske personer for klamydia i Danmark og at beskrive, hvilke faktorer der gør, at man nu bør tænke anderledes.

OPRINDELIGE HYPOTESER OM SAMMENHÆNG MELLEM ASYMPTOMATISK KLAMYDIA OG REPRODUKTIVITET

Tre ældre svenske studier [4-6] havde stor indflydelse på formuleringen af den oprindelige hypotese om, at asymptomatisk klamydia bør diagnosticeres og behandles. Man tog udgangspunkt i kvinder med svær underlivsbetændelse og fandt, at de havde en overrisiko for fertilitetsproblemer sammenlignet med andre kvinder. Man fandt også, at patienter med underlivsbetændelse ofte havde klamydia. Studierne forholdt sig ikke til, om patienter med klamydia også var de patienter, der oplevede fertilitetsproblemer, og de forholdt sig ikke til kvinder med klamydia uden symptomer. Alligevel blev studierne brugt i argumenterne for, at man bør teste asymptomatiske for klamydia [7].

Efterfølgende blev der lavet et meget stort antal seroepidemiologiske case-control-studier, der viste, at kvinder med fertilitetsproblemer havde større hyppighed af antistoffer mod klamydia end andre kvinder – også selv om de ikke erindrede tidligere underlivsbetændelse. Den type af studier er væsentlige for at generere hypoteser, men det epidemiologiske design efterlader risiko for fejlslutninger om årsagsforhold. Også anvendelsen af antistofmålingerne som udtryk for tidligere infektion har vist sig at have svagheder.

SYSTEMATISK SCREENING ELLER UDBREDT TESTNING SOM INTERVENTIONSMULIGHED

I 1996 publicerede *Scholes et al* et studie [8], som også fik stor indflydelse på udviklingen på klamydiaområdet internationalt set. I Danmark var vi på dette tidspunkt begyndt at anbefale testning af unge uden symptomer [9], og resultaterne af *Scholes'* studie underbyggede, at dette var det rigtige at gøre. På en amerikansk skole identificerede man 2.607 unge kvinder med høj risiko for klamydia og randomiserede dem til en screeningsgruppe og en kontrolgruppe. Et år senere gjorde man op, at 2,1% af kontrolgruppen og 0,4% af screeningsgruppen havde været indlagt med underlivsbetændelse (relativ risiko (RR): 0,44; 95%-konfidensinterval: 0,2-0,9). Dette studie har visse designmæssige begrænsninger, og der er kun inkluderet højrisikokvinder i studiet. Efterfølgende lavede vi i Danmark et randomiseret studie [10, 11], hvor vi inkluderende alle 17 gymnasier i År-

STATUSARTIKEL

Forskningsenheden for Almen Praksis, Århus, Regionshospitalet Randers, Afdeling for Folkeundersøgelser, og Århus Universitets-hospital, Skejby, Infektionsmedicinsk Afdeling Q



Klamydia er en seksuelt overført infektion. Klude: www.istock.com.

**FAKTABOKS**

Antallet af klamydiatest og diagnosticerede klamydiatilfælde er fordoblet i løbet af ti år, men det er uvist, om det har nogen klinisk betydning.

Der mangler evidens for, at udbredt testning for klamydia har effekt på fertiliteten hos kvinder.

Forfatterne foreslår at standse opfordring til test uden klinisk indikation.

Forebyggelsesindsatserne bør med den nuværende viden ændre fokus. Der bør sættes på at udvikle forskningsbaserede forebyggende interventioner, så den seksuelle sundhed generelt kan forbedres hos danske unge.

hus Amt. Et år efter en screeningsintervention rapporterede 2,1% af de deltagende kvinder i interventionsgruppen, at de havde haft underlivsbetændelse, mens 4,2% af de deltagende kvinder i kontrolgruppen rapporterede underlivsbeændelse ($p = 0,045$). Dette studie inkluderede lavrisikopersoner, men det havde andre designmæssige begrænsninger med risiko for informations- og selektionsbias. Imidlertid underbyggede det allerede iværksatte anbefalinger i Danmark og resten af verden.

På baggrund af tilgængelige videnskabelige data og en epidemiologisk prædiktionsmodel lavede vi i Danmark i 2002 en medicinsk teknologivurdering (MTV) om screening for klamydia [12]. Prædiktionsmodellen tager bl.a. i betragtning, at klamydia er en infektion, og at diagnose og behandling af en smittet person ikke kun kommer den smittede til gode, men også mindsker risikoen for at fremtidige partnere får en infektion. Konklusionen på rapporten var, at en omlægning af klamydiatestaktiviteten fra at være opportunistisk testning i almen praksis til at være et systematisk, årligt tilbud til alle 16-25-årige kombineret med grundig partneropsporing ved positivt test svar ville reducere udbredelsen af klamydia og reducere sygdomsbyrden betydeligt. Efter få år ville tilbuddet ifølge modellen være omkostningseffektivitet, idet der kunne forventes betydeligt færre underlivsinfektioner, færre ektopiske graviditeter og færre tilfælde af behandlingskrævende infertilitet.

Konklusionerne i MTV-rapporten forudsætter tre ting. For det første skal screeningstilbuddet omlægges fra at være opportunistisk til at være systematisk (dvs. årlige tilbud til alle danske 16-25-årige om at blive testet), for det andet skal konstaterede klamydiatilfælde følges op af grundig partneropsporing, og for det tredje og væsentligste skal antagelser om risiko for senfølger efter ubehandlet asymptomatisk infektion »holde vand«. Hvorvidt antagelser fra MTV-rapporten om risikoen for senfølger efter asympto-

matisk klamydia »holder vand« er fortsat usikkert. Manglen på studier synes næsten larmende, men at efterlade asymptomatisk klamydia ubehandlet opfattes nu som uetisk. I enkelte studier har man forsøgt at nærme sig problematikken, og konklusionerne fra disse studier peger i retning af, at antagelserne i MTV-rapporten sandsynligvis skal revideres:

NYERE STUDIER OM DEN KLINISKE BETYDNING AF ASYMTOMATISK KLAMYDIA

I Holland publicerede man i 2002 et studie [13], hvor man undlod at behandle 30 klamydiainficerede kvinder uden symptomer. Ingen af de klamydiasmittede kvinder udviklede underlivsbetændelse i det efterfølgende år. I et stort amerikansk studie [14] har man kigget på kvinder med endometritis forårsaget af bl.a. klamydia og har ikke fundet øget risiko for infertilitet i forhold til kvinder uden endometritis. I Skandinavien har vi både i Danmark [15], Norge [16] og Sverige [17] lavet store registerbaserede historiske kohortestudier, hvor vi har fulgt kvinder, der er blevet testet for klamydia og sammenlignet de klamydiasmittede kvinder med kvinder, der kun er registreret med negative testresultater. I alle studierne er risikoen for senfølger betydeligt mindre, end det tidligere har været estimeret. Det er en begrænsning i de nyeste skandinaviske studier, at de konstaterede klamydiainfektioner er behandlede, og dermed siger studierne ikke noget om, hvad der ville være sket, hvis infektionerne var efterladt ubehandlede, men studierne peger tilsammen på, at der er væsentlige ubesvarede spørgsmål vedrørende betydningen af klamydiainfektioner. Risikoen for senfølger synes at være betydeligt mindre end tidligere antaget.

MANGELFULD VIDEN OM EFFEKT AF INTERVENTION

Efter de første positive studier vedrørende screeningers positive effekt på underlivsbetændelser, der blev publiceret i 1996 [8] og 2000 [11], forventedes flere studier, der skulle underbygge evidensen for, at test af asymptomatiske personer for klamydia mindsker risikoen for underlivsbetændelse og fertilitetsproblemer hos kvinder og epididymitis hos mænd. Der har været personlige meddelelser om, at projekter i verden skulle være i gang, men publikationer er udeblevet. Der er publiceret talrige studier om effekten af forskellige screeningstilgange, men effektmålene har ikke siden de to første studier inkluderet langtidseffektmål, og succesen vurderes udelukkende ud fra antal testede personer og antal fundne infektioner.

Et nyligt systematisk *review* understreger ved gennemgang af store mængder litteratur dette faktum og konkluderer, at evidensen for at der er effekt af screening er særdeles mangelfuld [18]. Den tilgæn-

gelige viden er bedst for en systematisk tilgang. I to andre store *reviews* ser man på den publicerede evidens for, at ubehandlet asymptomatisk klamydia medfører senfølger hos kvinder og påpeger, at evidensen for denne sammenhæng som oven for beskrevet er særdeles mangelfuld [19, 20].

NY KURS PÅ KLAMYDIAOMRÅDET

Ved en gennemgang af litteraturen kan man undre sig over, hvordan asymptomatisk klamydia har fået så stor opmærksomhed i Danmark og i resten af verden. Man kan gisne om, at anbefalingerne er blevet givet på et tidspunkt, hvor forebyggende interventioner ikke var underlagt de samme skrappe krav som nu vedrørende evidens for effekt, før de blev implementeret. Det kan også være, at klamydiainfektioners patogenicitet har ændret sig over tid. Ved et opslag i Landspatientregisteret ses i hvert fald, at den store stigning i antallet af klamydiasmittede over de seneste ti år (endnu) ikke er ledsaget i en øgning i antallet af ektopiske graviditeter i Danmark. Endelig kan det være, at jagten på stadig mere sensitive diagnostiske metoder i laboratoriet til at konstatere klamydiainfektioner hos unge for at kunne anvende noninvasive testmetoder har haft den ulempe, at man nu også konstaterer og behandler infektioner, der er uden betydning for den enkelte.

Sikkert er det, at den udbredte og spredte testing af personer uden klinisk indikation og uden for risikogrupper hviler på et spinkelt evidensgrundlag, og det er forfatterens holdning, at denne praksis bør ophøre. Det indebærer, at sundhedsprofessionelle skal undlade at foreslå en test, hvis der ikke er klinisk mistanke om infektion eller anden grund til test. Om en systematisk screeningtilgang, der svarer til cancer-screeningsprogrammerne i Danmark vil give mening, er stadig ikke vist, men de beskrevne usikkerheder understreger betydningen af, at en sådan intervention med vores nuværende viden udelukkende bør overvejes iværksat i forskningsregi.

Det skal understreges, at diskussionen af i hvilket omfang, man skal teste asymptomatiske personer i den generelle danske befolkning for klamydia, ikke rører ved det faktum, at patienter med symptomer skal have den bedste behandling, hvilket indebærer test for klamydia, antibiotisk behandling ved infektion samt test og evt. behandling af partner/partnere. Det samme gør sig gældende mht. test af yngre kvinder forud for invasivt indgreb.

LITTERATUR

1. Statens Serum Institut. Klamydia 2008. EPI-NYT 2009;20.
2. Westh H, Kolmos HJ. Large-scale testing of women in Copenhagen has not reduced the prevalence of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:619-24.
3. Møller JK, Andersen B, Olesen F et al. Reasons for Chlamydia trachomatis testing and the associated age-specific prevalences. *Scand J Lab Clin Invest* 2003;63:339-46.
4. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:707-13.
5. Mardh PA, Ripa T, Svensson L et al. Chlamydia trachomatis infection in patients with acute salpingitis. *N Engl J Med* 1977;296:1377-9.
6. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-92.
7. Westrom LV. Chlamydia trachomatis-clinical significance and strategies of intervention. *Semin Dermatol* 1990;9:117-25.
8. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996;334:1362-6.
9. Sundhedsstyrelsen. Vejledning for diagnose og behandling af urogenital klamydiainfektion i almen praksis. København: Sundhedsstyrelsen, 1995.
10. Østergaard L, Andersen B, Olesen F et al. Efficacy of home sampling for universal screening of Chlamydia trachomatis. *BMJ* 1998;317:26-7.
11. Østergaard L, Andersen B, Møller JK et al. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2000;31:951-7.
12. Østergaard L, Andersen B, Møller JK et al. Screening for klamydia med hjemmetest – en medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk Teknologivurdering – pulje-projekter* 2002;2. 2003.
13. Morre SA, van den Brule AJ, Rozendaal L et al. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year followup. *Int J STD aids* 2002;13 Suppl 2:12-8.
14. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:141-8.
15. Andersen B, Østergaard L, Puhø E et al. Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: A historical followup study. *Sex Transm Dis* 2005;32:377-81.
16. Bakken IJ, Skjeldstad FE, Nordbo SA. Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case-control study. *Sex Transm Dis* 2007;34:166-9.
17. Low N, Egger M, Sterne JA et al. Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sex Transm Infect* 2006;82:212-8.
18. Low N, Bender N, Nartey L et al. Effectiveness of chlamydia screening: systematic review. *Int J Epidemiol* 2009;38:435-48.
19. Risser WL, Risser JM. The incidence of pelvic inflammatory disease in untreated women infected with Chlamydia trachomatis: a structured review. *Int J STD aids* 2007;18:727-31.
20. Wallace LA, Scoular A, Hart G et al. What is the excess risk of infertility in women after genital chlamydia infection? A systematic review of the evidence. *Sex Transm Infect* 2008;84:171-5.

KORRESPONDANCE: Berit Andersen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Vennelyst Boulevard 6, 8000 Århus C. E-mail: ba@alm.au.dk

ANTAGET: 29. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 25. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen