

6. Nielsen HS, Andersen AM, Kolte AM et al. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril* 2008;89:907-11.
7. Nielsen HS, Steffensen R, Lund M et al. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25:1543-52.
8. Hughes N, Hamilton EF, Tulandi T. Obstetric outcome in women after multiple spontaneous abortions. *J Reprod Med* 1991;36:165-6.
9. Reginald PW, Beard RW, Chapple J et al. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG* 1987;94:643-8.
10. Jivraj S, Anstrie B, Cheong YC et al. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2011;16:102-6.
11. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: an index-control study. *BMJ* 2006;332:759-63.
12. Musters AM, Repping S, Korevaar JC et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril* 2011;95:2153-7.
13. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;6:761-71.
14. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH et al. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):1-10.
15. van den Boogaard E, Vissenberg R, Jolande A et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;5:605-19.
16. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and early recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011;6:482-90.
17. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M et al. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *RBM-online* 2009;4:572-4.
18. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;1:290-5.
19. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
21. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy – a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114:419-26.
22. Lund M, Nielsen HS, Hviid TV et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod* 2010;12:2978-84.
23. King K, Smith S, Chapman M et al. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25:52-8.
24. von Wolf M, Thaler CJ, Strowitzki T et al. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle; dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod* 2000;6:627-34.
25. Christiansen OB, Kolte AM, Dahl M et al. Maternal homozygosity for a 14 base-pair insertion in exon 8 of the HLA-G gene and carriage of HLA class II alleles restricting HY immunity predispose to unexplained secondary recurrent miscarriage and low birth weight in children born to these patients. *Hum Immunol* 3. maj 2012 (epub ahead of print).
26. Nielsen HS, Steffensen R, Varming K et al. Association of HY-restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18:1684-91.
27. Kruse C, Rosgaard A, Steffensen R et al. Low serum level of mannan-binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1313-20.
28. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled study. *Hum Reprod* 2009;24:2703-8.
29. Hutton B, Sharma R, Fergusson D et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG* 2006;114:134-42.
30. Ata B, Tan SL, Shehata F et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011;95:1080-5.

Klamydia og infertilitet

Berit Andersen^{1,2} & Lars Østergaard³

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers
 2) Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet
 3) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital

Den kausale sammenhæng mellem klamydia og infertilitet er en væsentlig grund til, at udbredt testning af asymptomatiske unge foreslås enten i form af et systematisk screeningsprogram [1] eller ved opportunistisk testning [2], og sammenhængen har også været anvendt i informationskampagner, der har skullet bedre den seksuelle sundhed hos unge [3]. Formålet med denne statusartikel er at beskrive typer af evidens for en klinisk sammenhæng mellem klamydia og infertilitet samt at perspektivere dette i forhold til retning for fremtidig forskning.

PATOGENESE

Chlamydia trachomatis er en gramnegativ og obligat intracellulær bakterie. Det patologiske grundlag for en sammenhæng mellem klamydia og infertilitet er en vævsbeskadigelse af cellerne i tubae/salpinges med efterfølgende aflukning pga. ardannelse. Det kan enten skyldes, at en infektion i cervikalkanalen

ascenderer til de øvre genitalier, og at der så sker et direkte inflammatorisk respons rettet mod bakterien, eller det kan skyldes en immunologisk krydsreaktion mellem *Chlamydia*-antigen og overfladeantigen på tubaceller. I det sidste tilfælde kan ødelæggelsen af tubae i princippet finde sted, uden at bakterien har befundet sig i de øvre genitalier og har forårsaget en underlivsinfektion [4].

OPRINDELIG HYPOTESE OM KLAMYDIA OG INFERTILITET

Hypotesen om, at klamydia kan forårsage infertilitet, er oprindeligt baseret på to ældre svenske studier [5, 6]. I det ene studie tog man udgangspunkt i 415 kvinder med laparoskopisk verificeret underlivsinfektion og noterede efterfølgende fertilitetsproblemer pga. tubaokklusion i en længere årrække (median opfølgning 9,5 år med en variation på 6-14 år) [5]. Fertilitetsproblemerne hos disse kvinder blev sammenlignet med

fertiliteten hos en kontrolgruppe på 100 gynækologisk raske kvinder. Man fandt en syv gange øget risiko for fertilitetsproblemer hos kvinder med underlivsinfektion sammenlignet med kontrolgruppen. Kvinder med nongonoroisk salpingitis havde større risiko for tubaokklusion end kvinder med gonoroisk salpingitis, men man undersøgte ikke kvinderne for klamydia, og det blev derfor ikke konstateret, om underlivsinfektionerne var forårsaget af klamydia eller noget andet. Imidlertid kombinerede man resultaterne fra ovenstående studie med viden fra et andet studie [6], hvor man undersøgte forekomsten af klamydia hos 53 patienter med laparoskopisk verificeret salpingitis og hos 12 raske. Man fandt, at kvinder med salpingitis hyppigere havde klamydia end de raske kvinder, men der var ingen sammenhæng mellem forekomsten af klamydia og sværhedsgraden af salpingitis.

EVIDENS FOR SAMMENHÆNG MELLEM KLAMYDIA OG INFERTILITET

På trods af mange efterfølgende studier konkluderede man i en nyligt publiceret, stor litteraturgen-nemgang i USA i forbindelse med et ekspertmøde i regi af Centers for Disease Control [7], at der stadig ikke findes prospektive studier, hvor man direkte måler risikoen for langtidsfølger som f.eks. infertilitet efter klamydiainfektion. Problematikken er dog efterfølgende belyst i et randomiseret dansk studie, som inkluderede 4.000 unge kvinder, der i 1997 og 1998 fik tilbud om klamydiatest, og 11.000 kvinder (i samme aldersgruppe), der ikke fik tilbud om klamydiatest på dette tidspunkt [8]. Kvinderne blev fulgt i registre, og man kunne ikke registrere nogen effekt af et sådant tilbud på fødselsrater, infertilitet, in vitro fertilitetsbehandling eller ektopisk graviditet ved ni års registerbaseret opfølgning. Der er en række problemer i et sådant studie, bl.a. kan kvinderne have haft infektioner på andre tidspunkter i deres liv, hvilket kan have forårsaget fertilitetsproblemer, som først bliver opdaget, når man beslutter sig for at få børn og ikke kan få det. Kun hvis man aktivt forsøger at gøre noget ved problemet, vil man blive registreret i et register. Disse problemstillinger er svære at komme uden om, og det er måske grunden til manglen på direkte forsøg på at belyse denne sammenhæng.

Evidensen for, at klamydia giver infertilitet, er således baseret på andre videnskabelige tilgange.

Prospektive studier om ubehandlet klamydia og underlivsinfektion

I et struktureret review fra 2007 var formålet netop at belyse, i hvilket omfang ubehandlet klamydia gav underlivsinfektion [9]. Antallet af studier til brug for be-



Klamydia kan føre til barnløshed.

lysning af denne problemstilling var få, og de var behæftet med væsentlige fejlkilder. To mere end ti år gamle studier [10, 11] (heraf er det ene dansk) betragtes som væsentlige for opfattelsen af, at klamydia kan medføre underlivsinfektion, som kan forebygges ved tidlig diagnose og behandling. I begge studier blev unge kvinder randomiseret til enten at modtage et tilbud om screening for klamydia eller til ikke at modtage det. Herefter blev kvinderne fulgt i et år. I begge studier var der signifikant flere i kontrolgruppen, der rapporterede om underlivsinfektion, end i interventionsgruppen, men i begge studier var der også væsentlige usikkerheder forbundet med validiteten af diagnosen. I det tidligere omtalte nyligt publicerede danske studie [8] med registerbaseret followup på i alt 15.000 kvinder var der ikke nogen signifikant reduktion i antallet af kvinder, der fik underlivsinfektion et år efter interventionen. Også her var diagnosen underlivsinfektion dog usikker, idet den var baseret på en kombination af registrerede hospitalsindlæggelser og registreret behandling med doxycyclin.

I to studier har man fulgt kvinder, taget en prøve, frosset prøven ned og først analyseret den et år senere [12, 13]. I det lille hollandske studie med 30 klamydiapositive kvinder fandt man, at ingen af disse kvinder, der ikke modtog behandling, fik kliniske symptomer på underlivsinfektion i det efterfølgende år [12]. I det større og nyere randomiserede studie (POPI-trial) har man i et mere solidt design forsøgt at komme nærmere på en konklusion [13]. I alt 2.519 kvinder blev inkluderet i studiet og fik foretaget en vaginal podning. Efter inklusionen blev de randomiseret til enten at få analyseret prøven og blive behandlet med det samme, hvis svaret var positivt, eller til at prøven blev frosset ned og først analyseret ved

afslutning af studiet. Klamydiaprævalensen ved inkluderingen i studiet var 5,4% i interventionsgruppen mod 5,9% i kontrolgruppen. Incidensen af underlivsinfektion var 1,3% i interventionsgruppen og 1,9% i kontrolgruppen (relativ risiko (RR) = 0,65; 95% konfidens-interval (KI): 0,34-1,22). Syv ud af 74 klamydiapositive kvinder i kontrolgruppen fik underlivsinfektion mod en ud af 63 kvinder i interventionsgruppen (RR = 0,17; 95% KI: 0,03-1,01). Årsagen til den manglende styrke i dette studie var, at baggrundsincidensen af underlivsinfektion var mindre, end forskerne antog ved starten af forsøget. Et interessant fund i forebyggelsesøjemed var, at størstedelen af underlivsinfektionerne blev konstateret hos kvinder, der havde en negativ klamydiatest ved indgangen i studiet, og et screeningsprogram ville derfor ikke have forebygget udviklingen af underlivsinfektion hos disse kvinder.

Samlet set må det konkluderes, at der er en association mellem klamydiainfektion og udvikling af underlivsinfektion.

Seroepidemiologiske studier om klamydia og infertilitet

Der er foretaget mange seroepidemiologiske case-kontrol-studier, der er baseret på undersøgelser af immunglobulin (Ig)G-antistoffer hos infertile kvinder sammenlignet med hos en kontrolgruppe. Forekomsten af klamydia-IgG-antistoffer hos infertile kvinder er høj (35-60%) [14, 15] sammenlignet med hos raske bloddonorer (6-12%) [16] og hos gravide kvinder (10-20%) [17]. Serologisk diagnostik er dog behæftet med en række usikkerhedsmomenter, f.eks. har man i et studie påvist, at serologiske test for klamydia-lipopolysakkarid giver et respons, hvis man inducerer en inflammatorisk reaktion ved vaccination mod mikroorganismer, der ikke er klamydia [18].

Kohortestudier om klamydia og infertilitet

I tre studier fra henholdsvis Sverige [19], Norge [20] og Danmark [21] har man i retrospektive design søgt i databaser med optegnelser over kvinder, der er testet for klamydia, og har vha. CPR-numre fulgt disse kvinder i registre for at konstatere, om de fik senfølger. I to af studierne [19, 20] fandt man en let forhøjet risiko for langtidssenfølger hos kvinder, der var registreret med en positiv test, sammenlignet med ri-

sikoen hos kvinder, der kun havde negative test, og i det svenske studie fandt man yderligere, at kvinder, der udelukkende var registreret med negative test, havde en større risiko for senfølger end kvinder, der aldrig var testet for klamydia. Forfatterne af det svenske studie konkluderede, at kvinder, der bliver testet for klamydia, i sig selv udgør en gruppe, som er i risiko for at få reproduktive problemer – uanset hvad resultatet af klamydiatesten er. I det danske studie [21] fandt man overraskende en større risiko for ektopisk graviditet hos kvinder, der tidligere kun var registreret med negative testresultater, end hos kvinder, der havde haft mindst en positiv klamydiatest.

Opgørelser over udvikling i udbredelsen af klamydia, testaktivitet og senfølger

I en svensk opgørelse fra perioden 1985-1995 [22] sammenlignede man positivitetsraten blandt de svenske kvinder, der blev testet for klamydia, med det registrerede antal ektopiske graviditeter. Man fandt, at der var et fald i antallet af fundne klamydiatilfælde, og med fem års forskydning var der også et fald i antallet af ektopiske graviditeter. Konklusionen var, at udbredt testning for klamydia sandsynligvis var årsag til et fald i antallet af ektopiske graviditeter. Imidlertid var der i samme periode også fokus på sikker sex i kraft af øget fokus på forebyggelse af hiv [23], og dette er efterfølgende blevet tolket som en mulig årsag til faldet i antal ektopiske graviditeter. I en ganske ny publikation [24] sammenlignede man udviklingen i underlivsinfektion, ektopiske graviditeter og infertilitet med udviklingen i klamydiatestning og positivitetsrater imellem forskellige vestlige lande (herunder Danmark) over en tiårig periode frem til 2008. I alle lande fandt man en øget positivitetsrate blandt de testede, men antallet af udførte test varierede særdeles meget mellem landene, og der var ikke entydig sammenhæng mellem klamydiatestaktivitet, klamydiapositivitet og infertilitet.

KONKLUSIONER OG PERSPEKTIVER

På baggrund af den tilgængelige litteratur må det konkluderes, at klamydia i cervix er associeret med risiko for udvikling af underlivsinfektion, og at behandling af klamydia reducerer risikoen for at få underlivsinfektion, men der mangler prospektive studier, der viser, at underlivsinfektion forårsaget af klamydia er en væsentlig årsag til infertilitet.

Til trods for at der er begrænset evidens for langsigtede følger som infertilitet efter en klamydiainfektion, kan det ikke på nuværende tidspunkt betragtes som realistisk eller etisk forsvarligt at udføre et mangeårigt randomiseret forsøg, hvor kvinder randomiseres til at blive behandlet eller ikke blive behandlet for



FAKTABOKS

Klamydia hos kvinder er associeret med underlivsinfektion.

Der mangler prospektive studier til belysning af sammenhængen mellem klamydia og infertilitet.

klamydiainfektion. Derfor må en væsentlig kreativitet tages i anvendelse, hvis man skal komme videre i forståelsen af sammenhængen mellem klamydia og infertilitet – f.eks. ved anvendelse af allerede indsamlede prøver med henblik på bedre belysning af sammenhængen. Dette kan bedst finde sted i lande som Danmark, hvor vi har mulighed for at følge personer ved hjælp af CPR-numre.

KORRESPONDANCE: Berit Andersen, Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers, Skovlyvej 1, 8930 Randers NØ. E-mail: berand@rm.dk

ANTAGET: 29. august 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Andersen B, Olesen F, Møller JK et al. Population-based strategies for outreach screening of urogenital chlamydia trachomatis infections: a randomised controlled trial. *J Infect Dis* 2002;185:252-8.
2. Andersen B, Østergaard L, Nygård B et al. Urogenital Chlamydia trachomatis infections in general practice: diagnosis, treatment, follow-up and contact tracing. *Fam Pract* 1998;15:223-8.
3. Kærlighed uden klamydia. København: Sundhedsstyrelsen, 1995.
4. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: state of the art. *Ann Med* 2012;44:18-28.
5. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:707-13.
6. Mardh PA, Ripa T, Svensson L et al. Chlamydia trachomatis infection in patients with acute salpingitis. *N Engl J Med* 1977;296:1377-9.
7. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010;201(suppl 2):S134-S155.
8. Andersen B, van Valkengoed I, Sokolowski I et al. Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up. *Sex Transm Infect* 2011;87:156-61.
9. 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.
10. 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.
11. Østergaard L, Andersen B, Møller JK, Olesen F. 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. 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 follow-up. *Int J STD AIDS* 2002;13(suppl 2):12-8.
13. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010;340:c1642.
14. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P et al. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-7.
15. Fiddelaers AA, Land JA, Voss G et al. Cost-effectiveness of Chlamydia antibody tests in subfertile women. *Hum Reprod* 2005;20:425-32.
16. Verkooyen RP, Peeters MF, van Rijsoort-Vos JH et al. Sensitivity and specificity of three new commercially available Chlamydia trachomatis tests. *Int J STD AIDS* 2002;13(suppl 2):23-5.
17. Lyytikäinen E, Kaasila M, Koskela P et al. Chlamydia trachomatis seroprevalence atlas of Finland 1983-2003. *Sex Transm Infect* 2008;84:19-22.
18. Johnsen S, Andersen PL, Stanek G et al. Chlamydia antibody response in healthy volunteers immunized with nonchlamydial antigens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2003;36:586-91.
19. 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.
20. 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.
21. Andersen B, Østergaard L, Puho E et al. Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: a historical follow-up study. *Sex Transm Dis* 2005;32:377-81.
22. Egger M, Low N, Smith GD et al. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998;316:1776-80.
23. Kangas I, Andersen B, McCarrigle CA et al. A comparison of sexual behaviour and attitudes of healthy adolescents in a Danish high school in 1982, 1996, and 2001. *Popul Health Metr* 2004;23:5.
24. Bender N, Herrmann B, Andersen B et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect* 2011;87:601-8.

Kræft og infertilitet

Kirsten Tryde Schmidt¹, Anders Nyboe Andersen¹, Anne Loft¹, Erik Ernst² & Claus Yding Andersen³

Hvert år rammes ca. 2.300 danske mænd og kvinder under 40 år af kræft [1]. De hyppigste kræftformer i denne unge aldersgruppe er for mændenes vedkommende testikelkræft og for kvindernes vedkommende brystkræft, mens begge køn har høj forekomst af malignt melanom [1]. Derudover rammes årligt ca. 160 børn under 15 år af kræft, hyppigst akut leukæmi, hjernetumorer og lymfomer [1]. Heldigvis er fem-årsoverlevelsen for unge patienter med kræft steget markant gennem de seneste 3-4 årtier, men dette betyder dog også at flere langtidsoverlevende må indstille sig på en tilværelse med mulige alvorlige følgevirkninger af kræftbehandlingen. En af de alvorligere bivirkninger af kræftbehandling er infertilitet med for tidlig overgangsalder for kvindernes vedkommende

og azoo- eller oligozoospermi for mændenes vedkommende. Såvel piger som drenge, der bliver syge før puberteten, kan risikere aldrig at opnå spontan pubertet.

Formålet med denne statusartikel er at belyse risikoen for tab af ovarie- eller testikelfunktion ved kræftbehandling og at beskrive de forskellige muligheder for at bevare fertiliteten i forbindelse med kræftbehandling.

RISIKO FOR TAB AF OVARIEFUNKTION EFTER KEMO- ELLER STRÅLETERAPI

Kvinder fødes med omkring 2 mio. æg. Ægget, oocytten, er omkranset af granulosa-celler, og denne funktionelle enhed, folliklen, står for kvindens endogene

STATUSARTIKEL

- 1) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
- 2) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 3) Reproduktionsbiologisk Laboratorium, Rigshospitalet