

Behandlingseffekten er oftest kun temporær, hvorfor der bør foretages nedfrysning af sæd, mens behandlingen har effekt.

Varicocele findes hos 10-15% af alle mænd, men hyppigere hos infertile end hos fertile [23]. Effekten af varicocelektomi for sædkvaliteten er omdiskuteret, men det anbefales ofte, at mænd med et stort varicocele (grad 2-3) og stærkt nedsat sædkvalitet tilbydes operation [24].

Ved obstruktiv azoospermi som følge af vasektomi kan vasovasotomi tilbydes. De bedste resultater opnås efter mindre end otte års sterilisation.

Hos mænd med obstruktiv azoospermi kan der udtages spermatozoer fra testikel eller bitestikel til mikroinsemination i oocytter, der er udtaget fra kvinden [25]. Dette kan i nogle tilfælde også foretages hos mænd med nonobstruktiv azoospermi, hvis der i testisbiopsier er vist en vis grad af spermatogenese. For patienter med ophævet spermatogenese vil behandlingen være intrauterin insemination med donorsæd, om end man forestiller sig, at »egne spermatozoer« i fremtiden muligvis vil kunne fremstilles fra stamceller, som er produceret af kropsceller [26].

KORRESPONDANCE: Niels Jørgensen, Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: Niels.Joergensen@regionh.dk

ANTAGET: 11. september 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Fertilitetsbehandlinger 2010. www.sst.dk/publ/Publ2012/DAF/IVF/Fertilitetsbehl2010total.pdf
2. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4177-88.
3. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:271-85.
4. Udredning hos speciallæge ved mandlig infertilitet. Kliniske guidelines. København: Dansk Fertilitetsselskab, 2008.

5. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
6. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? *Environ Health Perspect* 1997;105:1228-32.
7. Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2012;2:e000990 doi:10.1136.
8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5. udg. Geneva: WHO, 2010.
9. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg JM et al. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355:221-30.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
11. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De ME et al. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200:370-4.
12. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(suppl 4):741-803.
13. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49-58.
14. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE et al. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010;171:883-91.
15. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84:919-24.
16. Gollenberg AL, Liu F, Brazil C et al. Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertil Steril* 2010;93:1104-11.
17. Fedder J, Cruger D, Østergaard B et al. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5.
18. Carlsen E, Swan SH, Petersen JH et al. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. *Hum Reprod* 2005;20:942-9.
19. Fedder J. History of cryptorchidism and ejaculate volume as simple predictors for the presence of testicular sperm. *Syst Biol Reprod Med* 2011;57:154-61.
20. Fedder J. Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Arch Androl* 1996;36:41-65.
21. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH et al. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003;18:2089-92.
22. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299-307.
23. Fode M, Sønksen J, Mikines KJ et al. Mikrokirurgisk varicoceleoperation: en retrospektiv opgørelse af danske resultater. *Ugeskr Læger* 2009;171:3421-4.
24. Will MA, Swain J, Fode M et al. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95:841-52.
25. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P et al. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Hum Reprod* 2007;22:1080-5.
26. Kjartansdottir KR, Gabrielsen A, Reda A et al. Differentiation of stem cells upon deprivation of exogenous FGF2: a general approach to study spontaneous differentiation of hESCs in vitro. *Syst Biol Reprod Med* 2012; 18. jun (epub ahead of print).

Årsager, udredning og behandling af abortus habitualis

Elisabeth Clare Larsen¹ & Ole Bjarne Christiansen^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
2) Fertilitetsklinikken, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

Abortus habitualis (AH) defineres som tre på hinanden følgende ufrivillige graviditetstab fra uterus, før fosteret er levedygtigt – dvs. før uge 22 + 0 [1]. Klinisk inddeles AH i tre former: 1) primær AH, hvor kvinden udelukkende har haft aborter, 2) sekundær AH, hvor kvinden efter en fødsel oplever en række aborter, og 3) gentagne senaborter, hvor kvinden har mindst to på hinanden følgende aborter efter uge 12

+ 0 [1]. Tilhører en patient en af disse tre grupper, bør man udrede for AH. Det kan med fordel foregå som et samarbejde mellem almen praksis, gynækologiske speciallæger og fertilitetsklinikker med særlig interesse for emnet.

Ved journaloptagelse er det af stor vigtighed at få en grundig anamnese, hvad angår klassifikation af graviditetstabene (graviditetstab som kun er doku-

menteret ved en positiv graviditetstest = biokemiske graviditeter, første- eller andettrimesteraborter, intrauterin fosterdød) samt komplikationer, gestationsalder, køn og fødselsvægt i forbindelse med fødsler. Oplysninger om fertilitet, tromboembolisk, autoimmun og endokrin sygdom samt livsstilsfaktorer vil bidrage til en mulig genese til aborterne.

EPIDEMIOLOGI

Prævalens

Prævalensen af AH kan opgøres på forskellige måder. Hvis man kun medregner kliniske spontanaborter, der er bekræftet med ultralyd eller udskrabning, bliver prævalensen betydeligt lavere, end hvis man medregner biokemiske graviditeter. I tre studier, hvor man kun inkluderede kliniske spontanaborter, fandt man en prævalens af AH på 0,8-1,4% blandt kvinder med mindst to tidligere graviditeter [2]. Hvis biokemiske graviditeter blev medregnet, skønnedes prævalensen at være 2-3%.

Prognose

Chancen for levendefødsel i første graviditet efter henvisning for AH har været angivet til 63-87% efter tre, 44-73% efter fire og 25-52% efter fem eller flere spontanaborter [3]. Denne store variation skyldes formentligt forskelle i den gestationsalder, hvor patienterne henvender sig til deres fertilitetsklinik efter opnåelse af graviditet [2]. En bedre måde at vurdere prognosen på, er at opgøre chancen for levendefødsel inden for et givet tidsinterval efter henvisning. En sådan registerbaseret opgørelse viste dels, at 67% af patienterne havde fået et barn fem år efter henvisning til den danske AH-klinik, og dels at lav alder og få aborter var associeret med en høj chance for fødsel af et levende barn. For så vidt angår alder havde 81% af kvinderne i aldersgruppen 20-24 år født mindst et barn mod kun 40% i aldersgruppen over 40 år. Tilsvarende var fødselschancen 72% og 50% efter hhv. tre eller seks aborter [3]. Da en stor del af patienterne havde fået behandlinger for AH, hvilket formodes at bedre prognosen, må femårssponanprognoserne formodes at være lavere end de nævnte.

Familiær ophobning

I adskillige studier har man fundet en signifikant øget hyppighed af AH og spontanabort hos førstegrads-slægtninge til kvinder, der har haft AH [2, 4]. Dette kunne indikere, at genetiske faktorer er af betydning i patogenesen til AH. Det er sandsynligt, at AH ofte er forårsaget af en ophobning af en række genpolymorfier, som hver for sig kun bidrager beskedent til den totale risiko (multifaktoriel arvegang) [5].



Ultralydfoto af et 13 uger gammelt foster.

Partnerspecificitet

AH har ofte været betragtet som en partnerspecifik tilstand, og dette har dannet basis for teorier om patogenesen ved AH. Man har dog ikke kunnet dokumentere denne antagelse i noget studie; tværtimod viste en prospektiv undersøgelse, at partnerskift i forløbet af sekundær AH i forhold til intet partnerskift var associeret med en nedsat chance for efterfølgende fødsel af et levende barn: oddsratio (OR) 0,66; 95% konfidens-interval (KI) 0,3-1,3 [6].

Abortus habituais og obstetrisk udfald

Kvinder, der har haft AH, har i forhold til kvinder i baggrundsbefolkningen øget risiko for obstetriske og perinatale komplikationer, når de gennemfører en graviditet både før og efter rækken af spontanaborter [7]. Det er angivet, at OR for intrauterin væksthæmning efter AH er på 2,43-6,89 [8-10], OR for præterm fødsel er på 1,53-3,89 [7-10], og OR for perinatal mortalitet er på 1,10-2,51 [8, 10].

ÅRSAGER TIL ABORTUS HABITUALIS OG BEHANDLING

AH er efter alt at dømme en multifaktoriel lidelse. Flertallet af patienterne har flere risikofaktorer, som enkeltvis er af mindre betydning, men som tilsammen og i samspil kan udløse AH-diagnosen [5]. Heri indgår strukturelle kromosomforandringer hos parret, uterine anomalier, endokrine lidelser, erhvervede og arvede trombofili, immunologisk dysregulering samt livsstilsfaktorer.

Hos patienter, der har få eller ingen risikofaktorer, et lavt antal aborter og ingen konceptionsproblemer, bør der ikke tilbydes aktiv terapi, men tæt monitorering omfattende gentagne målinger af serum-humant choriongonadotropin- og progesteron-niveau samt ultralydskanninger i første trimester (*tender loving care*). Alle patienter, der har haft AH, bør tilbydes ekstra monitorering i tredje trimester på

grund af den øgede risiko for perinatale komplikationer.

KROMOSOMANOMALI

Blandt par, der har haft AH, finder man parentale kromosomabnormiteter hos ca. 5%, hvilket er ca. ti gange hyppigere end i baggrundsbefolkningen. Det drejer sig primært om balancerede translokationer og inversioner, som ikke har fænotypisk effekt hos bærerne, men typisk vil medføre tidlig abort i 50% af graviditeterne, idet de videreføres i ubalanceret form til 50% af kønscellerne. Den kumulerede chance for at få et raskt barn adskiller sig dog ikke fra chancen hos par, der har haft AH og ikke har kromosomanomali [11]. Det er omdiskuteret, om rutinemæssig udredning for parentale kromosomanomalier skal foretages, da analyserne er dyre. Vi anbefaler en fortsat parental kromosomal udredning efter AH da: 1) patienter, der har haft AH, ofte rammes af selvbebrejdelser i deres søgen efter årsager til aborterne, og påvisning af en uforskyldt årsag til disse reducerer stress/depressionsniveauet, 2) risikoen for at føde et barn (med svært handikap) med en ubalanceret karyotype er ca. 0,7% hos translokationsbærere, der har haft AH [11] – disse fostre kan diagnosticeres ved invasiv prænatal diagnostik, som tilbydes kendte translokationsbærere, 3) translokationsbærere, der har haft AH efter in vitro-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI), formentligt med fordel kan tilbydes præimplantationsgenetisk diagnostik (PGD) i forbindelse med næste IVF/ICSI-forsøg, således at kun embryoner uden ubalancerede

translokationer transferes til uterus. I modsætning hertil menes det ikke, at PGD bedrer prognosen for fødsel af et levende barn hos par, der har haft AH og har parentale kromosomanomalier og ingen samtidige konceptionsproblemer.

Føtale kromosomanomalier (ofte trisomier) er årsag til ca. 50% af aborterne hos alle patienter, der har haft AH. Hyppigheden falder med stigende antal forudgående aborter og stiger med tiltagende maternal alder. Præimplantationsgenetisk screening, hvor embryoner med påvist kromosomanomali ikke transferes efter IVF, menes ikke at reducere abortrisikoen hos patienter, der har haft AH [12].

UTERINE ANOMALIER

Uterine anomalier kan være kongenitte eller erhvervede. Kongenitte forandringer inkluderer uterus didelphys, uterus bicornus eller arcuatus og uterine septae. Synekkier, intrakavitære fibromer og polyper er erhvervede forandringer, som ses med øget hyppighed ved stigende alder. I en oversigtsartikel, hvor der var inkluderet oplysninger om 89.861 kvinder, blev prævalensen af kongenitte uterine anomalier angivet til 5,5% (95% KI: 3,5-8,5) i den uselektede population og 15,4% (95% KI: 10,3-23) blandt kvinder, der havde haft AH [13]. Intrauterine septae fandtes med en prævalens på 15,4% blandt kvinder, der både havde infertilitet og havde haft AH, mod blot 2,3% i kontrolpopulationen. Metoder til udredning for uterine anomalier er konventionel ultralydsskanning og kavitetsdiagnostik med vandskanning eller hysteroskopi. Ved sidstnævnte kan man intervenere kirurgisk umiddelbart i forbindelse med den diagnostiske undersøgelse. I flere ukontrollerede studier har man påvist, at graviditetsprognosen bedres efter septumfjernelse hos patienter, der har haft AH [14], men der foreligger endnu ikke prospektive, randomiserede undersøgelser.

ENDOKRINE FORSTYRRELSER

Prævalensen af manifest hypo- eller hypertyroidisme er lav blandt kvinder i fertil alder. Derimod er forekomsten af subklinisk hypothyroidisme og thyroidea-autoimmunitet betydelig, især blandt kvinder, der har haft AH. I en stor metaanalyse med 38 arbejder har man påvist en klar sammenhæng mellem thyroidea-autoimmunitet og AH, hvorfor alle kvinder, der har haft AH, bør undersøges for dette [15]. Tilstedeværelse af thyroidea-peroxidase-antistoffer øgede risikoen for AH (OR: 2,3; 95% KI: 1,5-3,5) og for sporadisk abort (OR: 3,73; 95% KI: 1,8-7,6). Tæt monitoring før og under graviditet er påkrævet med henblik på regulering af eventuel behandling med levothyroxin.



FAKTABOKS

Abortus habitus er en multifaktoriel lidelse, som rammer ca. 1% af alle kvinder, der ønsker at koncipere.

Klassiske årsager er uterine anomalier og kromosomfejl hos parret. Andre årsager er trombofili, endokrine forstyrrelser, immunologiske forandringer og livsstilsfaktorer.

Høj maternal alder og højt antal aborter på henvisningstidspunktet er vigtige uafhængige risikofaktorer for endnu en abort.

Alle patienter bør tilbydes intensiv monitoring i første trimester med henblik på reduktion af stress.

Alle patienter bør tilbydes ekstra monitoring i tredje trimester på grund af øget risiko for obstetriske og perinatale komplikationer.

Ingen behandling er på nuværende tidspunkt fuldt ud dokumenteret. De bedst dokumenterede er lavdosis heparin til fosfolipidantistofpositive patienter og intravenøst givet immunoglobulin til patienter, der har haft sekundær abortus habitus.

Udredning og behandling af disse kvinder er i Danmark centraliseret og foregår på Rigshospitalet, hvortil der årligt henvises ca. 175 par.

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en hyppig endokrin lidelse hos kvinder i fertil alder og er associeret med sporadisk abort og AH, formentlig på grund af hyperinsulinæmi, hyperandrogenæmi og overvægt [16]. Forekomsten af PCOS som defineret ud fra Rotterdamkriterierne er angivet til 8,3% blandt kvinder, der har haft AH [17]. Behandling kan indledes prækonceptionelt med for eksempel tre måneders forbehandling med metformin og p-piller for at korrigere hyperinsulinæmi og hyperandrogenæmi. Hvis kvinden har et *body mass index* over 30 kg/m², bør der tilrådes vægttab, da overvægtige patienter, der har haft AH, ser ud til at have en 70% øget risiko for abort sammenlignet med normalvægtige [18].

TROMBOFILIER

Maternelle trombofilier er associeret med både sporadiske aborter og AH, og den øgede trombosetendens kan være erhvervet eller kongenit [19]. Kongenitte forandringer inkluderer mangel på antitrombin, protein C og protein S samt tilstedeværelse af faktor V_{Leiden}- og protrombingenmutationer. Delvist medfødte forandringer er forhøjelse af faktor VIII og IX samt hyperhomocysteinæmi. Erhvervede forandringer er tilstedeværelse af antifosfolipidantistofferne lupusantikoagulans eller antikardiolipin, eventuelt i kombination. For antikardiolipins vedkommende kan koncentrationen stige midlertidigt i forbindelse med en infektion eller abort, hvorfor kun to klart positive prøver med ca. tre måneders mellemrum bør tillægges betydning [20]. Der er nogen evidens for, at antikoagulationsbehandling med lavdosis heparin (og eventuelt acetylsalicylsyre) øger sandsynligheden for fødsel af et levende barn ved en efterfølgende graviditet hos antifosfolipidpositive patienter, der har haft AH [21]. Anderledes forholder det sig ved de kongenitte trombofilier, for selvom der er en sammenhæng med disse og AH [22], er der endnu ikke studier, hvor man har dokumenteret en positiv effekt af antikoagulationsbehandling på graviditetsprognosen.

IMMUNOLOGISKE ÅRSAGER

Som tidligere nævnt kan en række autoantistoffer påvises hyppigere hos kvinder, der har haft AH, end hos kontrolpersoner [15, 19], og tilstedeværelse af disse antistoffer har en negativ prognostisk betydning. Lymfocytter med *natural killer* (NK)-celle-fænotype er dominerende i endometriet/deciduavævet i den tidlige graviditet. Der er i flere studier fundet afvigende NK-celle-subtyper i perifert blod hos kvinder, der har haft AH [23], men det er uklart, i hvilken grad disse afspejler forholdene i uterus. Dominans af såkaldte type 1-cytokiner og inflammatoriske cytokiner i uterus (blandt andet tumornekrosefaktor (TNF)-

α) menes at disponere til AH [24]; men igen er det uklart, om målinger i perifert blod kan anvendes diagnostisk. De mest overbevisende holdepunkter for, at immunsystemet spiller en rolle ved AH, kommer fra epidemiologisk-immunogenetiske studier, hvor man har påvist, at genetiske biomarkører med formodet betydning for immunologisk dysregulering over for graviditeten findes med øget frekvens hos kvinder, der har haft AH, eller har negativ prognostisk betydning. Det drejer sig om: 1) homozygoti for en 14-basepar-insertion i *humant leukocyt-antigen* (HLA)-G-genet, som er associeret til en lav koncentrationen af opløst HLA-G i plasma [25], 2) tilstedeværelse af klasse II-HLA-alleler, som disponerer for immunitet mod mandsspecifikke minorvævstype (HY)-antigener på fostre af hankøn [26], og 3) genotyper, der disponerer for lav plasmakoncentration af mannosebindende lektin, som har betydning for resistens over for mikroorganismer og frigørelse af inflammatoriske cytokiner [27].

Behandling af AH, hvor immunologisk dysregulering menes at spille en rolle, omfatter prednison, intravenøst givet immunglobulin, TNF-α-antagonister og G-kolonistimulerende faktor [30]. Den eneste af disse behandlinger, som er tilstrækkeligt dokumenteret i metaanalyser af placebokontrollerede undersøgelser, er intravenøst givet immunglobulin, som hos kvinder, der har haft sekundær AH, øger sandsynligheden for fødsel af et levende barn med OR: 2,71 (95% KI: 1,09-6,73) [29] og OR: 1,89 (95% KI: 0,93-3,85) [30].

KONKLUSION

AH er en særlig sygdoms enhed, idet den består af tre konsekutive hændelser, som oftest ikke kan forklares ud fra statistisk tilfældighed. Behandlingen er en ekspertopgave, der kræver tæt samarbejde mellem endokrinologer, genetikere, trombosecentre, fertilitetslæger og obstetrikere.

KORRESPONDANCE: Elisabeth Clare Larsen, Fertilitetsklinikken, Afsnit 4071, Julie Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: elisabeth.clare.larsen@rh.regionh.dk

ANTAGET: 28. august 2012

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

LITTERATUR

1. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:e2216-22.
2. Carp HJ. Recurrent pregnancy loss. Chapter 1: Epidemiology of recurrent pregnancy loss. London: Informa Healthcare, 2007.
3. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS et al. Prognosis for livebirth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119:37-43.
4. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic link. *Mol Hum Reprod* 2011;17:379-85.
5. Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS et al. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:257-67.

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, Jayaprasadan 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. Metroplasy 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 at beskrive typer af evidens for en klinisk sammenhæng mellem klamydia og infertilitet samt at perspektivere dette i forhold til retning for fremtidig forskning.

PATOGESE

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