

# Usikker evidens for Chlamydia-podning i forbindelse med spontan abort

Caroline Sollberger Juhl<sup>1</sup>, Martin Christensen<sup>2</sup> & Isil Pinar Bor<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet  
3) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Regionshospitalet Randers

Antallet af registrerede tilfælde af *Chlamydia trachomatis*-infektioner er steget i de seneste år, og klamydia er den hyppigste seksuelt overførte sygdom i Danmark [1]. I flere undersøgelser har man påvist, at 5-10% af alle seksuelt aktive unge er smittet. Det reelle tal kendes ikke, da infektionen oftest er asymptomatisk [2-4]. Hos den undersøgte del af den danske befolkning i 2010 var hyppigheden højest hos de 15-24-årige, men der fandtes også tilfælde hos de 25-29-årige [1].

En anden diagnostisk udfordring skyldes forskelle i undersøgelsesmetodernes sensitivitet, specificitet og detektionsgrænse. Dyrkning på cellekultur har en specificitet på 100%, men en sensitivitet på 50-85%. Undersøgelse af antigen (direkte immunfluorescensmikroskopi (DFA) og enzymimmunoassay (EIA)) har en høj specificitet (99%), men pga. krydsreaktioner er sensitiviteten på 60-85% for EIA og 80-85% for DFA. Klamydia kan bestemmes ud fra DNA eller RNA.

Ved polymerasekædereaktion (PCR) er detektionsgrænsen på 1-10 mikroorganismer, hvilket er den laveste for de forskellige undersøgelsesmetoder. PCR har en sensitivitet på 90-95% og en specificitet på over 99%. Der kan undersøges serologisk for antistoffer [4].

De danske undersøgelser om klamydia og abort stammer fra 1990'erne, og i disse fokuseres der på præoperativ antibiotisk behandling ved provokeret abort [5, 6]. I et studie fra Horsens konstateredes klamydia hos 15,6% af de kvinder, der ønskede en provokeret abort [7].

Samme tendens ses i andre lande. I et sydafrikansk studie blev der fundet infektioner hos 10% af

de abortsøgende kvinder. Klamydia var den hyppigste (46,5%) diagnosticerede infektion [8]. Ved klamydiainfektion i genitalkanalen er der i forbindelse med en kirurgisk abort en kendt øget risiko for ascenderende infektioner og efterfølgende smerter og sterilitet [5, 6, 9]. I Danmark undersøges og behandles man rutinemæssigt kvinder for klamydia forud for en provokeret abort. Kvinder, der pga. *missed abortion* eller inkomplet spontan abort har behov for et indgreb, tilbydes ikke samme screening. Da indgrebet og risiciene er de samme som hos kvinder, der skal have foretaget provokeret abort, kan det undre, at rutinescreeningen ikke tilbydes kvinder med *missed abortion* [10].

Formålet med denne litteraturgennemgang er at undersøge hyppigheden af klamydia hos kvinder med *missed abortion* og derved klargøre, om der er behov for klamydiascreening og behandling.

## METODE

Baggrunden for denne statusartikel er en søgning for relevante artikler på PubMed, EMBASE samt i Cochranedatabasen. Der er benyttet kombinationer af søgeordene: *chlamydia trachomatis*, *chlamydia infection*, *spontaneous abortion*, *missed abortion* og *miscarriage*. Søgeordene er også anvendt som MeSH-termer. Kriterierne, der blev benyttet, var tekster på engelsk, dansk, norsk eller svensk. Der er søgt på kvinder i alderen 13-44 år, på EMBASE dog 13-64 år pga. søgemaskinens indstilling.

Artiklerne er blevet publiceret fra den 1.1.1990 til den 1.5.2011. Begrundelsen for at vælge denne publiceringsperiode var, at seksuelle vaner ændres over tid, hvorfor data fra før 1990 ikke nødvendigvis ville være repræsentative.

## RESULTATER

Det var vanskeligt at finde studier, hvor man specifikt undersøgte den problemstilling, vi havde rejst. Vi fandt kun én artikel i en søgning med kombinationen af ordene *Chlamydia trachomatis* og *missed abortion*, og artiklen var ikke relevant. Derfor blev søgekriterierne udvidet med ovenstående søgeord. I alt blev der gennemlæst 107 artikeloverskrifter og abstrakter. Artiklerne blev inkluderet, hvis de omhandlede hyppig-



Podningskit til klamydia-test.

heden af en aktuell/akut klamydiainfektion hos kvinder med *missed abortion* eller spontane aborter. Eksklusionskriterierne var sene klamydiainfektioner, klamydias indflydelse på abortus habituais, undersøgelser af testkit, medicinsk behandling og effekt, seksuelle vaner, komplikationer i forbindelse med klamydia og opsporingsregimer. I et stort antal artikler nævnte man klamydia, men artiklerne omhandlede andre agens.

To af artiklerne [11, 12] kunne ikke skaffes med de midler, vi havde til rådighed. I abstrakterne blev det konkluderet, at prævalensen for klamydia var høj blandt kvinder med spontane aborter (32%) [11], og at klamydia kan lede til infektioner, aborter samt fosterdød [12].

Slutresultatet var fem originalartikler. De varierede på flere områder og var ikke helt sammenlignelige. Hos *Hossain et al* var der ingen kontrolgruppe. In- og eksklusionskriterierne er ikke gennemgået, men kvinderne blev testet for andre relevante infektioner. Det anføres, at kvinderne henvendte sig til sundhedsvæsenet, men ikke hvorfor. Kvinder med spontan abort og abortus habituais er inkluderet [13]. Hos *Matovina et al* var årsagen til kvindernes primære kontakt til sundhedsvæsenet truende abort. Inklusionskriterierne var normale cervikale forhold samt fravær af kroniske og arvelige sygdomme. Der var ingen kontrolgruppe [14]. Hos *Rastogi et al* inkluderede man 102 kvinder, fordelt på cases, som søgte sygehus pga. en spontan abort i 6.-24. gestationsuge, og en kontrolgruppe, der var henvist til provokeret abort [15]. Hos *Sozio & Ness* inkluderede man kvinder, der havde haft spontane aborter eller *missed abortion*, og som henvendte sig i en akutmodtagelse pga. blødning eller smerte, og som var gravide [16]. Kontrolgruppen bestod af kvinder med ukomplicerede graviditeter.

For begge grupper var inklusionskriterierne gestationsalder < 22 uger (ved inkludering gennemsnitligt 10-11 uger), enkeltgraviditet, komplet datasæt og nedfrosset urinprøve. Studiet er et *nested case-kontrol-studie* med data, der er udtrukket fra Early Pregnancy Study, hvor man fokuserede på livsstilsfaktorerens påvirkning på graviditetsresultater [16]. I studiet af *Wilkowska-Trojnieł et al* blev patienterne inkluderet ud fra kriteriet spontan abort [17]. De blev inddelt i to grupper: kvinder med én abort og kvinder med to eller flere aborter. Kontrolgruppen bestod af kvinder med ukomplicerede graviditeter. Kvinderne blev undersøgt for klamydia 4-6 måneder efter aborten.

Eksklusionskriterierne var blødning, andre underlivsinfektioner og antibiotisk behandling inden for de seneste tre måneder.

## DISKUSSION

### Hvad er hyppigheden af klamydia hos kvinder med *missed abortion*?

I litteraturen findes der ingen dansk opgørelse over klamydiahypigheden hos kvinder med *missed abortion*. De tal, der findes i udenlandske opgørelser, varierer. *Matovina et al* fandt klamydia hos 1% af kvinderne med *missed abortion* ved PCR-undersøgelse af abortvævet [14]. Kvinderne undersøgte ikke for klamydia, hvilket kan give en underrapportering, da det er muligt at have cervicitis uden en intrauterin infektion [4]. Der var ingen kontrolgruppe. *Sozio & Ness* fandt ingen statistisk signifikant forskel på prævalensen af klamydiainfektion mellem case- og kontrolgrupperne, men en tendens til, at der var flere klamydiasmittede blandt kontrolpersonerne [16]. Her benyttede man DNA-undersøgelse af urin, hvilket i nogle undersøgelser har vist sig at være mindre sensitiv end DNA-undersøgelse ved endocervikal podning [18].

*Rastogi et al* fandt ved EIA på endometrievæv 15,6% klamydiapositive hos kvinderne med *missed abortion* versus 4% hos kontrolgruppen [15]. Kvinderne undersøges ikke for klamydia, og der benyttes EIA frem for DNA/PCR. Men dette var ens for begge grupper. *Wilkowska-Trojnieł et al* benyttede endocervikal podning samt blodprøve (immunglobulin (Ig)A og IgG). Resultaterne støttes af *Rastogi et al*. Ved PCR fandt de, at 11,8% af kvinderne med én *missed abortion* var positive for klamydia mod 2,2% i kontrolgruppen. Serologisk fandtes lignende resultat [17]. Begge disse studier havde en veldefineret kontrolgruppe, hvilket støtter validiteten og muliggør en sammenligning på trods af forskellige undersøgelsesmetoder.

Tilsvarende tendenser viste *Hossain et al*, da alle kvinder med *missed abortion* i deres studie var klamydiapositive [13].

Kvindernes endocervikale podning blev dyrket, men denne undersøgelsesmetode har en lavere sensitivitet end de øvrige anvendte metoder. Endvidere svækkes reliabiliteten og validiteten af studiets størrelse og mangler.

Som følge af størrelse og design med kontrolgrupper synes *Wilkowska-Trojnieł et al*, *Rastogi et al* og *Sozio & Ness* at stå stærkest. I to af undersøgelserne fandt man tendens til øget forekomst af klamydia hos kvinder med *missed abortion*. Den lavere forekomst af klamydia hos *Sozio & Ness* kan skyldes inklusionstidspunktet, da ca. 90% af *missed abortion* sker inden uge 12. På det foreliggende grundlag er det dog ikke muligt at komme med et enkelt svar på hyppigheden af klamydia hos kvinder med *missed abortion*, idet den varierede fra 1 til 100%.

### Er klamydia en årsag til missed abortion?

Der er to veldokumenterede årsager til en *missed abortion*. Den ene er genetisk og udgør formentlig over 50% (45-70%) af tilfældene [19, 20]. Den anden er en anatomisk abnorm uterus [18]. Om infektion spiller en rolle, er forsøgt undersøgt i flere studier [21]. *Sozio & Ness* fandt ingen øget risiko for *missed abortion* hos de klamydiainficerede kvinder [16]. *Matovina et al* fandt blot 1% klamydiapositive blandt kvinder med *missed abortion* [14]. Diagnostikken er lavet på aborteret placentavæv, og konklusionen svækkes yderligere af den manglende kontrolgruppe. Til sammenligning fandt *Rastogi et al* 15,6% klamydiapositive blandt kvinder med *missed abortion* og kun 4% blandt kvinder, der søgte provokeret abort [15]. Resultaterne fra *Wilkowska-Trojnieł et al* støtter igen *Rastogi et al*. Kvinderne i gruppen med én spontan abort havde en signifikant højere prævalens af klamydia end kontrolgruppen. *Hossain et al* fandt som nævnt alle inkluderede kvinder positive for klamydia [13].

De samme tre studier står igen stærkest. Derfor kan det ikke afvises, at klamydia spiller en rolle ved *missed abortion*, om end svaret ikke er entydigt. Det bør understreges, at ætiologien bag *missed abortion* formentlig er multifaktoriel, og at det således kan være vanskeligt at identificere de enkelte faktoreres individuelle indflydelse.

### Bør man rutinemæssigt pøde for klamydia hos kvinder med missed abortion?

Ifølge talrige undersøgelser fra 1990'erne er der en klart øget risiko for udvikling af *pelvic inflammatory disease* efter vaginalinstrumentering ved samtidig inficering med *Chlamydia* [22, 23]. På baggrund af *Chlamydias* hyppighed screenes der i Danmark altid inden en provokeret abort. Kvinder med *missed abortion*, som gennemgår identisk instrumentering, screenes ikke. Der foreligger ingen data, hvormed man kan differentiere mellem kvinder, der søger provokeret abort, og kvinder med *missed abortion*. Muligvis er det interessante kvindernes alder, jf. klamydias aldersbetingede hyppighed [1], og ikke om graviditeten er ønsket eller ej.

I litteraturgennemgangen ses en tendens til, at der er flere klamydiapositive kvinder i grupperne med *missed abortion* end i kontrolgrupperne [15, 17]. Hos *Wilkowska-Trojnieł et al* er hyppigheden af klamydia 11,8% hos kvinder med én *missed abortion* vs. 2,2% hos kontrolgruppen med ukompliceret graviditet. Hvis klamydia er en af årsagerne til *missed abortion*, kan det forklare forskellene i forekomsten. Man kan dog ikke udelukke andre forklaringer, f.eks. rygning, for højt *body mass index* eller kroniske lidelser. *Rastogi et al* benyttede kvinder, der ønskede en provokeret abort, som kontrolgruppe. Hvis det antages, at denne gruppe kvinder er yngre og har skif-



TABEL 1

Studie	Studiedesign	Antal samt fordeling af deltagere	Klamydiadiagnostik, vævstype	Klamydiadiagnostik, undersøgelsesmetode	Konfounder, justeret
<i>Hossain et al</i> , 1990 [13]	Retrospektivt Deskriptivt	Totalt: 9 2 casepatienter, abortus spontanus 7 casepatienter, abortus habitualis Ingen kontrolgruppe	Endocervikal podning	Dyrkning i cellekultur	Ingen
<i>Matovina et al</i> , 2004 [14]	Retrospektivt Deskriptivt	Totalt: 108 108 casepatienter, truende abort Ingen kontrolgruppe	Placentavæv, udhentet ved evacuatio	PCR	Ingen
<i>Rastogi et al</i> , 2000 [15]	Case-kontrol	Totalt: 102 77 casepatienter, spontan abort 25 kontrolpersoner, provokeret abort	Endometrievæv udhentet ved evacuatio	Enzymimmun-assay	Alder, gestationsalder, paritet, graviditetsantal
<i>Sozio &amp; Ness</i> , 1998 [16]	Nested case-kontrol	Totalt: 111 52 casepatienter, <i>missed abortion</i> eller spontan abort 59 kontrolpersoner, ukomplicerede graviditeter	Nedfrosne urinprøver	Ligasekædereaktion	Alder, gestationsalder, klamydiareultat, ryger/ikkeyger, kokainmisbrug og tidligere spontan abort
<i>Wilkowska-Trojnieł et al</i> , 2009 [17]	Case-kontrol	Totalt: 166 76 casepatienter i gruppe 1: 1 spontan abort 44 casepatienter i gruppe 2: 2 eller flere aborter 46 kontrolpersoner, ukomplicerede graviditeter	Endocervikal podning Serum	PCR Serologisk IgA- og IgG-antistofanalyse	Ingen (paritet)

Ig = immunglobulin; PCR = polymerasekædereaktion.

tende partnere, ville man forvente en højere forekomst af klamydia. Imidlertid gør det omvendte sig gældende (Tabel 1). Hos Sozio & Ness fandt man ingen øget forekomst af klamydia hos kvinder med *missed abortion*, men dette kan skyldes inklusions-tidspunktet.

Der er en tendens til øget forekomst af klamydia i forbindelse med *missed abortion*, men ovenstående gennemgang af den eksisterende litteratur kan ikke danne grundlag for en evidensbaseret klinisk rekommandation vedrørende rutinemæssig podning for klamydia hos kvinder med *missed abortion*.

## KONKLUSION

Litteraturgennemgangen giver således ikke et entydigt billede af behovet eller gevinsten ved at screene kvinder med *missed abortion* for klamydia. Der er behov for yderligere og større prospektive kontrollerede undersøgelser for at blotlægge et reelt behov for klamydiascreening af kvinder med *missed abortion*. Ud fra dette vil man kunne udfærdige kliniske rekommandationer, der bygger på god klinisk evidens frem for fordomme og antagelser om forskellige patientgrupper.

**KORRESPONDANCE:** Caroline Sollberger Juhl, Spangsbjerg Park 46, 8800 Viborg.  
E-mail: caroj77@yahoo.com

**ANTAGET:** 27. juni 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 3. september 2012

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

## LITTERATUR

1. Klamydia 2010. EPI-NYT 2011; uge 36.
2. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2007, Chlamydia Prevalence Monitoring Project annual report – 2007. [www.cdc.gov/std/Chlamydia2007](http://www.cdc.gov/std/Chlamydia2007).
3. Bakken I, Skjeldestad F, Nordbø S. Chlamydia trachomatis blant abortsøkende kvinner i Trondheim 1985-2000. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124:1638-40.
4. Land JA, van Bergen JE, Morrè SA et al. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. Hum Reprod Update 2010;16:189-204.
5. Sørensen JL, Thranov I, Hoff G et al. Early- and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical Chlamydia trachomatis infection at the time of induced abortion – a follow-up study. Infection 1994;22:242-6.
6. Blackwell AL, Thomas PD, Emery SJ et al. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. Lancet 1993;342:206-9.
7. Baczyńska A, Hvid M, Lamy P et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Chlamydia trachomatis among Danish patients requesting abortion. Syst Biol Reprod Med 2008;54:127-34.
8. de Jongh M, Lekalakala MR, le Roux M et al. Risk of having a sexually transmitted infection in women presenting at a termination of pregnancy clinic in Pretoria, South Africa. J Obstet Gynaecol 2010;30:480-3.
9. Osseer S, Persson K. Postabortion pelvic infection associated with Chlamydia trachomatis and the influence of humoral immunity. Am J Obstet Gynecol 1984;150:699-703.
10. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Kliniske guidelines – obstetric. [www.dsog.dk/hindsgavl\\_guidelines.shtml](http://www.dsog.dk/hindsgavl_guidelines.shtml) (19. jun 2012).
11. Magon T, Kluz S, Chrusciel A et al. The PCR assessed prevalence of Chlamydia trachomatis in aborted tissues. Med Wieku Rozwoj 2005;9:43-8.
12. Ostaszewska-Puchalska I, Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B et al. Chlamydia trachomatis infections in women with adverse pregnancy outcome. Med Wieku Rozwoj 2005;9:49-56.
13. Hossain A, Arif M, Ramia S et al. Chlamydia trachomatis as a cause of abortion. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1990;1:52-5.
14. Matovina M, Husnjak K, Milutin N et al. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. Fertil Steril 2004;81:662-8.
15. Rastogi S, Salhan S, Mittal A. Detection of Chlamydia trachomatis antigen in spontaneous abortions. Br J Biomed Sci 2000;57:126-9.



## FAKTABOKS

9% af den undersøgte del af den danske befolkning er klamydiapositive.

16% af abortsøgende kvinder er klamydiapositive.

Der findes ingen danske tal for hyppigheden af klamydia hos kvinder med *missed abortion*.

Risikoen for udvikling af *pelvic inflammatory disease* efter vaginalinstrumentering hos klamydiapositive er 20-43%.

Der er ingen evidens for behov for klamydiapodning hos kvinder med *missed abortion* – men heller ikke evidens for *ikke* at pode.

16. Sozio J, Ness RB. Chlamydia lower genital tract infection and spontaneous abortion. Infect Dis Obstet Gynecol 1998;6:8-12.
17. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I et al. The influence of Chlamydia trachomatis infection on spontaneous abortion. Adv Med Sci 2009;54:86-90.
18. Andersen B, Østergaard I, Olesen F. Manglende evidens for screening for klamydiainfektioner. Ugeskr Læger 2010;172:2059-61.
19. Wolf GC, Horgor EO 3rd. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1364-8.
20. García-Enguidanos A, Calle ME, Valero J et al. Risk factors in miscarriage: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;102:111-9.
21. McDonald HM, Chambers HM. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? Infect Dis Obstet Gynecol 2000;8:220-7.
22. Qvigstad E, Skaug K, Jerve F et al. Pelvic inflammatory disease associated with Chlamydia trachomatis infection after therapeutic abortion. Br J Vener Dis 1983;59:189-92.
23. Sørensen JL, Thranov I, Hoff G et al. A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammatory disease after first trimester abortion. BJOG 1992;99:4348.