

# Proefschrift

## *Chlamydia trachomatis*-infecties tijdens de zwangerschap: Gevolgen voor zwangerschapsuitkomst en pasgeborenen

G.I.J.G. Rours

Ingrid Rours promoveerde op 11 juni 2010 aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Chlamydia trachomatis infections during pregnancy: Consequences for pregnant women and infants*. Het promotieonderzoek was gericht op het in kaart brengen van de gevolgen van *C. trachomatis*-infecties voor zwangere vrouwen en pasgeborenen om daarmee een bijdrage te leveren aan toekomstige besluitvorming over *C. trachomatis*-screening tijdens de zwangerschap.

*Chlamydia trachomatis* is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare infectie wereldwijd en verantwoordelijk voor een aanzienlijk aantal urogenitale infecties bij mannen en vrouwen. Evenals vele andere seksueel overdraagbare infecties is chlamydia met name belangrijk voor vrouwen aangezien de gevolgen van infectie schadelijker zijn voor de reproductieve gezondheid van vrouwen dan van mannen.

Acute *C. trachomatis*-infecties zijn goed te behandelen, maar de meeste infecties verlopen asymptomatisch en worden daarom niet gediagnosticeerd en behandeld. Door het sluimerende, chronische karakter met inflammatoire en fibrotische veranderingen kan infectie ernstige complicaties tot gevolg hebben zoals 'pelvic inflammatory disease' (PID), extra-uteriene graviditeit, infertiliteit en chronische buikpijn. Bovendien kan chlamydia gevolgen hebben voor de zwangerschapsuitkomst en kan overdracht naar pasgeborenen plaatsvinden. De gezondheidseconomische gevolgen van *C. trachomatis*-infecties kunnen hierdoor groot zijn. Omdat op dit moment nog geen chlamydia-vaccin beschikbaar is, zal gezondheidswinst alleen verkregen kunnen worden via actieve opsporing en behandeling van *C. trachomatis*-infecties

of incomplete abortus), bleek 48% één of meer seksueel overdraagbare infecties tijdens de zwangerschap te hebben: 18% hiv, 23% *Treponema pallidum*, 12% *C. trachomatis* en 9% *Neisseria gonorrhoeae*. De infecties konden niet geassocieerd worden met symptomen, maar wel met in demografische en socio-economische karakteristieken. Bij *C. trachomatis*-infecties was er sprake van een afnemende trend met leeftijd: 22% van vrouwen < 20 jaar testte positief versus 5% van vrouwen ≥ 30 jaar. Tijdens een controle 6 tot 12 weken na de bevalling werden de postnatale gevolgen van *C. trachomatis*-dragerschap tijdens de zwangerschap voor moeder en kind geëvalueerd. Lokale tetracycline profylaxe bleek onvoldoende te zijn om transmissie van infectie naar pasgeborenen te voorkomen. Ondanks het feit dat aan alle pasgeborenen direct na geboorte tetracycline oogzalf werd gegeven, bleek dat bij 30% van de vrouwen overdracht van *C. trachomatis* naar de pasgeborene had plaatsgevonden. Nucleïnezuur amplificatietesten en/of kweken van de nasofarynx en conjunctivae testten positief voor *C. trachomatis* bij respectievelijk 83% en 39% van de zuigelingen. Voorts hadden chlamydiapositieve vrouwen vaker klinische tekenen van postpartum PID (18%).

### Johannesburg: prevalentie, perinatale overdracht en postnatale gevolgen

In Zuid Afrika, werd bij vrouwen vlak voor hun bevalling in het Johannesburg General Hospital, onderzocht of zij een soa hadden. Van 766 vrouwen (met exclusie van vrouwen met een spoedsectio

### Rotterdam: prevalentie en risicofactoren

Ook in Nederland werd onderzoek gedaan naar soa tijdens de zwangerschap.

Onderzoek onder 4055 zwangere vrouwen uit de verloskundige praktijken of prenatale klinieken die meededen aan de *Generation R Studie* in Rotterdam, wees uit dat 4% positief testte voor

*C. trachomatis*. De prevalentie was omgekeerd evenredig met leeftijd: 14% van de vrouwen < dan 21 jaar testte positief, 7% van vrouwen tussen 21 en 25 jaar, en 2% van vrouwen > dan 30 jaar. Verder kwam chlamydia het meest voor bij Antilliaanse (16%), Kaap Verdianse (11%) en Surinaamse (9%) vrouwen, alleenstaanden (12%), vrouwen met een eerste zwangerschap (5%), of met een laag opleidingsniveau (6%), met meerdere seksuele partners in het jaar voorafgaand aan de zwangerschap (8%) of met een seksueel overdraagbare infectie in de voorgeschiedenis (6%). Onafhankelijke risicofactoren voor infectie waren leeftijd < 21 jaar, Antilliaanse etniciteit, en alleenstaand zijn.

**Generation R-studie**

In 2002 startte in Rotterdam het Generation R-onderzoek, een prospectief op de populatie-gebaseerd cohortonderzoek. Het onderzoek bestudeert de groei, ontwikkeling en gezondheid vanaf het vroege foetale leven tot de jongvolwassenheid. Het onderzoek richt zich op 4 primaire onderzoeksgebieden: groei en fysieke ontwikkeling, gedragsmatige en cognitieve ontwikkeling, ziekten op de kinderleeftijd, en gezondheid en gezondheidszorg voor zwangeren en hun kinderen.

**Zwangerschapsuitkomst en vroeggeboorte**

In het bovenstaande cohort uit de Generation R-studie werd eveneens de zwangerschapsuitkomst van 3913 vrouwen geëvalueerd. Het bleek dat 18% van vrouwen met een bevalling vóór 32 weken zwangerschapsduur en 11% van vrouwen met een bevalling vóór 35 weken zwangerschapsduur positief testten voor *C. trachomatis* in vergelijking tot 4% van vrouwen die à terme bevielden. Na correctie voor diverse mogelijk versturende variabelen (confounders) bleek dat *C. trachomatis*-infectie geassocieerd was met vroeggeboorte vóór 32 weken en 35 weken zwangerschapsduur. De population attributable risk (PAR) van *C. trachomatis*-infectie voor een zwangerschapsduur van 32 weken en 35 weken was respectievelijk 15% en 7%. Extrapolatie van deze bevindingen naar Nederland, liet zien dat *C. trachomatis*-infectie bijdroeg aan 450 en 525 vroeggeboorten vóór respectievelijk 32 weken en 35 weken zwangerschapsduur. Daarbij moet enerzijds opgemerkt worden dat een PAR afhankelijk is van de *chlamydia*-prevalentie in een populatie en derhalve per regio kan variëren en anderzijds dat de Generation R-studie enigszins naar een gezondere populatie neigde en er minder vrouwen met vroeggeboorte geïnccludeerd waren. *Chlamydia* was niet geassocieerd met laag geboortegewicht.

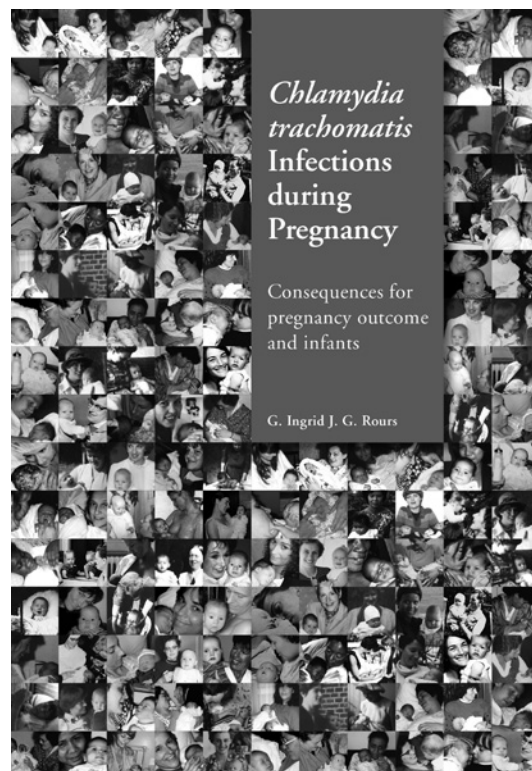
**Vroeggeboorte en ontstekingsverschijnselen in placenta**

In een volgende studie waarbij alleen vrouwen met een bevalling vóór een zwangerschapsduur van 32 weken werden geïnccludeerd, werden deze bevindingen ondersteund. *C. trachomatis* werd aangetoond in 25% van de placenta's van 304 vrouwen met

vroeggeboorte. Histologische tekenen van placentaire ontstekingen werden in 40% van de placenta's gevonden en significant vaker in placenta's met *C. trachomatis* (54%) dan placenta's zonder *chlamydia* (36%). Ook werd *C. trachomatis* vaker waargenomen met toenemende progressie en intensiteit van ontstekingsverschijnselen in de placenta; met name aan maternale zijde.

**Perinatale overdracht**

De gevolgen van perinatale overdracht werden onderzocht in zuigelingen met conjunctivitis en luchtwegklachten. *C. trachomatis* was de belangrijkste verwekker (63%) van neonatale conjunctivitis in een studie van 87 zuigelingen < 3 maanden die het ziekenhuis bezochten. In het retrospectieve gedeelte van de studie bleek dat niet alle zuigelingen getest werden voor *C. trachomatis*. Mucopurulente afscheiding, zwelling van de ogen, erytheem van de conjunctivae en respiratoire klachten werden gezien, 95%, 73%, 65% en 38% van de zuigelingen met *C. trachomatis*-conjunctivitis, maar klinisch onderscheid met conjunctivitis ten gevolge van andere verwekkers was niet mogelijk. Het enige verschil was dat zuigelingen met *chlamydia*-conjunctivitis significant vaker tussen 1 en 6 weken na geboorte gepresenteerd werden. Vóór het stellen van de microbiologische diagnose kregen veel zuigelingen die positief waren voor *C. trachomatis* niet de juiste behandeling met antibiotica. Huisartsen schreven anti-*chlamydia*-antibiotica aan 12% en systemische antibiotica aan 10% van de *chlamydia*-positieve zuigelingen voor en oogartsen aan 51% en 17% respectievelijk, waarbij oogartsen na gestelde diagnose de zuigelingen verwezen naar een kinderarts. In een andere studie van 148 zuigelingen <6 maanden die gedurende een jaar met luchtwegklachten gepresenteerd werden aan het ziekenhuis, testte 7% van de respiratoire materialen, voornamelijk nasofarynx watten, positief voor *C. trachomatis*. Op



basis van de kliniek en aanvraag van betrokken artsen werden de materialen eerder uitgebreid getest voor respiratoire virussen en *Mycoplasma pneumoniae*, maar er werden geen testen aangevraagd voor *C. trachomatis*. *C. trachomatis*-infectie was de meest voorkomende verwekker na het Respiratoir Syncytiaal Virus (28%).

## Testmethoden voor screening

In verband met de kosteneffectiviteit van screening tijdens de zwangerschap werden, met gebruik van urinemonsters van 750 asymptomatische zwangere vrouwen, diverse testmethoden onderzocht. Aanvankelijk werd de kwaliteit van 3 verschillende DNA-isolatiemethoden onderzocht met 350 individuele urinemonsters en 70 pools van 5 urinemonsters van dezelfde subset. De standaard Cobas Amplicortest werd vergeleken met de Cobas Amplicor in combinatie met voorafgaande DNA-isolatie met de MagNA Pure large-volume kit en de MagNA Pure bacterial DNA isolation kit, waarbij een sensitiviteit van 52%, 48% en 93% voor *C. trachomatis* werd gevonden. Vervolgens werd de kwaliteit van de Cobas Amplicor voor individuele testen vergeleken met gepoold testen als ook met gepoold testen met een combinatie van de Cobas Amplicor en MagNA Pure bacterial DNA isolation kit. Dit resulteerde in een sensitiviteit van 65%, 42% en 92%. De prevalentie van *C. trachomatis* was 6% in deze populatie. Tevens werd aangetoond dat pooling van urinemonsters met de gecombineerde methode slechts 56% kostte van de standaard Cobas Amplicortest voor individuele urinemonsters. De kosten per positief vastgestelde casus in de gecombineerde methode waren slechts 39% van de standaard kosten. Gepoold testen voor *C. trachomatis*-infectie met niet-invasieve materialen is derhalve bruikbaar voor zwangere vrouwen en verlaagt de kosten van grootschalig screeningsonderzoek tijdens de zwangerschap.

## Kosteneffectiviteit van prenatale screening in Nederland

Een kosteneffectiviteitanalyse werd gemaakt van *C. trachomatis*-screening onder zwangere vrouwen in Nederland op basis van een statisch model en de hiervoor genoemde bevindingen. Een farmaco-economisch beslismodel werd ontwikkeld, waarin mogelijke gezondheidsuitkomsten van *C. trachomatis*-infectie tijdens de zwangerschap werden opgenomen zoals PID en chronische buikpijn als ook infertiliteit en extra-uteriniteit bij een volgende zwangerschap, prematuriteit met alle mogelijke gevolgen en neonatale conjunctivitis en luchtweginfectie, als ook ziekte van de partner. De kosten die voorkomen zouden kunnen worden, werden berekend door de gezondheidsuitkomsten te koppelen aan gezondheidskosten en productiviteitsverlies. De kosteneffectiviteit werd geschat in basecase-, sensitiviteit- en scenarioanalyses. In de basecaseanalyse werden de kosten om 1000 zwangere vrouwen met *C. trachomatis* te diagnosticeren geschat op € 378.300. Kostenbesparingen betreffende complicaties werden geschat op € 814.400, hetgeen resulteerde in omvangrijke nettokostenbesparingen. Een sensitiviteitanalyse liet zien dat netto kostenbesparingen bleven bestaan bij een testprijs tot € 28 met een preventie van complicaties van slechts 25% en een risico voor PID van slechts 0,4%. Een scenarioanalyse toonde

nog meer kostenbesparingen met gerichte screening voor vrouwen onder 30 jaar en vrouwen die voor het eerst zwanger zijn.

## Conclusie

*C. trachomatis*-infectie tijdens de zwangerschap is een belangrijk gezondheidsprobleem in Nederland dat klinisch onvoldoende onderkend wordt. *Chlamydia* kan niet alleen ernstige gevolgen hebben voor vrouwen en pasgeborenen, maar ook leiden tot vroeggeboorte. Vroegtijdige opsporing door middel van screening is daarom belangrijk en mogelijk met gebruik van niet-invasieve materialen en zeer gevoelige nucleïnezuurtesten. Screening van zwangere vrouwen in Nederland voor *C. trachomatis* is kosteneffectief en in de meeste gevallen zelfs kostenbesparend. Vervolgonderzoek naar de kosteneffectiviteit van de implementatie van prenatale screening voor *C. trachomatis* is aan te bevelen.

## Auteur

G.I.J.G. Rours, afdeling Kinderinfectieziekten & immunologie en medische microbiologie & infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentie:

G.I.J.G. Rours | g.rours@erasmusmc.nl

*Chlamydia trachomatis* infections during pregnancy: Consequences for pregnant women and infants  
 Promotoren: Prof.dr. H.A. Verbrugh, Prof.dr. R. de Groot  
 Co-promotor: Dr. R.P. Verkooijen  
 ISBN 978-90-9025435-7  
 Link: [http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/20408/100611\\_Rours,%20Gerry%20Ingrid%20Jacqueline%20Gabrielle.pdf](http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/20408/100611_Rours,%20Gerry%20Ingrid%20Jacqueline%20Gabrielle.pdf)

Diverse studies zijn uitgevoerd in samenwerking met het Johannesburg General Hospital (verloskunde, kindergeneeskunde), Witwatersrand Universiteit, en het South African Institute for Medical Research, in Johannesburg, Zuid-Afrika, het Erasmus MC-Sophia en Erasmus MC (kindergeneeskunde, neonatologie, medische microbiologie en infectieziekten, pathologie) alsmede het Oogziekenhuis in Rotterdam, en de Universiteit van Groningen (farmaco-epidemiologie & farmaco-economie).