

Aus der Universitätsfrauenklinik
Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Poliklinik

Leitung: Prof. Dr. med. univ. G. Gitsch

der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau



***Chlamydia trachomatis* Prävalenz im Wochenbett
Ein Screening an 2794 Wöchnerinnen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2008

von

Birte Kulemann

geboren in
Hamburg

Dekan: Prof. Dr. med. Christoph Peters

1. Gutachter: PD Dr. med. Andreas Clad

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Frank

Jahr der Promotion: 2009

*Meinen Eltern Susanne und Thomas,
meiner Schwester Lea
und Sebastian*

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	4
2. Biologie und medizinische Bedeutung	5
2.1. Biologie der Chlamydieninfektion	5
2.2. Klinik und Komplikationen	6
2.3. Epidemiologie	7
2.3.1. Prävalenz im Ausland	7
2.3.2. Prävalenz in Deutschland	9
2.3.3. Risikofaktoren für eine Chlamydieninfektion	9
2.4. Prävention	10
3. Diagnostik	12
3.1. Gängige Testverfahren und Probematerialien	12
3.1.1. Sensitivität und Spezifität	13
3.2. Goldstandard	13
4. Chlamydien in Schwangerschaft und Wochenbett	15
4.1. Chlamydien in der Schwangerschaft	15
4.2. Wochenbett (Puerperium)	16
5. Therapie	17
6. Fragestellung	17
7. Methoden und Material	18
7.1. Population	18
7.1.1. Zeitpunkt des Wöchnerinnenscreenings und der Kontrolle bei positivem Befund	18
7.1.2. Frühgeburtslichkeit	18

7.1.3. Screeninguntersuchung in der Schwangerschaft	19
7.1.4. Partner Screening	19
7.1.5. Neonatale Infektion	19
7.2. Verwendetes Testverfahren bis Oktober 2003: Ligase-Kettenreaktion(LCR)	20
7.3. Verwendetes Testverfahren ab Oktober 2003: Strangverdrängungsamplifikation (SDA)	20
7.3.1. Probengewinnung und Lagerung	20
7.3.2. Zubehör, Reagenzien, Instrumente	21
7.3.3. Analyseverfahren für nicht konservierten (unverdünnten) Urin	22
7.3.4. Aufbereitung	22
7.3.5. Qualitätskontrolle	23
7.3.6. Auswertung und Interpretation	23
7.4. Statistische Methoden, Hard- und Software	24
7.5. Ethikkommission	25
8. Ergebnisse	26
8.1. Gesamtprävalenz	26
8.2. Alter der Kohorte	26
8.3. Altersverteilung der Chlamydienprävalenz	27
8.4. Schwangerschaft	29
8.4.1. Screeningzeitpunkt	29
8.4.2. Untersuchungsmethoden in der Schwangerschaft	31
8.4.3. Frühgeburtslichkeit	32
8.5. Partneruntersuchung	33
8.5.1. Partnerprävalenz	34
8.5.2. Partner-Konkordanz	34
8.6. Datentabelle	36

9. Diskussion	38
9.1. Psychische Aspekte des Chlamydien Screenings in der Schwangerschaft	38
9.2. Gesamtprävalenz	39
9.3. Hohe Prävalenz bei Frauen unter 25 Jahren	40
9.4. NAATS beim Wöchnerinnenscreening	44
9.5. Heterogene Tests beim Gynäkologen in der Schwangerschaft	46
9.6. Neugeboreneninfektion seltener als in Literatur, leichte Frühgeburtlichkeit	48
9.7. Reinfektion durch Partner, Partnertherapie	50
9.8. Screening in der Schwangerschaft oder im Wochenbett?	52
10. Zusammenfassung	54
11. Abkürzungsverzeichnis	55
12. Abbildungen	56
13. Tabellenverzeichnis	58
14. Literaturverzeichnis	59
15. Veröffentlichungen	70
16. Curriculum vitae	71
17. Danksagung	72

1. Einleitung

Die genitale Infektion mit *Chlamydia trachomatis* ist die weltweit häufigste bakterielle sexuell übertragbare Erkrankung. Weltweit, auch in Deutschland und Europa, sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene von dieser meist asymptomatisch verlaufenden Infektion betroffen (Carvalho Gomes H. et al. 2005). Die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung kann derzeit nur geschätzt werden und liegt bei Frauen unter 25 Jahren zwischen 4% und 5% (Clad A. et al. 2001, Carvalho Gomes H. et al. 2005). Obwohl der Einfluss auf die männliche Fertilität sehr gering zu sein scheint (Eggert-Kruse W. et al. 1997), kann eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* bei Frauen schwere Folgen haben. Sie kann zu Endometritis mit Zwischenblutungen, Salpingitis mit Zerstörung des Tubenepithels und beidseitigem Tubenverschluss im Bereich des Fimbrientrichters, chronischen Unterbauchschmerzen (engl. zusammenfassend Pelvic Inflammatory Disease = PID genannt) und zu einer Peritonitis mit Adhäsionen im kleinen Becken und Perihepatitis führen. Bei der Übertragung des humanen Immunschwäche-Virus (HIV) wird den sexuell übertragbaren Krankheiten (engl. Sexually transmitted diseases = STDs) und speziell *Chlamydia trachomatis* eine begünstigende Rolle zugeschrieben (Cohen M.S. et al. 1997). Zudem wird eine begünstigende Rolle bei der Entstehung des Zervixkarzinoms diskutiert (Wallin K.L. et al. 2002).

Aufgrund des bei 75% der Frauen und 90% der Männer asymptomatischen Verlaufes bleibt die Infektion meist unbemerkt. Zudem sind Jugendliche in Deutschland nur selten über genitale Chlamydieninfektionen und deren mögliche Langzeitfolgen informiert (Gille G. et al. 2005).

Aber auch unter Gynäkologen und Ärzten anderer Fachgebiete sind Chlamydien wenig bekannt. Im April 2008 beschloss der Gemeinsame Bundesausschusses (GBA) ein jährliches Chlamydiencreening unter Verwendung von Nukleinsäureamplifikationstests für alle Frauen unter 25 Jahren einzuführen. Zudem soll ein Merkblatt zum Thema *Chlamydia trachomatis* erstellt werden.

Ziel:

Die in dieser Arbeit vorgelegten Zahlen zur Prävalenz genitaler Chlamydieninfektionen bei Frauen im Wochenbett sollen einen Beitrag zur Abschätzung der Verbreitung genitaler Chlamydieninfektionen in Deutschland, zum Verständnis der Persistenz und Klinik der Infektion und zur Verbesserung des Screeningsystems in Deutschland leisten.

2. Biologie und medizinische Bedeutung

2.1. Biologie der Chlamydieninfektion

Chlamydien unterscheiden sich von anderen Bakterien durch ihre Größe und ihren speziellen obligat intrazellulären Vermehrungszyklus. Die vier derzeit bekannten Arten der Gattung *Chlamydia* (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* und *Chlamydia pecorum*) gehören zu der Familie der Chlamydiaceae, welche der eigenständigen Ordnung Chlamydiales untergeordnet ist.

Während die Spezies *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* und *C. psittaci* humanpathogene Erreger sind, ist *C. pecorum* nach bisherigem Kenntnisstand ausschließlich tierpathogen.

Genitale Chlamydieninfektionen beim Menschen werden durch die Serotypen D-K von *Chlamydia trachomatis* hervorgerufen. *Chlamydia trachomatis* zeichnet sich durch einen biphasischen Entwicklungszyklus aus. Die Elementarkörperchen (EK) stellen die sehr kleine (200-300 nm) infektiöse extrazelluläre Form dar. Die metabolisch inaktiven EK sind der Antibiotikatherapie unzugänglich. Sie werden über einen Endozytosevorgang in die Wirtszelle aufgenommen. Mehrere endozytierte Vakuolen verschmelzen nun miteinander und bilden einen sogenannten Einschluss. In diesem differenzieren die EK in die größeren (700-1000 nm) aufgelockerten Retikulärkörperchen (RK), welche die nicht-infektiöse intrazelluläre Vermehrungsform darstellen. Die RK beginnen sich durch Zweiteilung zu vermehren; nur in diesem Stadium ist eine Antibiotikatherapie erfolgreich. Nach einer Vermehrungszeit von 48-72 Stunden differenzieren sich die Retikulärkörperchen zurück in die infektiösen, therapieresistenten Elementarkörperchen, die im Zelleinschluss persistieren oder durch Lyse der Wirtszelle oder Exocytose freigesetzt werden und nachfolgend weitere Zellen infizieren (Clad A. 2002).

Chlamydia trachomatis besitzt verschiedene Serovare. Für das Trachom sind die Serovare A-C verantwortlich, welche durch Schmierinfektion übertragen werden und die häufigste Erblindungsursache in Afrika darstellen.

Für eine okulo-genitale Infektion sind die Serovare D-K verantwortlich. *Chlamydia trachomatis* kann durch direkte Schmierinfektion vom Genital auf die Bindehaut übertragen werden, z.B. unter der vaginalen Geburt von der infizierten Mutter auf das Neugeborene.

Chlamydia trachomatis infiziert nur Zylinderepithelzellen, aber keine Plattenepithelzellen (Chernesky M.A. 2005). Bei der Frau infiziert *Chlamydia trachomatis* die Zylinderepithelzellen des Uterus (Portioektomie, Zervix und Endometrium), der Tuben, des Peritoneums, der Bartholinischen Drüsen sowie der Urethra. Die Ovarien sind von

einer Infektion nicht betroffen. Beim Mann sind Urethra und selten Nebenhoden Zielorgane. Zusätzlich können die Serovare D-K bei Mann und Frau durch Schmierinfektion zu der fälschlich sogenannten Schwimmbadkonjunktivitis des Erwachsenen führen. Unter der Geburt kann es zur Infektion des Neugeborenen kommen, was etwa 10 Tage post partum zu einer neonatalen Konjunktivitis oder 4-17 Wochen postpartal zu einer Pneumonie führen kann. Die Serovare D-K führen im Gegensatz zum Trachom nie zur Erblindung (Clad A. 2002).

2.2. Klinik und Komplikationen

Genitale Chlamydieninfektionen verlaufen bei Frauen in 75% der Fälle asymptomatisch (Carvalho Gomes H. et al. 2005; Gille G. et al. 2005). Bei etwa 25% der infizierten Frauen zeigen sich Symptome wie leichte Dysurie, klebrig-gelber Ausfluss, Unterbauchschmerzen sowie Dyspareunie bei tiefer Penetration. Bei Männern finden sich relativ selten Symptome (etwa 10%) wie Dysurie oder Harnröhrenausfluss (Clad A. 2002), die nach einigen Tagen oder Wochen spontan sistieren.

Bei etwa 10% der infizierten Frauen kommt es zur Perihepatitis (Fitz-Hughes-Curtis Syndrom), die sich durch wochenlange heftige atemabhängige Oberbauchschmerzen äußert. Durch Aszension über die Tuben erreichen die Chlamydien das Peritoneum und führen dort – vor allem zwischen rechtem Leberlappen und Zwerchfellperitoneum zu Verwachsungen. Oft werden diese Beschwerden für eine Cholezystitis gehalten (Clad A. 2002).

Die wichtigste nicht gynäkologische Differentialdiagnose einer Chlamydienadnexitis (PID) ist die akute Appendizitis.

Es kann durch eine Chlamydieninfektion in seltenen Fällen auch zu einer reaktiven Monarthrit kommen, welche in Kombination mit Konjunktivitis und Urethritis als Morbus Reiter bezeichnet wird.

Durch die oft asymptomatisch verlaufende Salpingitis und der daraus resultierenden Verklebung der distalen Tubenabschnitte kann es zu sekundärer Sterilität kommen, welche meist erst Jahre nach der abgelaufenen Infektion bei unerfülltem Kinderwunsch diagnostiziert wird. Durch den entstandenen Tubenschaden gehört die Extrauterin gravidität auch zu den möglichen Folgen einer genitalen Chlamydieninfektion.

Für Männer haben genitale Chlamydieninfektionen – bis auf die Übertragen der Infektion auf ihre Partnerin - kaum Folgen. So wird die Qualität des Spermas durch eine

abgelaufene Chlamydien Infektion nicht beeinträchtigt (Eggert-Kruse W. et al. 1997). Eine Chlamydien bedingte Epididymiditis ist sehr selten.

2.3. Epidemiologie

2.3.1. Prävalenz im Ausland

Nach Schätzungen aus dem Jahr 2000 sind 9.1 Millionen US-Amerikaner zwischen 15-24 Jahren mit einer sexuell übertragbaren Krankheit (engl. Sexually transmitted disease = STD) infiziert. Davon sind 88% von HPV (humane Papillomviren), Trichomonaden oder Chlamydia trachomatis betroffen (Weinstock H. et al. 2004).

Es wird in den USA ein jährliches Chlamydien-Screening für Frauen unter 25 Jahren – jedoch nicht für Männer – durchgeführt. Hier liegt die Prävalenz der Frauen laut Schätzungen abhängig von der Altersgruppe zwischen 5,6% bei über 25-jährigen und 14,4% bei unter 25-jährigen (Gaydos C. et al. 2006). Bei männlichen Gefängnisinsassen zeigten Studien an 1800 Männern eine Gesamtprävalenz von 6,4% und eine Prävalenz von 14,4% bei unter 25-jährigen (Gift T.L. et al. 2006). Eine Gruppe von 2222 untersuchten 14-18-jährigen jungen Männer in Kalifornien wies eine Prävalenz von 4% auf. Die jungen Männer wurden bei einer Routineuntersuchung im Krankenhaus mit dem Strangverdrängungsamplifikationstest (SDA) im Erststrahlurin untersucht. Die Studie untersuchte nicht die einzelnen Altersgruppen (Tebb K.P. et al. 2005).

In Großbritannien wird dem Chlamydien-Screening eine große Bedeutung beigemessen. In England wurde eine Meldepflicht der Chlamydieninfektion eingeführt, die bei unter 25-jährigen eine Prävalenz von 10,1% der weiblichen Bevölkerung und 13,3% der männlichen Bevölkerung dokumentiert. Bei der Studie handelt es sich nicht um eine Risikostudie, da die Screeningdaten aus Kliniken, die nur Geschlechtskrankheiten oder Sterilität behandeln, nicht mit einbezogen wurden (LaMontagne D.S. et al. 2004).

Alter	n	Prävalenz
Weiblich <25 Jahre	15241	10,1%
Männlich < 25 Jahre	1172	13,3%

Tabelle 1: Prävalenzdaten aus England (LaMontagne D.S. et al. 2004)

Eine wesentlich kleinere Bevölkerungsstudie aus England von Low N et al. (2004) ermittelte in der Altersgruppe der 16- bis 39-jährigen deutlich niedrigere Prävalenz von

2,8%. Dabei lag die Prävalenz in der Altersgruppe der 16- bis 25-jährigen deutlich darüber. Frauen dieser Altersgruppe zeigten eine Prävalenz von 7,2% und Männer 5,0%.

Alter	n	Prävalenz
Weiblich 16-25 Jahre	309	7,2%
Männlich 16-25 Jahre	219	5,0%

Tabelle 2: Prävalenzdaten aus England (Low N. et al. 2004)

In der Schweiz liegt die Gesamtprävalenz in einer Studie an 594 Frauen bei 2,5%, während sie bei 16% in der Gruppe der unter 20-jährigen liegt (Niederhauser C. et al. 2000).

In Norwegen zeigte eine Studie an 20762 Frauen zur Häufigkeit der extrauterinen Gravidität als zusätzliches Ergebnis eine ungefähre Prävalenz von 8%. In der Studie wurden zwischen 1993 und 2003 alle Frauen getestet, die noch nicht entbunden hatten und zum Untersuchungszeitpunkt nicht älter waren als 33 Jahre. Zunächst wurde die Kultur, später NAAT Verfahren zum Nachweis verwendet (Bakken I.J. 2007).

In Schweden werden seit den späten 80iger Jahren Frauen routinemäßig opportunistisch auf *Chlamydia trachomatis* gescreent, was Prävalenzstudien einfacher macht. Allerdings werden häufig Risikogruppen aufgeführt. Die folgenden Studien beziehen sich auf asymptomatische Frauen unter 20 bzw. 25 Jahren.

Alter	n	Prävalenz
12-25 Jahre	306	6%

Tabelle 3: Studie zur Prävalenz schwedischer Frauen (Persson et al. 1991)

Persson untersuchte Frauen, die sich in einer gynäkologischen Einrichtung bezüglich Verhütung beraten ließen. Die Nachweismethode war die Zellkultur.

Alter/Gruppe	n	Prävalenz
16-20 Jahre/Schüler	705	2%
16-20 Jahre/Klinik	619	6%

Tabelle 4: Prävalenz verschiedener Risikogruppen (Svensson et al. 1994)

Svensson et al. (1994) vergleichen die Prävalenz junger Frauen, die in der Schule untersucht wurden, mit der, die in Familienplanungskliniken untersucht wurden unter der Verwendung von EIA in Erststrahlurin.

Die Uppsala Women's Cohort Study von Low et al. (2006) untersuchte nicht explizit die Prävalenz der Frauen, sondern die Anzahl positiver Tests und die Anzahl der Komplikationen in der Region um Uppsala. Es wurde jedoch aus der Studie an 43 715 Frauen eine Gesamtinzidenz von 13% festgestellt, das heißt, dass 13% der untersuchten Frauen einmal im Leben positiv auf Chlamydia trachomatis getestet wurden. Die Nachweismethode war die Zellkultur.

2.3.2. Prävalenz in Deutschland

In Deutschland liegen derzeit wenige Daten zur Chlamydienprävalenz vor. Eine 2005 durchgeführte Studie an jungen Mädchen in Berlin zeigte allerdings ebenso Besorgnis erregende Ergebnisse, wie sie aus dem Ausland bekannt sind. In der Studie an 266 Mädchen wurde bei den Minderjährigen (14-17 Jahre) eine Prävalenz von 5,4% festgestellt und in der Altersgruppe der 17 jährigen sogar eine Prävalenz von 10% ermittelt (Gille G. et al. 2005). In einer Studie von Clad et al. (2001) an 1690 asymptomatischen Paaren wurde bei Frauen zwischen 15 und 40 Jahren eine Gesamtprävalenz von 2,5% nachgewiesen, wobei Frauen unter 20 Jahren die höchste Prävalenz aufwiesen. In der Gesamtpopulation, die aus Männern und Frauen bestand, konnte in dieser Studie eine Gesamtprävalenz an positiven Paaren (Mann und/oder Frau im Erststrahlurin LCR-positiv) von 4,6% nachgewiesen werden.

2.3.3. Risikofaktoren für eine Chlamydieninfektion

Die höchste Chlamydienprävalenz zeigt sich in allen Studien im Alter zwischen 15 und 25 Jahren, wobei bei der weißen Bevölkerung die Männer ihren Prävalenzgipfel einige Jahre nach den Frauen erreichen. In einigen Studien aus den USA und England konnte der Risikofaktor der „nicht weißen“ Hautfarbe und vor allem der schwarzen Hautfarbe ermittelt werden (LaMontagne D.S. et al. 2004, Blas M.M. et al. 2007). Zudem wurden häufig wechselnde Sexualpartner, orale Antikonzeption und HIV- Infektion als Risikofaktoren ermittelt (Blas M.M. et al. 2007). Das Alter zwischen 15 und 25 Jahren

stellt allein den stärksten Risikofaktor dar, hinter dem all die o.g. Faktoren an Bedeutung verlieren (Miller W.C. et al. 2000).

Gille et al. (2005) stellten sich die Frage, ob niedriger Bildungsstand ebenfalls mit einem höheren Risiko in Verbindung zu bringen ist. Sie ermittelten bei 29 jungen Frauen ohne Schulabschluss oder mit Hauptschulabschluss eine Prävalenz von 10,9%, bei 11 Frauen mit Realschulabschluss 4,1% und bei 16 Gymnasiastinnen eine Prävalenz von 6,2%. Es ist eine Tendenz, die Zahlen sind jedoch viel zu klein, um signifikante Aussagen treffen zu können.

2.4. Prävention

Der Begriff stammt von dem lateinischen Wort „*praevenire*“, welches „zuvorkommen“ oder „verhüten“ bedeutet. Bei der Definition von Prävention unterscheidet man die primäre Prävention, die Initiative ergreift, um eine Erkrankung zu verhindern, und die sekundäre Prävention, die eine frühe Diagnose ermöglichen und somit Folgeschäden vermeiden soll, und die tertiäre Prävention, welche bei bestehender Krankheit eine Verschlechterung der Situation oder nach durchgemachter Erkrankung eine Reinfektion verhindern soll. Als Mittel der primären und sekundären Prävention wird unter anderem eine Reihenuntersuchung (engl. Screening) durchgeführt. Dieses Screening soll eine Früherkennung einer Chlamydieninfektion ermöglichen, damit therapiert werden kann und oben genannte Spätfolgen verhindert werden können. Es handelt sich hierbei dann nicht um eine primäre Prävention, die eine Erkrankung zu verhindern sucht, wie das bei einer Impfung der Fall wäre, sondern um eine sekundäre Prävention, die die negativen Folgen einer Infektion verhindern soll. Eine offizielle Definition des Screenings, wie es in England durchgeführt wird, beinhaltet dem United Kingdom National Screening Committee (NSC) 2000 zufolge:

Mitgliedern einer definierten Population, die evtl. nicht wissen, dass für sie das Risiko einer Erkrankung oder damit verbundenen Komplikationen besteht, wird ein Test und Aufklärung angeboten. Ziel ist, diejenigen zu identifizieren, die von weiteren Tests oder Behandlungen profitieren und damit die Häufigkeit der Krankheit oder deren Komplikationen zu verringern (Low N. 2007).

Die Methode des Screenings als Mittel Infizierte zu identifizieren gibt es in verschiedenen Ausprägungen. Beim initiativen Screening (engl. Population based)

werden Melderegister verwendet, um Mitglieder der Bevölkerung in adäquaten Intervallen aktiv zum Screening einzuladen (Holland W.W. et al. 2006).

Das in vielen Ländern praktizierte opportunistische Screening wird im Rahmen eines Arztbesuches durchgeführt. Ein Mediziner bietet dem Patienten eine Screening Untersuchung an, obwohl der Konsultationsgrund ein anderer war. Dies kann in einem definierten Rahmen oder Zentrum (engl. Case finding) geschehen.

In Deutschland ist im April 2008 ein opportunistisches Screening für alle Frauen unter 25 Jahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) der gesetzlichen Krankenkassen beschlossen worden. Frauen dieser Altersgruppe können sich somit einmal jährlich auf diese Infektion untersuchen lassen. Die im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge durchgeführte Untersuchung auf Chlamydien stellt ebenfalls eine opportunistische Untersuchung dar.

3. Diagnostik

3.1. Gängige Testverfahren und Probematerialien

Zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* können verschiedene Methoden verwendet werden. Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden werden in Tabelle 1 dargestellt.

Die Zellkultur kann innerhalb weniger Tage mit 100%iger Spezifität Chlamydien nachweisen. Allerdings werden dazu infektiöse Elementarkörperchen benötigt und die Anzucht ist sehr aufwendig.

Der Enzymimmunoassay (EIA) beruht auf der Technik der Antigendetektion. EIAs sind kostengünstig, erreichen aber bei der genitalen Chlamydieninfektion nur eine unzureichende Sensitivität und Spezifität.

Die Methode der Hybridisierung bestimmter Sonden mit der Chlamydien-DNA ohne Amplifikation ist ebenfalls eine gängige Methode, erreicht aber keine besseren Resultate als die EIAs.

Ein weiteres Verfahren ist der Antikörperfluoreszenztest (engl. Direct Fluorescent Antibody = DFA), der Proben auch nach längerer Lagerung noch auswerten kann. Dieser Test ist zeitintensiv und erfordert viel Erfahrung. Seine Sensitivität ist vergleichbar mit der Zellkultur (Clad A. 2002).

Der in der Praxis häufig verwendete Schnelltest zur Chlamydiendiagnostik, welcher keine Laborausstattung benötigt, verfügt über zu geringe Sensitivität und Spezifität, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen, was auch vom Robert Koch Institut (RKI) offiziell bestätigt wurde.

Die Verfahren mit der derzeit höchsten Sensitivität und Spezifität sind die Nukleinsäureamplifikationstests (engl. Nucleic Acid Amplification Test = NAAT). Diese Methode hat Mitte der 1990iger Jahre die Kultur als Goldstandard der Chlamydiendiagnostik abgelöst (siehe 3.2.).

Die in den Nicht-Amplifikationstests verwendeten Probematerialien beschränken sich auf Zellabstriche von Zervix, Urethra oder Augenbindehaut. Mit den NAATs können erstmals Erststrahlurinproben auf *C. trachomatis* untersucht werden, was die Einbeziehung der Männer in die Routine-Chlamydiendiagnostik ermöglicht. Die besten Ergebnisse zeigt der NAAT (Gen-Probe Incorporated's APTIMA COMBO2 Assay) aus Vaginalabstrichen und Zervixabstrichen gefolgt von Erststrahlurin (Schachter J. et al. 2005). Die hohe Sensitivität der Vaginalabstriche wird von Schachter et al. (2005) mit

dem potentiellen Vorhandensein von Elementarkörperchen aus zwei möglicherweise infizierten anatomischen Regionen (Urethra und Zervix) zurückgeführt. Der Urethralabstrich ist ebenfalls möglich, wird jedoch weniger praktiziert (Gilsdorf A. 2006).

Die Chlamydia trachomatis spezifische Serologie ist zum Screening nicht geeignet. Sie ist jedoch die einzige diagnostische Methode, die bei tubarer Sterilität auf Chlamydien als Ursache hinweist.

Auch bei der neonatalen Pneumonie kann die Serologie diagnostisch sinnvoll sein. In diesem Fall finden sich im Gegensatz zum oben angegebenen Fall erhöhte IgM Werte, während IgG durch die Muttermilch ohnehin vorhanden ist (Chernesky M.A. 2005).

3.1.1. Sensitivität und Spezifität

	Zell- kultur	DNA- Ampli- fikation (PCR/ SDA)	Direkter Antikörper- fluoreszens Test (DFA)	Hybridi- sierung (NAH)/ Gensonde	Schnelltest	Enzym- immuno- assay (EIA)
Sens (%)	85%	98	80	60	25-52	43
Spez (%)	100	98-100	98	98-100	99,5	97
Me- dium	Zervix, Urethra	Zervix, Urin, Vagina	Zervix, Urethra	Zervix, Urethra	Zervix, Urethra	Zervix, Urethra
Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität gängiger Chlamydien Tests nach Daten von (Gilsdorf A. 2006, Rani R. et al. 2002 ,Clad A. 2002)						

3.2. Goldstandard

Lange Zeit galt die Chlamydien Zellkultur als Goldstandard der Diagnostik. Ein großer Vorteil ist die hohe Spezifität mit praktisch keinen falsch positiven Ergebnissen.

Nachteile gegenüber neuen Verfahren sind hohe Transportanforderungen, lange Bearbeitungszeiten und geringere Sensitivität.

Heute gelten als Goldstandard zur Chlamydien Diagnostik die 1996 eingeführten Nucleinsäureamplifikationsverfahren (engl. Nucleic Acid Amplification Test = NAAT), zu denen die Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction = PCR), die inzwischen vom Markt genommene Ligase-Kettenreaktion (engl. Ligase Chain Reaction = LCR) sowie die Strangverdrängungsamplifikation (engl. Strand Displacement Amplification = SDA) gehören. Eine Untersuchung von entweder Erststrahlurin, Zervixabstrich oder Vaginalabstrich mit einem NAAT ermöglicht eine höchst effektive Diagnostik mit einer Sensitivität von 98% und einer Spezifität von 100% (Schachter J. et al. 2005, Chernesky M.A. 2005). Inhibitoren können in einzelnen Fällen ein falsch negatives Amplifikationsergebnis bedingen und hohe Laboranforderungen sind nötig, um Kontaminationen zu verhindern (Chernesky M.A. 2005, Carvalho Gomes H. et al. 2005). Um Inhibitionen zu vermeiden, kann eine Urinprobe leicht verdünnt werden und zur Qualitätssicherung sollte immer eine Inhibitionskontrolle mitlaufen.

Die Methoden mit der höchsten Sensitivität und Spezifität sind die NAATs. Aber auch hier gibt es zwischen den verschiedenen Verfahren Unterschiede, die in der folgenden Tabelle Nr.6 demonstriert werden.

Methode	Sensitivität	Spezifität
PCR	98%	98%
SDA	94%	100%
LCR	90%	98,6%
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität von NAATs (Van Dyck E. et al. 2001)		

Der PCR Test wird von Skidmore et al. (2006) als besonders sensitiv und spezifisch angesehen, zeigt bei Urin als Untersuchungsmaterial aber eine höhere Inhibitionsrate als LCR und SDA (Watson E.J. et al. 2002). Um eine Chlamydieninfektion ganz sicher auszuschließen, wird von manchen Autoren empfohlen, zwei NAATs mit unterschiedlichen Probematerialien durchzuführen (Shrier L.A. et al. 2004).

Clad (2002) weist darauf hin, dass die NAATs nicht alle Infektionen zuverlässig erkennen können, da die Nachweisgrenze bei 30-50 Elementarkörperchen pro Milliliter Urin liegt und diese Nachweisgrenze bei Chlamydieninfizierten oft unterschritten wird, so dass sich die höchste Sensitivität nur durch Untersuchung beider Partner erreichen lässt oder wiederholte Urinproben erfordert.

4. Chlamydien in Schwangerschaft und Wochenbett

4.1. Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft

Seit 1996 wird in der Bundesrepublik Deutschland im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ein Screening auf *Chlamydia trachomatis* in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Dies findet unter anderem aufgrund des leicht erhöhten Frühgeburtenrisikos bei genitaler Chlamydieninfektion statt, wobei es diesbezüglich kontroverse Veröffentlichungen gibt (Bakken I.J. et al. 2007, Blas M.M. et al. 2007, Nyári T. et al. 1998). Das Schwangerenscreening in Deutschland wurde aber vor allem zum Schutz des Neugeborenen vor einer peripartalen, neonatalen Infektion eingeführt (Hutzler D. et al. 1995).

Genitale Chlamydieninfektionen sind mit abortus imminens Blutungen assoziiert, dieser Zusammenhang erreicht jedoch keine Signifikanz (Clad A. 2002).

Niedriges Geburtsgewicht sowie erhöhte Geburtsmortalität gehört laut Blas MM et al. (2007) nicht zu den Risiken einer Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft. Erhöhte Risiken für neonatale Pneumonie und Konjunktivitis werden jedoch angeführt.

In Ungarn wurde 1998 eine Chlamydienprävalenz in der Schwangerschaft von 5,8% ermittelt. 6161 Frauen wurden mit der Hybridisationsmethode (PACE2 Gen-Probe) untersucht.

Alter	n	Prävalenz
<20 Jahre	743	11,41%
20-28 Jahre	3243	5,42%
≥29 Jahre	2175	4,64%

Tabelle 7: Prävalenz nach Altersgruppen in der Schwangerschaft in Ungarn (Nyári T. et al. 1998)

Das Durchschnittsalter der positiven Frauen betrug 24,48 Jahre, das der negativen Frauen 26,27 Jahre. In Ungarn findet kein Chlamydienscreening statt (Nyári T. et al. 1998).

Die Chlamydien Prävalenz bei Schwangeren beträgt in westlichen Industrienationen zwischen 3,8% (McMillan H.M. et al. 2006) und 5,6% (Edwards R. et al. 2005).

McMillan et al. (2006) untersuchten 945 asymptomatische Frauen, von denen 783 schwanger waren. Die Gesamtprävalenz bei Schwangeren betrug 3,8%. Die

Altersgruppe der <22jährigen zeigte mit 11,4 die höchste Prävalenz, beinhaltete aber nicht nur Schwangere, sondern auch Frauen, die routinemäßig untersucht wurden.

In der Studie von Edwards et al. (2005) wurden 2085 Frauen aller Altersgruppen im ersten und dritten Trimenon auf Chlamydien untersucht. Im ersten Trimenon wurde eine höhere Prävalenz (5,6%) als im dritten Trimenon (1,08%) festgestellt. Die niedrigere Prävalenz ließ sich zunächst mit der durchgeführten Therapie nach positivem Ergebnis erklären, allerdings handelte es sich bei den positiven Frauen im dritten Trimenon meist um andere Schwangere als im ersten Trimenon. Das heißt, man kann nicht davon ausgehen, dass ein Screening in der Frühschwangerschaft eine Infektion bis zum Ende der Schwangerschaft ausschließt.

4.2. Wochenbett (Puerperium)

Nach der Entbindung beginnt die Phase des Wochenbettes mit dem Abgang der Nachgeburt. Sie dauert bis zur vollständigen Rückbildung der genitalen und extragenitalen Schwangerschaftsveränderungen einschließlich der hormonellen Umstellung ca. sechs Wochen. Die ersten sieben Tage werden als „Frühwochenbett“ bezeichnet (Breckwoldt M. et al. 2008). In dieser Phase ist wohl aufgrund des starken Wochenflusses die Chlamydienausscheidung besonders hoch, was die Sensitivität der Chlamydiendiagnostik erhöht (Hofmeier S. 1997).

5. Therapie

Die Therapie von *Chlamydia trachomatis* ist nur mit Tetrazyklinen (z.B. Doxycyclin), Makroliden (z.B. Erythromycin, Roxythromycin, Azithromycin) oder Chinolonen (z.B. Moxifloxacin) möglich (Chernesky M.A. 2005).

Resistenzen sind bisher nicht beobachtet worden. Die Behandlungsdauer sollte mindestens 7 Tage, besser 10-14 Tage betragen, insbesondere bei Adnexitis und Perihepatitis sollten 14 Tage nicht unterschritten werden (Clad A. 2002).

Bei Zervizitis oder Urethritis sind 1x200mg Doxycyclin täglich über 10 Tage Therapie der Wahl (Breckwoldt M. et al. 2008). Bei schwereren Infektionen wie z.B. der Salpingitis wird eine o.g. Therapie über 20 Tage, bei Arthritis sogar über 30-90 Tage empfohlen (Breckwoldt M. et al. 2008). Eine Therapie des Partners wird dringend empfohlen, um Reinfektionen zu verhindern (Carvalho Gomes H. et al. 2005).

In der Schwangerschaft ist nur Erythromycin 4x500mg täglich zugelassen. Darunter zeigen sich häufig so starke gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe, so dass die Therapie frühzeitig abgebrochen wird (Clad A. 2002). Eine Einzeldosis von 1g Azithromycin in der Schwangerschaft wird in den USA von einigen Autoren als gleichwertig zur Erythromycin Therapie betrachtet (Rahangdale L. et al. 2006). Einzelne Studien aus England zeigen gute Ergebnisse für Amoxicillin als Therapieoption in der Schwangerschaft, wenn Erythromycin nicht toleriert wird. Allerdings wirkt Amoxicillin in vitro lediglich hemmend auf *Chlamydia trachomatis* und so sind laut Angaben der Autoren weitere Studien nötig (Brocklehurst P., Rooney G. 1998). Im Wochenbett ist eine Therapie mit Roxythromycin 1x300mg täglich über 10-14 Tage die Therapie der Wahl, da Roxythromycin gut vertragen wird und nicht in die Muttermilch übergeht, so dass ohne Bedenken gestillt werden kann. Ohne gleichzeitige Partnertherapie kommt es zu Reinfektionen (Clad A. 2002).

6. Fragestellung

Bisher wurden weltweit keine Untersuchungen zur Prävalenz von *Chlamydia trachomatis* im Wochenbett durchgeführt, obwohl die Chlamydienausscheidung zu diesem Zeitpunkt sehr hoch ist und eine Testung der Wöchnerinnen eine rechtzeitige Therapie der Neugeborenen ermöglicht.

7. Methoden und Material

7.1. Population

Auf *Chlamydia trachomatis* wurden 2794 der 4945 Wöchnerinnen untersucht, die von Januar 2002 bis April 2006 auf der Station Sellheim der Universitätsklinik Freiburg postpartal betreut wurden. Die Frauen wurden zufällig ausgewählt. Bei positivem Ergebnis wurden die Frauen nach einigen Wochen in die Hochschulambulanz der Universitätsklinik Freiburg einbestellt und in einem ausführlichen Gespräch über die Symptome und Folgen einer Chlamydieninfektion für sie selbst und ihren Säugling aufgeklärt. Anschließend wurden diese Frauen - und wann immer möglich ihre Partner - nochmals auf Chlamydien untersucht. Im Mutterpass wurde überprüft, ob während der Frühschwangerschaft auf Chlamydien untersucht worden war und ob bei positivem Befund eine Therapie vollständig durchgeführt worden war.

7.1.1. Zeitpunkt des Wöchnerinnenscreenings und der Kontrolle bei positivem Befund

2794 Wöchnerinnen im Alter zwischen 15 und 46 Jahren wurden mit einem NAAT auf *Chlamydia trachomatis* untersucht. Die Patientinnen wurden über das Risiko einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* für sie selbst und ihr Neugeborenes aufgeklärt. Es wurde jeweils ein Erststrahl am ersten Tag postpartum auf *Chlamydia trachomatis* untersucht.

Die Kontrolluntersuchung erfolgte bei positivem Chlamydienbefund im Wochenbett innerhalb von vier Monaten nach der Entbindung. Dabei wurde der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung so früh wie möglich gewählt, um eventuelle Neugeboreneninfektionen frühzeitig behandeln zu können.

Falls das Ergebnis der Kontrolluntersuchung bei einem der beiden Partner positiv war, wurden beide mit Roxithromycin 1x300mg täglich über 10 Tage therapiert.

7.1.2. Frühgeburtlichkeit

Bei allen positiv getesteten Frauen wurde nachträglich die Schwangerschaftsdauer ermittelt. Damit sollte ein Überblick über den durchschnittlichen Geburtstermin erlangt werden und die Häufigkeit der Frühgeburt, d.h. der Geburt vor Abschluss der 37. SSW,

festgestellt werden. Ein Vergleich mit der Stichprobe der Wöchnerinnen war nicht möglich. So wurde als Referenzwert die durchschnittliche Gestationsdauer in der Universitätsklinik Freiburg verwendet.

7.1.3. Screening- Untersuchung in der Schwangerschaft

In der Gruppe der Chlamydien- positiven Frauen wurde der Screeningzeitpunkt sowie die Screeningmethode in der Schwangerschaft evaluiert. Es wurde der durchschnittliche Untersuchungszeitpunkt in der Schwangerschaft ermittelt und die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Diagnoseverfahren festgestellt. Diese Häufigkeitsverteilung wurde mit den Ergebnissen des Robert Koch Instituts verglichen, das ebenfalls die Häufigkeitsverteilung der *Chlamydia trachomatis* Diagnoseverfahren im Jahre 2005 ermittelt hatte. Für die Gruppe der untersuchten Wöchnerinnen insgesamt wurde dies nicht ermittelt.

7.1.4. Partner Screening

Die Anzahl der positiv getesteten Wöchnerinnen mit und ohne einen festen Partner wurde festgehalten. Die Partner dieser positiven Frauen, die dazu bereit waren, wurden ebenfalls auf *Chlamydia trachomatis* getestet.

Hierzu gaben die Partner eine Erststrahlurinprobe bei der Kontrolluntersuchung ab. Es wurde der Anteil der Partner ermittelt, der positiv war. Das Alter der Partner wurde nicht ermittelt. Die Partner der Chlamydien negativen Frauen wurden nicht untersucht.

7.1.5. Neonatale Infektion

Die positiven Wöchnerinnen wurden am Kontrolltermin auf Symptome bezüglich Konjunktivitis und Pneumonie der Kinder, wie z.B. tränendes Auge, befragt. Keines der Kinder zeigte Symptome, so dass von einem generellen Augenabstrich-Screening abgesehen wurde. Die Eltern wurden auf das erhöhte Pneumonie- und Konjunktivitisrisiko ihrer Kinder hingewiesen und ermutigt, bei ersten Anzeichen den Kinderarzt aufzusuchen.

7.2. Verwendetes Testverfahren bis Oktober 2003:

Ligase- Kettenreaktion (LCR)

Von Februar 2002 bis Oktober 2003 wurde die Ligase- Kettenreaktion (engl. Ligase Chain Reaction = LCR) zum Chlamydiennachweis im Erststrahlurin verwendet.

Die komplementären DNA-Stränge werden, ähnlich der weitverbreiteten PCR-Methode mittels Hitzeeinwirkung getrennt. Durch zugefügte Desoxyribonukleotide und mit Hilfe des hitzestabilen Enzyms Ligase werden die einzelnen Komplementärstränge als Matrizen für neue DNA-Stränge verwendet und zu solchen ligiert. Diese neu entstandenen DNA-Stränge dienen wiederum als Vorlage für den neuen Ansatz. So entstehen exponentiell aus den wenigen Vorhandenen neue DNA-Stränge, die dann beispielsweise mittels Enzymimmunoassay (EIA) qualitativ nachgewiesen werden können.

Das LCR Verfahren wurde in unserer Studie ab Oktober 2003 durch das ebenfalls sehr sensitive Verfahren der Strangverdrängungsamplifikation (SDA) ersetzt, da die LCR wegen Produktionsschwierigkeiten vom Markt genommen wurde.

7.3. Verwendetes Testverfahren ab Oktober 2003:

Strangverdrängungsamplifikation (SDA)

Ab Oktober 2003 wurden die Erststrahlurinproben mit dem Verfahren der Strangverdrängungsamplifikation (engl. Strand Displacement Assay = SDA) „ProbeTec™ ET“ der Firma Becton und Dickinson untersucht.

Hierbei wird ebenfalls die Chlamydien-DNA amplifiziert und danach mittels Fluoreszenz nachgewiesen.

7.3.1. Probengewinnung und Lagerung

Nach Miktion des Erststrahlurins in einen Kunststoffbecher wurden 10 ml in ein steriles Urinröhrchen aufgenommen, dieses verschlossen und mit den Patientendaten versehen. Die letzte Miktion sollte dazu mindestens ein bis zwei Stunden zuvor gewesen sein. Die Urinproben wurden im Kühlschrank bis zu vier Tage vor der Testung gelagert.

7.3.2. Zubehör, Reagenzien, Instrumente

Reagenzien	<p>Jede BD ProbeTec™ ET CT-Reagenzien Packung enthält:</p> <p>Priming-Mikroschälchen für Chlamydia trachomatis, 4x96: 4 Oligonukleotide ≥ 7 pmol, dNTP ≥ 35 nmol, Nachweissonde ≥ 25 pmol, Puffer und Stabilisatoren</p> <p>Amplifizierungs-Mikroschälchen für Chlamydia trachomatis, 4 x 96: Restriktionsenzym ≥ 30 Einheiten, DNA-Polymerase ≥ 25 Einheiten, dNTPs ≥ 80 nmol, Puffer und Stabilisatoren.</p> <p>Kontrolle:</p> <p>Priming-Mikroschälchen für die Amplifizierungskontrolle, 4x96: 4 Oligonukleotide ≥ 7 pmol, dNTP ≥ 35 nmol, Nachweissonde ≥ 25 pmol, > 1000 Kopien eines linearisierten pGC10-Plasmids, Puffer und Stabilisatoren</p> <p>Amplifizierungs-Mikroschälchen für die Amplifizierungskontrolle 4x96 wie für die o.g. Amplifizierung.</p>
Zubehör	<p>Priming-Abdeckung, Amplifizierungsdeckelsiegel, BD ProbeTec™ ET Proben Lösungs- Röhrchen 1% Natriumhydrochlorid mit Alconox BD ProbeTec™ Urinaufbereitungsbeutel, Entsorgungsbeutel Probenröhrchen, Pipetten- Spitzen, Handschuhe (puderfrei)</p>
BD ProbeTec™ ET Instrumente:	<p>BD ProbeTec™ ET-Gerät und Geräteplatten, BD ProbeTec ET™-Lysierblock, Lysierständer und Sockel, BD ProbeTec ET™-Priming und Wäremblock Pipette (Abgabekapazität: 1 ml, 2 ml, 4 ml) Zentrifuge (Leistung mindestens 2000 x g) Vortexmischer Zeitschaltuhr</p>

7.3.3. Analyseverfahren für nicht konservierten (unverdünnten) Urin

Für jede Urinprobe wurde ein Verdünnungsröhrchen mit den entsprechenden Patientendaten beschriftet. Der Urin wurde nun noch einmal gemischt und 4 ml in das Verdünnungsröhrchen pipettiert, in welchem er für 30 Minuten bei 2000 x g zentrifugiert wurde. Die überstehende Flüssigkeit wurde sorgfältig verworfen, da zu viel Flüssigkeit hemmend wirken kann. Dann wurden die Proben mit je 2,0 ml Verdünnungsmittel versetzt und 5 Sekunden mit dem Vortexmischer gemischt, um das Sediment im Verdünnungsmittel wieder zu suspendieren. Danach wurden die Proben zur Lyse bereitgestellt.

7.3.4. Aufbereitung

Zur Zell-Lyse wurden die Proben nun im Lysierblock 30 Minuten bei 60°C erhitzt und danach für mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur gekühlt.

Nachdem die Zell-Lyse durch das Erhitzen der Proben erreicht wurde, konnten diese nach 15 Minuten Kühlphase weiterverarbeitet werden. Hierfür wurden – um Kontamination zu vermeiden – die Handschuhe gewechselt. Dann wurden zunächst die Priming-Inkubation und später die Amplifikations-Microwell-Platten vorbereitet. Hierfür wurde die Priming-Platte mit 150 µl Flüssigkeit nach einem bestimmten Muster aus den einzelnen Proberöhrchen befüllt, die Platte danach abgedeckt und bei Raumtemperatur mindestens 20 min inkubiert. Danach wurden sie noch einmal genau 10 Minuten bei 53,5–54,5°C inkubiert, um das sogenannte „Priming“ durchzuführen, hierbei ist die genaue Zeit sehr wichtig. Die Amplifikations-Microwell-Platten wurden während dieser 10 Minuten vorgewärmt.

Nach den 10 Minuten „Priming-Time“ wurden aus jedem Fach der Priming-Platte sorgfältig 100 µl in das dazugehörige Fach auf der bereits vorgewärmten Amplifikations-Platte pipettiert und mit der Pipetten-Spitze dispensiert, nach jedem Fach wurde die Pipetten-Spitze gewechselt. Nach dem Transfer der letzten Probe wurde dann die Amplifikations-Mirowell Platte versiegelt und in das BD ProbeTec™ ET Instrument zur Analyse eingeführt.

7.3.5. Qualitätskontrolle

Bei jedem Durchgang lief eine positiv und eine negativ Kontrolle mit. Die Positivkontrolle dient zur Identifizierung erheblichen Reagenzienversagens, während die Negativkontrolle vor allem Reagenzien- und/oder Umgebungskontamination anzeigen soll. Dazu wurden den vorgefertigten Röhrchen ebenfalls 2 ml Verdünnungs-Lösung zugegeben und diese ebenso aufbereitet wie die entsprechenden Proben.

	C-MOTA Wert	Ergebnis
Positive CT-Kontrolle	$MOTA \geq 2000$	Akzeptabel
Negative CT-Kontrolle	$MOTA < 2000$	Akzeptabel
Tabelle 8: Interpretation der Kontrolle (MOTA Wert siehe Kapitel 7.3.6.)		

Falls eine der beiden Kontrollen ein inakzeptables Ergebnis zeigte, wurde die Untersuchung für ungültig erklärt und mit den noch aufgehobenen Proben nach Reinigung des Labors und mit neuen Reagenzien wiederholt.

7.3.6. Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

Als Nachweismethode für Chlamydia trachomatis in klinischen Proben nutzt der amplifizierte DNA Test BD ProbeTec™ ET den Fluoreszenz-Energietransfer. Dies ist ein physikalisches Verfahren, bei dem die Energie eines angeregten Fluoreszenzfarbstoffes, der den Proben zugesetzt ist und nur durch Amplifikation aktiviert wird, strahlungsfrei auf einen anderen Fluoreszenzfarbstoff übertragen wird, der sich im Nachweisgerät befindet. Die Intensität dieser Übertragung hängt von der Menge der amplifizierten DNA ab.

Das Vorliegen bzw. die Abwesenheit von Chlamydia trachomatis in den Proben wird anhand eines Vergleichs der Werte mit einem bereits vorher festgelegten Schwellenwert erkannt. Der MOTA-Wert (engl. Method other than acceleration = MOTA) ist ein metrisches Maß zur Beurteilung der Stärke des sich bei der Reaktion ergebenden Signals. War keine Chlamydien-DNA in dem untersuchten Urin, konnte diese nicht amplifiziert werden und so kein Signal gesendet werden. Allerdings gibt die Höhe des MOTA-Werts keinen Aufschluss über die Konzentration von Chlamydia trachomatis in der Probe.

MOTA-Wert	Bericht	Interpretation	Ergebnis
≥10 00	C. trachomatis Plasmid-DNA, Nachweis mittels SDA	Positiv für C. trachomatis. Die Lebensfähigkeit und Infektiosität des Organismus lässt sich nicht bestimmen, da die Ziel-DNA auch bei Abwesenheit lebensfähiger Organismen vorliegen kann.	Positiv
2000-9000	C. trachomatis-Plasmid-DNA, Nachweis mittels SDA	C. trachomatis wahrscheinlich. Evtl. zusätzliches Testen zur Bestätigung des Vorliegens von C. trachomatis ratsam.	Schwach positiv
<2000	C. trachomatis-Plasmid-DNA, Nachweis mittels SDA	Als negativ für C. trachomatis anzunehmen. Ein negatives Ergebnis schließt eine Infektion nicht aus, da die Ergebnisse von korrekter Probenentnahme, Abwesenheit von Inhibitoren und einer zum Nachweis ausreichenden DNA Menge abhängig sind.	Negativ
Tabelle 9: Interpretation der Ergebnisse			

Bei einem MOTA-Wert zwischen 2000 und 9000 wurde die Untersuchung wiederholt und bei nicht eindeutigen Ergebnis anderes Probenmaterial gewonnen und ausgewertet.

7.4. Statistische Methoden, Hard- und Software

Statistisch untersucht haben wir zunächst die Prävalenz in der Gruppe der Wöchnerinnen mit einem 95%igen Konfidenzintervall, das Durchschnittsalter der gesamten Wöchnerinnen und das Durchschnittsalter der Frauen, die im Wochenbett positiv waren. Daraufhin unterteilten wir die Stichprobe der Wöchnerinnen in zwei Altersgruppen, eine unter 25 Jahren, eine über 25 Jahren, um die Prävalenz dieser zu

untersuchen und zu vergleichen. Wir errechneten mit Hilfe des Vierfeldertafel- Tests Odds Ratio (OR), Relatives Riskio (RR) und Risikodifferenz für die vergleichbaren Gruppen, um die Signifikanz unserer Ergebnisse zu evaluieren. Hierbei verwendeten wir ebenfalls ein 95%iges Konfidenzintervall.

Die Daten, die aus den Urinuntersuchungen der Patientinnen und ihrer Partner gewonnen wurden, wurden mit Access2000TM von Microsoft[®] bearbeitet und als Datenbank in der Universitätsfrauenklinik gespeichert und nur dort verwendet. Statistische Berechnungen wurden mit Exel 2000TM von Microsoft[®] mit anonymisierten Datensätzen gemacht.

7.5. Ethikkommission

Die Studienbeschreibung wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik Freiburg vorgelegt und von dieser verabschiedet.

8. Ergebnisse

8.1. Gesamtprävalenz

Der Zeitraum des Screenings im Wochenbett erstreckte sich vom 10.1.2002 bis 26.3.2006.

In diesem Zeitrahmen wurden 2794 Wöchnerinnen untersucht, von denen 41 Frauen positiv getestet wurden. Vier dieser Frauen waren auch in der Schwangerschaft schon einmal positiv getestet worden. Die dargestellten Zahlen entsprechen einer Prävalenz von 1,4674 % (95% CI [1,02%; 1,91%]).

8.2. Alter der Kohorte

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Wöchnerinnen war 31,45 Jahre. Die Altersverteilung reichte von 16 bis 46 Jahren.

Das Durchschnittsalter der positiv getesteten Wöchnerinnen war mit 26,94 Jahren wesentlich niedriger. Der Altersrahmen lag hier zwischen 17 und 40 Jahren.

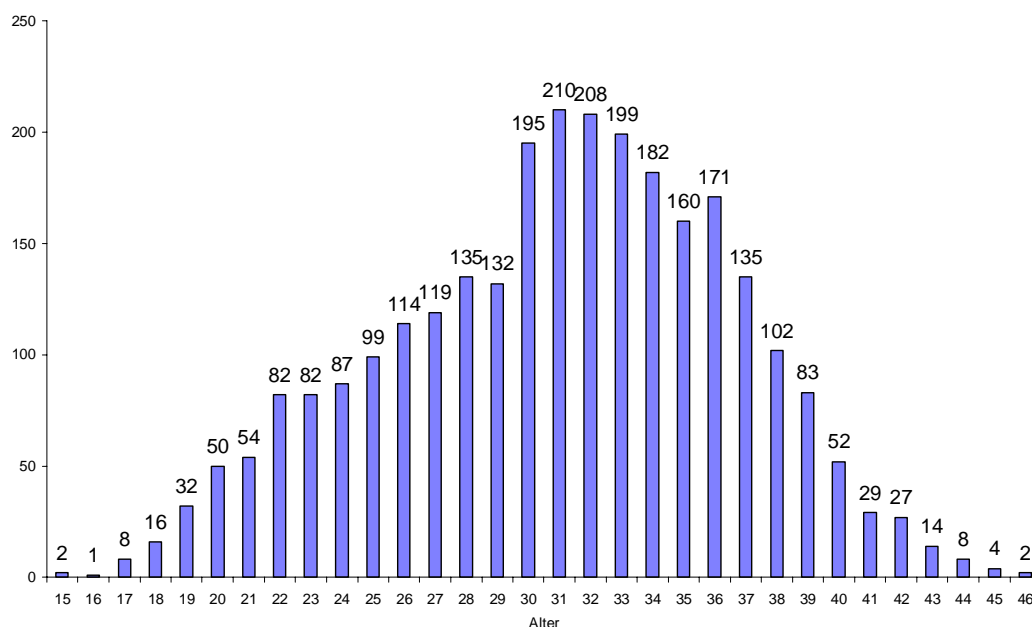


Abbildung 1: Altersverteilung der Wöchnerinnen

Wie Abbildung 1 zeigt, waren nur zwei der 2794 Wöchnerinnen unter 16 Jahren. Die Gruppe der Wöchnerinnen zwischen 16 und 19 Jahren war mit insgesamt nur 58 Frauen ebenfalls sehr klein. Ab dem 20. Lebensjahr zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der

Wöchnerinnenzahlen bis zum Alter von 28/29 Jahren. Während nur 50 20- jährige vertreten waren, wurden 135 28- jährige untersucht, also mehr als doppelt so viele. Die Altersstufen, die am häufigsten zu finden waren - und jeweils Zahlen um die 200 Wöchnerinnen aufwiesen- waren die Gruppe der 30- 34- jährigen, was sich auch im Durchschnittsalter von über 31 Jahren widerspiegelte. Kontinuierlich nahmen die Wöchnerinnenzahlen mit höherem Alter wieder ab. Die Gruppe der 35- jährigen zählte noch 160 Wöchnerinnen, die Gruppe der 40- jährigen nur noch 52, also nur noch weniger als ein Drittel. Ab 41 Jahren waren mit insgesamt 84 Frauen wesentlich weniger Wöchnerinnen vertreten, keine der untersuchten Wöchnerinnen war älter als 46 Jahre.

8.3. Altersverteilung der Chlamydienprävalenz

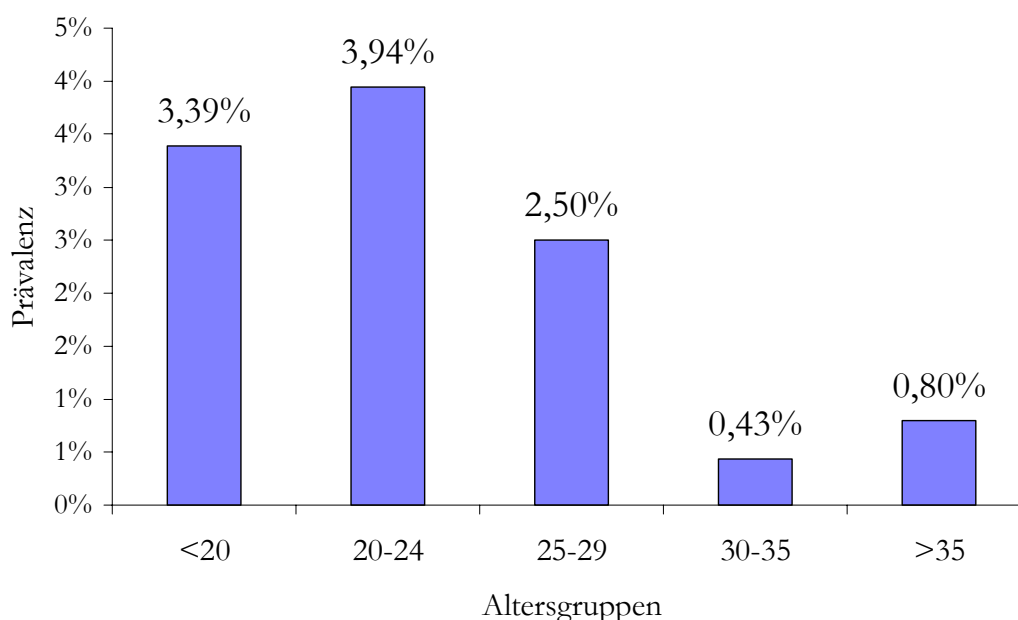


Abbildung 2: Altersverteilung der Prävalenz im Wochenbett

Während die Gruppe der unter 20- jährigen einen relativ kleinen Anteil an der Gesamtanzahl der Wöchnerinnen hatte, zeigte sich hier mit 2 Positiven von 59 Wöchnerinnen (3,39%), (95% CI [0,00%; 8,01%]) eine relativ hohe Prävalenz. Die Gruppe der 20 bis 24- jährigen Wöchnerinnen zeigten mit 14 von 355 (3,94%), (95% CI [1,92%; 5,79%]) die höchste Chlamydienprävalenz aller Altersgruppen. Danach sank die Chlamydienprävalenz mit steigendem Alter wieder. Die Gruppe der 25 bis 29- jährigen lag mit 15 Positiven von 599 Wöchnerinnen (2,5%); (95% CI [1,25%; 3,76%]) schon wieder deutlich niedriger als die jüngeren Altersgruppen. Wir fanden auch in der Gruppe der 30 bis 35- jährigen noch 5 Positive von 1154 Wöchnerinnen, was einer Prävalenz

von 0,43% (95% CI [0,05%; 0,81%]) entsprach. In den älteren Altersgruppen lag sie durchgehend unter einem Prozent, wenngleich sie bei den über 35-jährigen mit 5 von 627 Wöchnerinnen (0,80%) (95% CI [0,10%; 1,49 %]) noch einmal knapp die 1% Marke verfehlte.

Wir sahen also eine deutlich höhere Chlamydienprävalenz in den jüngeren Altersgruppen, ganz besonders in der Gruppe der unter 25-jährigen (siehe Abbildung 2 sowie Tabelle 10).

Altersgruppen	Anzahl Wöchnerinnen	Anzahl Positive	Prävalenz	95% Konfidenzintervall (CI)
<20	59	2	3,39%	[0,0%; 8,01%]
20-24	355	14	3,94%	[1,92%; 5,79%]
25-30	599	15	2,50%	[1,25%; 3,76%]
30-35	1145	5	0,43%	[0,05%; 0,81%]
>35	627	5	0,80%	[0,10%; 1,49 %]
Gesamt	2794	41	1,46%	[1,02%; 1,91%]

Tabelle 10: Prävalenz nach Altersgruppen

Wir stellten fest, dass in der Gruppe der Frauen, die jünger als 25 Jahre alt waren, ein 3,67fach (95% CI [2,04; 6,60]) höheres Risiko für eine Chlamydieninfektion im Wochenbett hatten als die ≥ 25 -jährigen. Da das 95%ige Konfidenzintervall nur Zahlen > 0 ergeben hatte, war das Ergebnis als signifikant einzustufen und man konnte von einem mindestens doppelt so hohen Risiko ausgehen, maximal von einem 6,60fachen Risiko.

Frauen < 25 Jahren hatten eine Gesamtprävalenz von 3,86% (95%CI [2,00%; 5,72%]), die Gruppe der Frauen von 25 Jahren oder älter hatte dagegen nur eine Gesamtprävalenz von 1,05% (95%CI [0,64%; 1,46%]). Diese Ergebnisse entsprachen einer Risikodifferenz von 2,81%, was ein „absolute risk increase“ für eine Chlamydieninfektion unter 25 Jahren darstellte. Das Quotenverhältnis (engl. Odds Ratio (OR)) der beiden Gruppen betrug 3,79, also > 1 . Dies spiegelte wieder, dass die Chance einer Chlamydieninfektion in der jüngeren Gruppe höher war als in der älteren. Da alle drei errechneten Verhältnisse selbst im 95%igen Konfidenzintervall > 1 waren,

konnte von signifikanten Unterschieden und dem Alter von <25 Jahren als Risikofaktor ausgegangen werden.

Altersgruppe	Positiv n (%)	95% Konfidenz- intervall	Negativ n	Total (n = 2794)
<25 Jahre	16 (3,86)	[2,00%; 5,72%]	398	414
≥25 Jahre	25 (1,05)	[0,64%; 1,46%]	2355	2380

Tabelle 11: Prävalenz <25 Jahre und ≥25 Jahre

Verhältnis	Ergebnis	95% Konfidenzintervall (CI)
Relatives Risiko (RR)	3,67	[2,04; 6,60]
Risikodifferenz	2,81%	[0,91%; 4,71%]
Odds Ratio (OR)	3,79	[2,07; 6,90]

Tabelle 12: Relatives Risiko, Risikodifferenz, Odds Ratio für die Altersgruppen <25 Jahre und ≥25 Jahre

8.4. Schwangerschaft

8.4.1. Screeningzeitpunkt

Zwischen Januar 2002 und März 2003 wurden in der Universitätsklinik Freiburg 4945 Kinder geboren. Per Zufallsprinzip wurden 2794 Frauen im Wochenbett auf Chlamydia trachomatis untersucht. Das entsprach einer Screeningeffektivität von 56,50%.

Von den 41 Chlamydien-positiven konnte bei 34 Frauen festgestellt werden, ob sie gescreent wurden oder nicht. Bei 7 Frauen konnte diese Information nicht ermittelt werden. 30 der 34 (88,23%) Frauen wurden in der Schwangerschaft untersucht, 4 (11,76%) wurden nicht untersucht (siehe Tabelle 8 und Abbildung 3).

In Schwangerschaft gescreent?	Ja	Nein	Keine Information
Anzahl	30	4	7
Prozent	88,23% der ermittelbaren Frauen	11,76% der ermittelbaren Frauen	(17,07%) der Gesamtpopulation

Tabelle 13: Screening in der Schwangerschaft

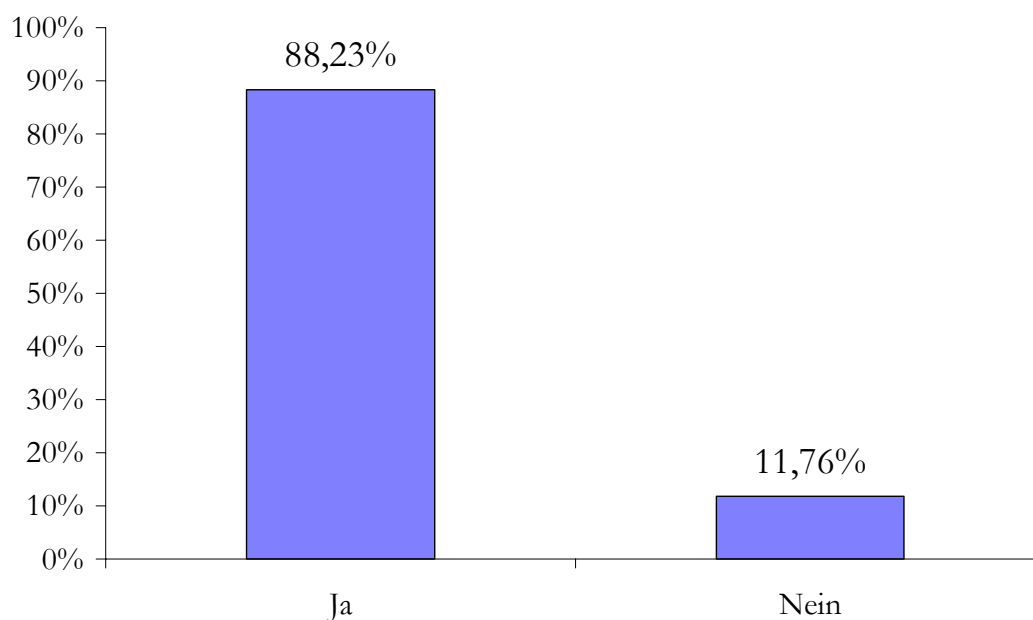


Abbildung 3: Screening in der Schwangerschaft

Die Testmethoden, mit denen die 41 Chlamydien positiven Frauen in der Frühschwangerschaft untersucht wurden, sowie der Untersuchungszeitpunkt wurden evaluiert. Nicht bei allen Wöchnerinnen konnte diese Information ermittelt werden. Daher gibt es für einen Teil der Frauen zum Screeningzeitpunkt und zur Screeningmethode keine Information (siehe Tabelle 13 und Abbildung 3).

Von den 30 (73,17%) Frauen, bei denen ein Screening in der Schwangerschaft sicher durchgeführt wurde, wurden 19 (63,33%) im ersten Trimenon der Schwangerschaft untersucht.

7 (23,33%) wurden bis zur 20. Schwangerschaftswoche (SSW) und 4 (13,33%) nach der 20. SSW gescreent.

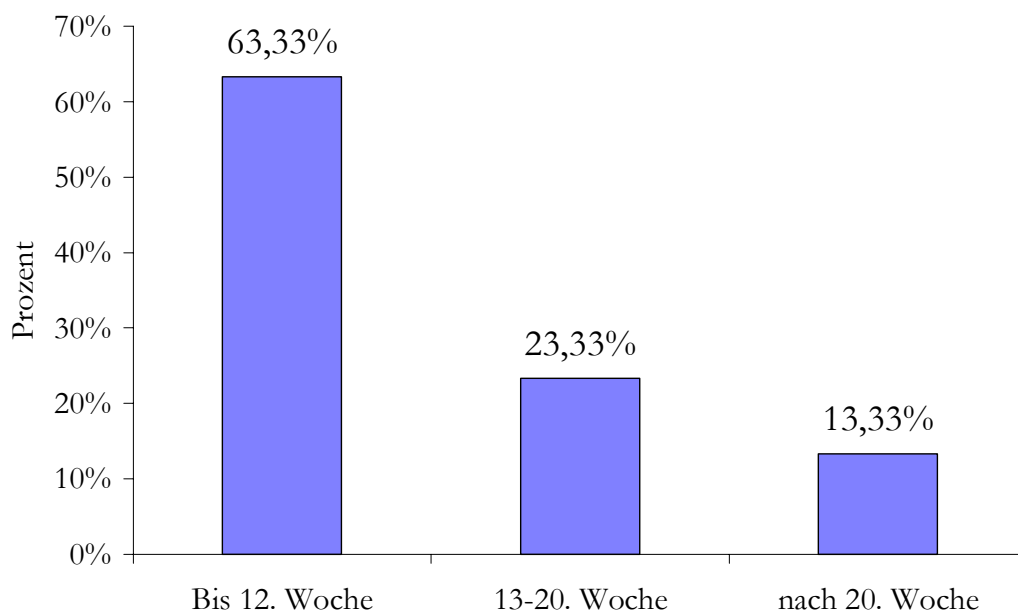


Abbildung 4: Screeningzeitpunkt in der Schwangerschaft

8.4.2. Untersuchungsmethoden in der Schwangerschaft

Die Screeningmethoden, mit denen die Wöchnerinnen in der Frühschwangerschaft getestet wurden, waren in unserer Stichprobe von 23 Frauen, bei denen diese Information gewonnen werden konnte, sehr heterogen. Drei Frauen wurden mit mehreren Tests in der Schwangerschaft untersucht, so wird mit 26 durchgeführten Tests gerechnet.

Etwa ein Viertel der Schwangeren (7 von 26 = 27%) wurde mit einem NAAT, entweder PCR oder LCR untersucht. In dieser Gruppe waren zwei Frauen zuvor in der Schwangerschaft positiv getestet und einer Antibiotikatherapie zugeführt worden.

Der Gensondentest wurde ebenfalls in etwas mehr als einem Viertel (7 von 26 = 27%) der Fälle verwendet, auch hier wurde eine Frau in der Schwangerschaft als positiv ermittelt.

Der Antikörpertest wurde nur in 7,69% (2 von 26) der Fälle verwendet, mit ihm wurde eine Frau in der Schwangerschaft als Chlamydien-positiv identifiziert.

Die Untersuchung mit „sonstigen Methoden“, bei denen es sich in unserem Fall nur um Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) handelt, wurde bei 7,69% (2 von 26) der Schwangeren durchgeführt.

Antigen EIT und Antikörpertests wurden in 15,38% (4 von 26) bzw. 7,69% (2 von 26) der Fälle verwendet.

Etwas häufiger angewendet wurde der Schnelltest mit 15,38% (4 von 26).

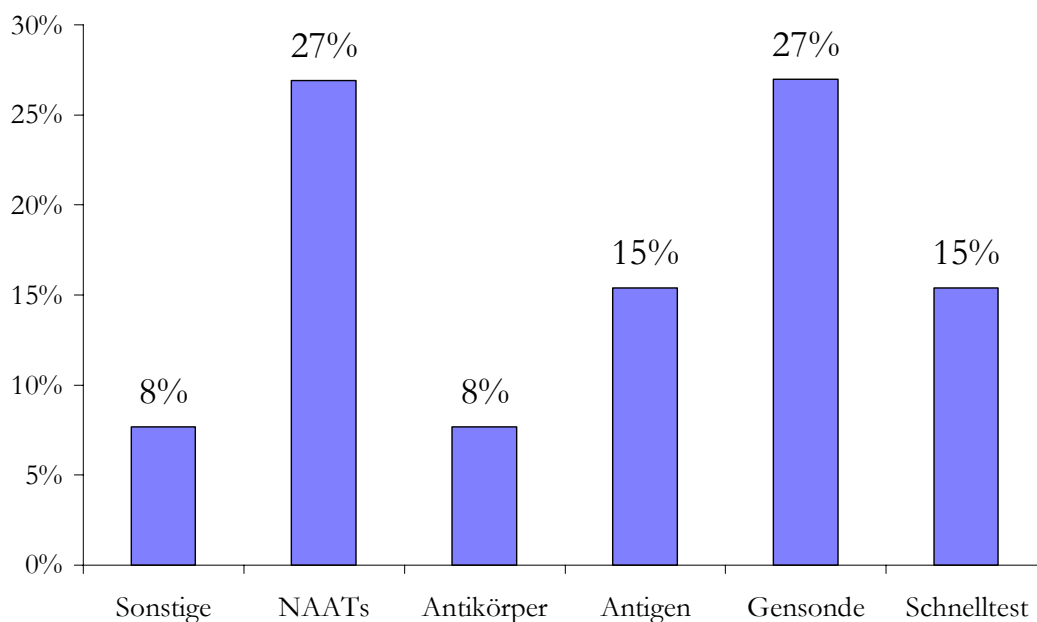


Abbildung 5: Testmethoden in der Schwangerschaft

8.4.3. Frühgeburtlichkeit

Der durchschnittliche Entbindungstermin der Chlamydien- positiven Frauen liegt in der 38,3 SSW.

Nur zwei der Chlamydien-positiven Frauen entbanden vor der 34. SSW (eine in der 32. und eine in der 33. SSW) sowie zwei Frauen in der 34. und jeweils 4 in der 35. und 36. SSW. In der 37. SSW entbanden 4 positive Frauen. Häufiger kamen als Entbindungstermin die 38.-40. SSW mit insgesamt 25 Entbindungen vor. Sie stellten den Hauptzeitpunkt der Entbindung dar. In der 41. und 42. SSW brachten 5 Chlamydien- positive Frauen ihr Kind zur Welt.

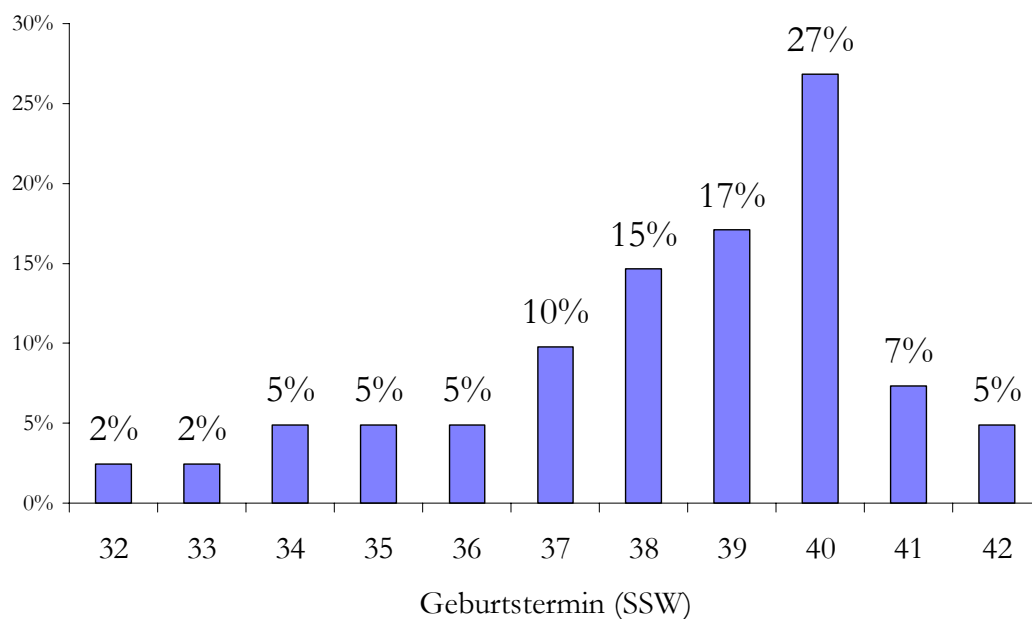


Abbildung 6: Geburtstermin in Schwangerschaftswoche

Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit nach der 36. SSW betrug mit 8 von 41 19,51% (95% CI [7,38%; 31,64%]). Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit vor Vollendung der 37. SSW betrug 29,27% (95% CI [15,34%; 43,19%]). Diese Zahlen sind so unterschiedlich, da 10% der Frauen ihr Kind in der 37.SSW zur Welt brachten.

Wir gehen von der Definition von Frühgeburtlichkeit als „Entbindung vor Vollendung der 37. SSW“ aus. So beträgt diese in der Gruppe der positiven Wöchnerinnen 29,27%. Die durchschnittliche Frühgeburtlichkeitsrate in der Universitätsklinik Freiburg im untersuchten Zeitraum Januar 2002- April 2006 betrug 17,74% (95% CI [16,67%; 18,79%]).

Es konnte in der Gruppe der Chlamydien- positiven Frauen eine leichte Frühgeburtlichkeit - im Vergleich zu allen Entbindungen in diesem Zeitraum an der Universitätsklinik Freiburg - festgestellt werden, die jedoch ein 1,6faches Risiko für die Chlamydien-positiven Frauen nicht übersteigt (Relatives Risiko (RR): 1,65 (95% CI [0,91; 2,96])).

8.5. Partneruntersuchung

Nachdem die Wöchnerinnen selbst untersucht und die Chlamydien-positiven Frauen identifiziert wurden, wurde die Partner-Prävalenz ermittelt.

Von den 41 positiv getesteten Wöchnerinnen hatten 11 (26,82%) keinen festen Partner, 30 (73,17%) lebten in einer festen Beziehung. Von den festen Partnern konnten 60% untersucht werden, 40% waren zu einer Untersuchung nicht bereit oder standen aus anderen Gründen nicht zur Verfügung.

8.5.1. Partnerprävalenz

Von den untersuchten Partnern wurden 10 positiv und 8 negativ auf Chlamydia trachomatis im Urin getestet. Das entspricht einer Partner-Prävalenz von 56% (95% CI[32,59%; 78,51%]).

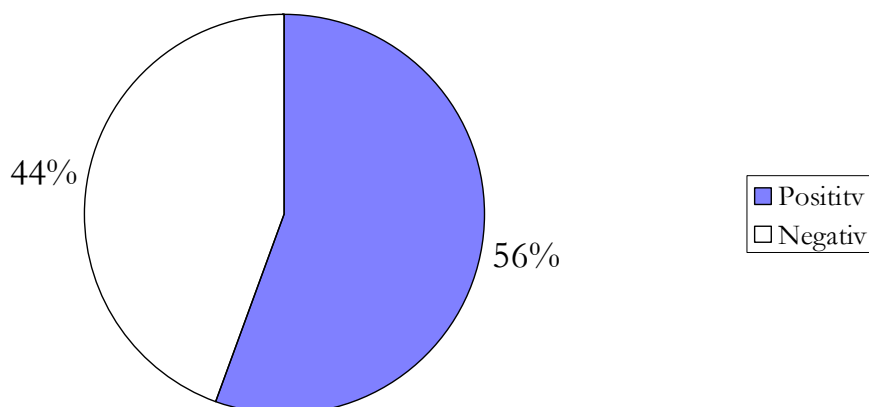


Abbildung 7: Partner Prävalenz

Eine Partnertherapie wurde auch ohne positives Testergebnis durchgeführt.

8.5.2. Partner Konkordanz

Bei 23 der 41 Wöchnerinnen (56,09%) konnte mangels Daten keine Aussage über die Konkordanz gemacht werden, weil entweder der Partner oder die Patientin selbst nicht nachuntersucht werden konnte. Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die Nachuntersuchten Fälle.

In einem Fall (6%) konnte bei der Kontrolluntersuchung bei keinem der beiden Partner eine Infektion mehr nachgewiesen werden. 7 Frauen wurden positiv getestet, während

ihre Partner negativ getestet wurden (39%). Bei 5 Paaren wurde bei beiden in der Kontrolluntersuchung eine Chlamydieninfektion nachgewiesen (28%).

Interessant war, dass 5 Frauen, die zunächst im frühen Wochenbett als positiv identifiziert wurden, bei der Kontrolluntersuchung negativ waren (28%). Die Partner allerdings wurden zu diesem Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung positiv getestet (siehe Fälle Nr. 2,3,16,32 und 35 in Tabelle 14 sowie Abbildung 8)

So war von einer bestehenden Chlamydieninfektion auszugehen, die jedoch auf Grund der höheren Chlamydienausscheidung im Frühwochenbett nur in dem Zeitraum nachweisbar war und später nur noch beim Partner nachgewiesen werden konnte.

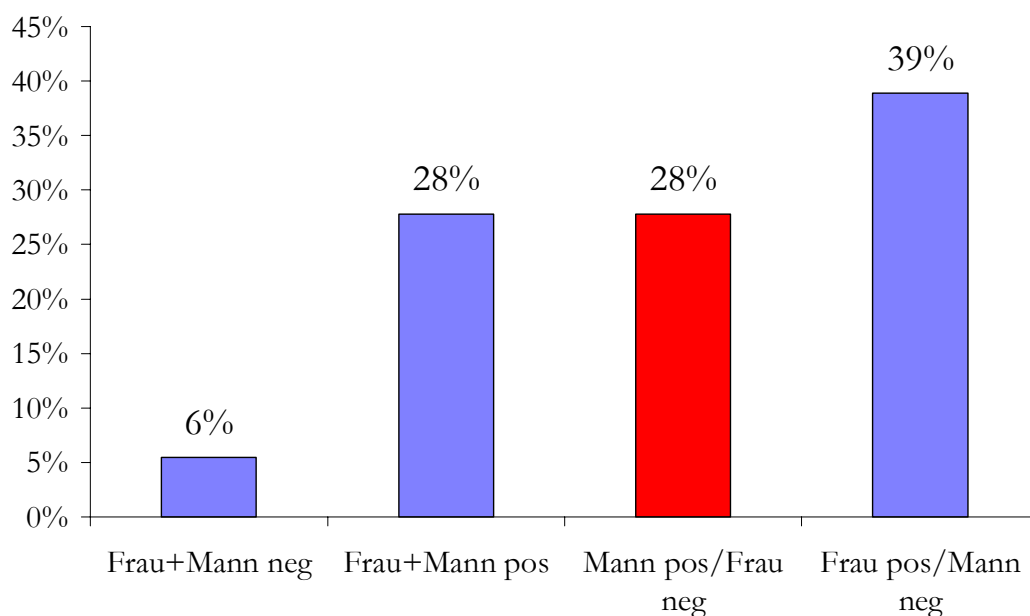


Abbildung 8: Untersuchungsergebnis bei Kontrolle (6 – 348 Tage postpartum, durchschnittlich 44 Tage postpartum)

(Nächste Seite Quer **Tabelle 14:** Ergebnisse des Wöchnerinnenscreenings an der Universitätsklinik Freiburg.)

ID	Entbindung			Screening in Schwangerschaft				Kontrolle Tage post partum				Kontrolle Wöchnerin			Partner-Untersuchung		Therapie	
	Alter Mutter	Jahr	SSW	Screening	SSW	Test	Ergebnis	Wochenbett	Becton Urin	Nr. 1	Nr. 2	Zervix	IgG	Ergebnis	Untersucht	Ergebnis	Patientin	Partner
1	40	2002	40	Ja	10	Hybrid	-	1	+	18 positiv	19 positiv	+	+	+	Ja	-	Ja	Ja
2	24	2002	32	?	?	?	?	8	+	32 negativ	43 negativ	-	+	-	Ja	+	Ja	Ja
3	26	2002	40	Ja	9	?	?	3	+	54 positiv	65 negativ	n.d.	-/+	-	Ja	+	Ja	Ja
4	23	2002	38	Ja	30	PCR	+	1	+	3 positiv	10 positiv	+	+	+	Ja	-	AbbrSS wg. NW	n.d.
5	20	2002	39	?	?	?	?	3	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
6	37	2002	35	Ja	14	Hybrid	-	1	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
7	21	2002	39	Ja	25	Antigen EIT	+	2	+	348 negativ	n.d.	n.d.	n.d.	-	KP	KP	Ja in SS	KP
8	28	2002	39	?	?	?	?	1	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
9	25	2002	37	Ja	21	?	?	6	+	24 positiv	90 positiv	n.d.	n.d.	+	Ja	-	?	?
10	16	2002	33	Ja	10	PCR	-	1	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
11	21	2003	38	Ja	4	AK	+	2	+	289 positiv	n.d.	n.d.	n.d.	+	Ja	-	Ja	Ja
12	23	2003	39	Ja	3	ELISA	-	19	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
13	25	2003	34	Ja	11	Antigen	-	11	+	59 positiv	n.d.	+	+	+	n.d.	n.d.	Ja	Ja
14	32	2003	42	Ja	10	DNA-LCR	-	2	+	n.d.	n.d.	-	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
15	31	2003	40	Ja	16	PCR	-	6	+	n.d.	n.d.	-	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
16	21	2003	38	?	?	?	?	5	?	17 negativ	30 negativ	n.d.	n.d.	-	Ja	+	Ja	Ja
17	36	2003	40	?	?	?	?	2	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	?
18	20	2003	41	n.d.	n.d.	n.d.	?	4	+	18 positiv	n.d.	+	+	+	Ja	+	Ja	Ja
19	34	2004	41	Ja	7	Schnelltest	-	2	+	5 positiv	35 positiv	+	+	+	Ja	-	Ja	Ja
20	21	2004	40	Ja	4	?	?	1	+	6 positiv	n.d.	+	+	+	KP	KP	Ja	KP
21	27	2004	40	Ja	4	PCR	+	2	+	13 positiv	n.d.	+	+	+	n.d.	n.d.	Ja	Ja
22	28	2004	42	Ja	14	ELISA	-	3	+	14 negativ	n.d.	-	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ID	Entbindung			Screening in Schwangerschaft				Kontrolle Tage post partum				Kontrolle Wöchnerin			Partner-Untersuchung		Therapie	
	Alter Mutter	Jahr	SSW	Screening	SSW	Test	Ergebnis	Wochenbett	Becton Urin	Nr. 1	Nr. 2	Zervix	IgG	Ergebnis	Untersucht	Ergebnis	Patientin	Partner
23	22	2004	37	Ja	9	Hybrid	-	9	+	11 negativ	n.d.	n.d.	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
24	25	2004	41	n.d.	n.d.	n.d.	?	10	+	43 negativ	n.d.	-	+	-	n.d.	n.d.	Ja	n.d.
25	24	2004	40	Ja	10	Hybrid PCR AK	-	5	+	44 positiv	n.d.	+	+	+	Ja	-	Ja	Ja
26	36	2004	39	Ja	15	Antigen-EIT	-	3	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	n.d.	KP
27	32	2004	39	Ja	10	?	?	4	+	34 positiv	n.d.	+	-	-	n.d.	n.d.	Ja	Ja
28	24	2004	38	Ja	16	Schnelltest	-	3	+	25 negativ	n.d.	-	-	-	n.d.	n.d.	Ja	Ja
29	26	2004	40	n.d.	n.d.	n.d.	?	123 positiv	+	n.d.	n.d.	n.d.	+	+	Ja	-	n.d.	n.d.
30	27	2004	36	Ja	9	Antigen-EIT	-	4	+	22 positiv	n.d.	+	+	+	Ja	+	Ja	Ja
31	33	2004	39	n.d.	n.d.	n.d.	?	8	+	23 positiv	n.d.	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
32	22	2004	38	Ja	16	Hybrid	-	4	+	21 negativ	n.d.	-	+	-	Ja	+	Ja	Ja
33	25	2005	37	Ja	20	Hybrid	-	10	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	29	2005	34	Ja	8	PCR, Hybrid	-	5	+	63 positiv	n.d.	+	n.d.	+	n.d.	n.d.	Ja	Ja
35	27	2005	36	Ja	7	Schnelltest	-	6	+	26 negativ	n.d.	-	+	-	Ja	+	Ja	Ja
36	36	2005	37	Ja	21	?	?	7	+	32 negativ	n.d.	-	-	-	Ja	-	n.d.	n.d.
37	26	2005	40	Ja	7	Schnelltest	-	3	+	15 positiv	n.d.	+	-	+	Ja	+	Ja	Ja
38	21	2005	40	Ja	10	?	?	5	+	11 positiv	n.d.	+	+	+	Ja	+	Ja	Ja
39	18	2005	38	?	?	?	?	2	+	7 negativ	n.d.	n.d.	n.d.	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	28	2005	38	?	?	?	?	1	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	KP	KP	?	KP
41	28	2006	40	Ja	7	?	?	6	+	n.d.	n.d.	n.d.	+	n.d.	Ja	+	Ja	Ja
Ges	27		38,4															

KP= Kein Partner; n.d.= nicht durchgeführt,;

Tabelle 14: Ergebnisse des Wöchnerinnenscreenings an der Universitätsklinik Freiburg

9. Diskussion

9.1. Psychische Aspekte des Chlamydienscreenings in der Schwangerschaft

Die Diagnose einer sexuell übertragbaren Infektion (STI) ist für die meisten Menschen unangenehm.

Oft ist nicht mehr nachzuvollziehen, wann oder durch wen die Infektion erfolgte. Frauen ist eine solche Diagnose häufig peinlich, sie fühlen sich stigmatisiert und unglücklich.

Pavlin et al (2006) unterstützen in ihrem Review zum Blickwinkel der Frauen in Bezug auf das Chlamydienscreening die These, dass sich Screeningstrategien unter Einbeziehung der weiblichen Psyche massiv verbessern ließen.

Laut Pavlin et al (2006) führen Schwangerschaft, frühere Chlamydiendiagnose und -symptome bei den betroffenen Frauen selbst und dem Partner zu größerem Gesundheitsbewusstsein und damit auch mehr Interesse am Chlamydienscreening. Frauen ohne diesen Hintergrund sehen oft keine Notwendigkeit für eine Untersuchung.

Unwissenheit und schlechter Informationsstand führen dazu, dass Frauen Untersuchungen ablehnen. Fehlinformationen wie die Aussage, es handle sich bei der Chlamydieninfektion um eine „kleinere Infektion“ oder „Du würdest merken, wenn du es hättest“ halten vor allem junge Frauen davon ab, sich untersuchen zu lassen.

Wenn der Wille zu einer Untersuchung besteht, haben verschiedene Kollektive laut Pavlin et al. (2006) verschiedene Materialien und Tests bevorzugt. Vor allem die praktischen Urintests sind sehr beliebt.

Gerade in einer vulnerablen Phase wie der Frühschwangerschaft führt die Auseinandersetzung mit einer *Chlamydia trachomatis*- Infektion oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten zu einer starken Verunsicherung in der Beziehung.

Da nur Erythromycin zur Therapie in der Schwangerschaft zugelassen ist und es hier oft zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie starker Übelkeit kommt, belastet die Therapie die Schwangerschaft zusätzlich. Auch in unserer Studie musste eine Schwangere die Therapie wegen starker Nebenwirkungen abbrechen (siehe Tabelle 14).

Angst vor Schwangerschaftskomplikationen und Beziehungsproblemen führen dazu, dass viele Frauen die Chlamydieninfektion ihrem Partner verschweigen. Es kann so ohne die Therapie des Partners immer wieder zu Reinfektionen in der Schwangerschaft kommen, so dass der Sinn des Screenings verfehlt wird. Diese Probleme könnten durch einen anderen Screeningzeitpunkt außerhalb der Schwangerschaft vermieden werden.

Im Wochenbett ist das Paar durch die erlebte Geburt und die neue gemeinsame Verantwortung für das Kind eher bereit, sich auf *Chlamydia trachomatis* untersuchen zu lassen. Ein positiver Screeningtest verursacht weniger Angst und Partnerschaftsprobleme als in der Frühschwangerschaft, wo die Angst vor Chlamydienbedingten Schwangerschaftskomplikationen zusätzlich belastet. Die Abgabe eines Erststrahlurins im Wochenbett stellt keinerlei Belastung dar. Ein Zervixabstrich an den ersten Tagen nach der Geburt wäre dagegen für die Frauen sehr unangenehm. Die rechtzeitige Erkennung und Therapie einer möglichen Neugeboreneninfektion und die Verhinderung einer möglichen sekundären Sterilität begründen den Sinn des Chlamydienscreenings im Wochenbett.

Die Einbeziehung des Partners in die Chlamydiendiagnostik, d.h. die Untersuchung der Frau *und* ihres Partners, erhöht nicht nur die Sensitivität des Screenings, sondern entlastet auch die Frauen, da nicht nur sie mit der Diagnose einer Chlamydieninfektion konfrontiert werden, sondern die „Schuld“ auch beim Partner liegen kann. Die Einbeziehung des Partners in die Chlamydiendiagnostik fördert auch Verantwortungsbewusstsein und verbessert die Aufklärung über diese „peinliche“ Infektion.

Durch entsprechende Aufklärung über die jahrelange Persistenz der Infektion in niedriger Erregerzahl im Genitaltrakt der Frau (Clad A. 2002) können mögliche Konfliktquellen der Partnerschaft ausgeräumt werden.

9.2. Gesamtprävalenz

In unserer Studie ermittelten wir eine Gesamtprävalenz bei Wöchnerinnen von 1,46% (95% CI [1,02%; 1,91%]). Dies ist überraschend, da man von einer Prävalenz nahe Null ausgehen würde, nachdem laut DIMDI ca. 95% der Schwangeren im ersten

Trimenon auf Chlamydien untersucht und bei positivem Ergebnis therapiert werden (Carvalho Gomes H. et al. 2005).

Wir untersuchten im Rahmen des Wöchnerinnenscreenings Frauen, die trotz einer eventuell vorhandenen Chlamydieninfektion schwanger geworden und ein Kind geboren hatten, d.h. es handelte sich um Frauen, die zumindest bisher nicht von Chlamydien bedingten Komplikationen betroffen waren. Ein großer Teil dieser Frauen war bereits in der Frühschwangerschaft auf *C trachomatis* untersucht worden. Hinzu kommt, dass Wöchnerinnen einen repräsentativen Querschnitt durch die Bevölkerung darstellen und alle relevanten Altersgruppen, soziale Schichten, ethnische und religiöse Zugehörigkeiten vertreten sind. Es handelt sich also nicht um eine Risikogruppe, sondern um einen Querschnitt durch die Bevölkerung.

So wurden keine Ausschlusskriterien festgelegt, um die Gruppe so repräsentativ wie möglich zu halten. Auch bereits in der Schwangerschaft positiv getestete Frauen und Frauen mit einer durchgemachten und therapierten Chlamydieninfektion wurden mit in die Studie eingeschlossen. Die weltweit einmalige Prävalenzstudie an Wöchnerinnen ist somit repräsentativ für Frauen dieser Altersgruppe in Deutschland. Somit kann davon ausgegangen werden, dass mit einer Chlamydienprävalenz von etwa 1,5% bei allen deutschen Wöchnerinnen zu rechnen ist.

Eine Chlamydienprävalenz von 1,46% im Wochenbett belegt eindeutig, dass das bisherige Schwangerenscreening in Deutschland ineffizient ist.

9.3. Hohe Prävalenz bei Frauen unter 25 Jahren

Weltweit befassen sich viele Studien mit der Prävalenz von Chlamydieninfektionen in der Bevölkerung. Dabei konnten viele einen Zusammenhang zwischen hoher Prävalenz und niedrigem Alter herstellen.

Ein Review aus England von Adams et al. (2004) untersuchte den Einfluss des Alters und anderer Faktoren auf die Höhe der Chlamydienprävalenz in englischen Studien. Dabei stellten sie einen Zusammenhang zwischen jungem Alter und erhöhtem Risiko einer Chlamydieninfektion fest. Aber auch die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, wie z.B. Patientinnen von Abtreibungskliniken, stellte laut Adams et al. (2004) ein

Risiko dar. Die Daten in der unten stehenden Abbildung 9 wurden von Adams et al. (2004) in einem Review aus Prävalenzstudien an insgesamt 13 207 Frauen in Allgemeinarztpraxen ermittelt.

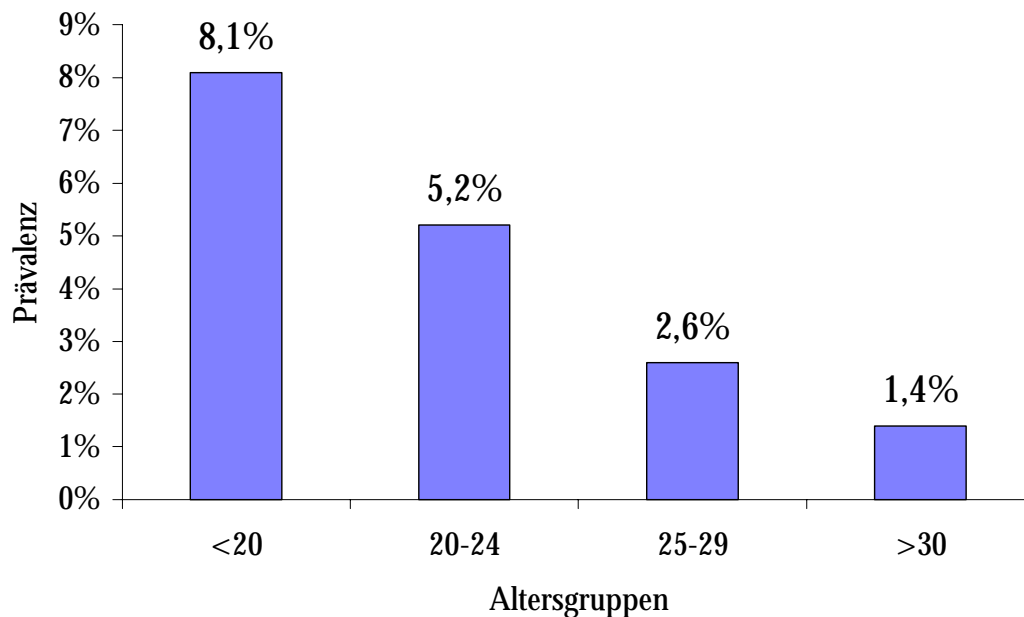
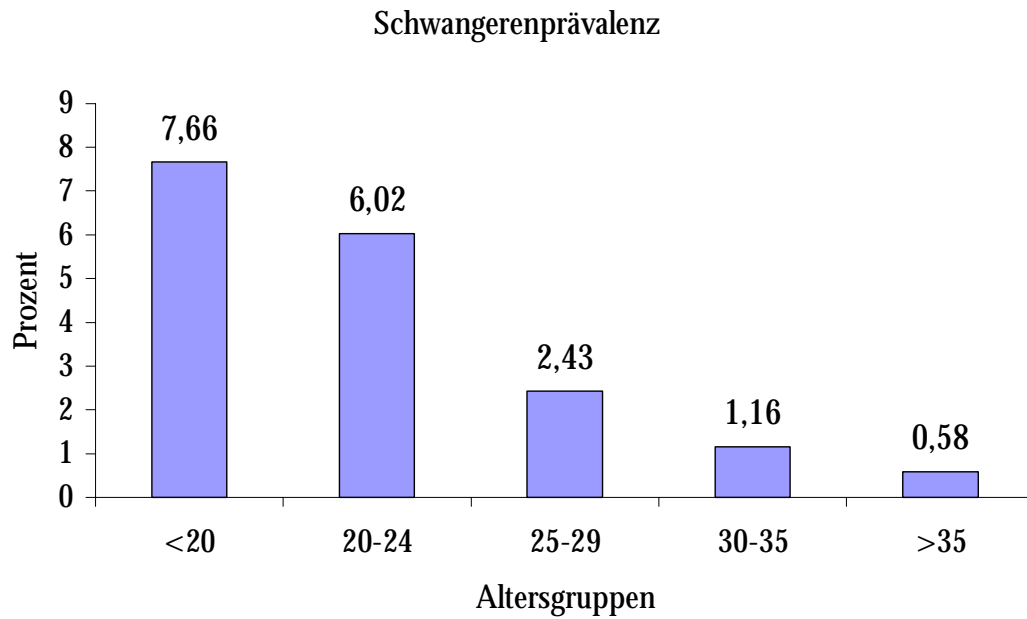


Abbildung 9: Prävalenz nach Altersgruppen bei Frauen in England. Nach Daten von Adams et al (2004)

Diese Daten korrelieren gut mit der größten deutschen Studien zum Schwangerenscreening an 7236 Schwangeren aus Hamburg (Durchschnittsalter 31 Jahre). Diese Studie zeigte eine Gesamtprävalenz von 2,2% (162 Positive), wobei die Gruppe der 20jährigen eine überaus hohe Prävalenz von 12,6% aufwies (Clad A. et al. 2007).



Alter	<20	20-24	25-29	30-35	>35
Positive	17	59	45	32	9
n	222	980	1844	2697	1493
Prävalenz	7,66	6,02	2,44	1,18	0,58

Abbildung 10: Nach Meyer T. aus Clad et al. (2007)

Die Daten von Adams E.J. et al. (2004) und Clad A. et al. (2007) korrelieren sehr gut, was durch die unten stehende Abbildung 11 nochmals verdeutlicht wird.

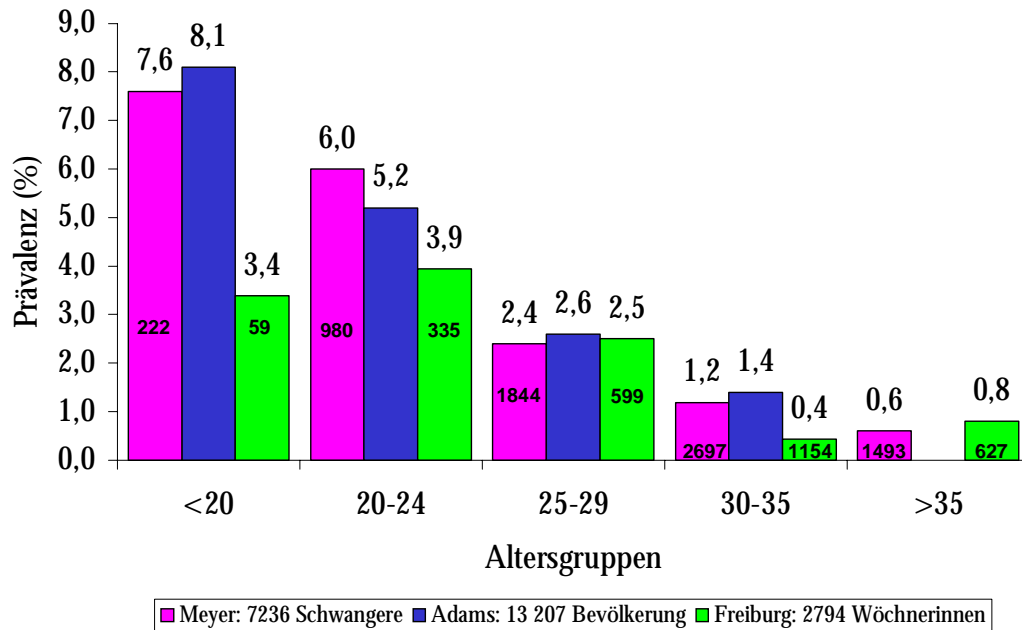


Abbildung 11: Vergleich der Ergebnisse von Adams E.J. et al. (2004), Clad A. et al. (2007) und den Wöchnerinnendaten

Auch unsere Daten korrelieren gut mit den Daten von Clad A. et al. (2007) und Adams E.J. (2004).

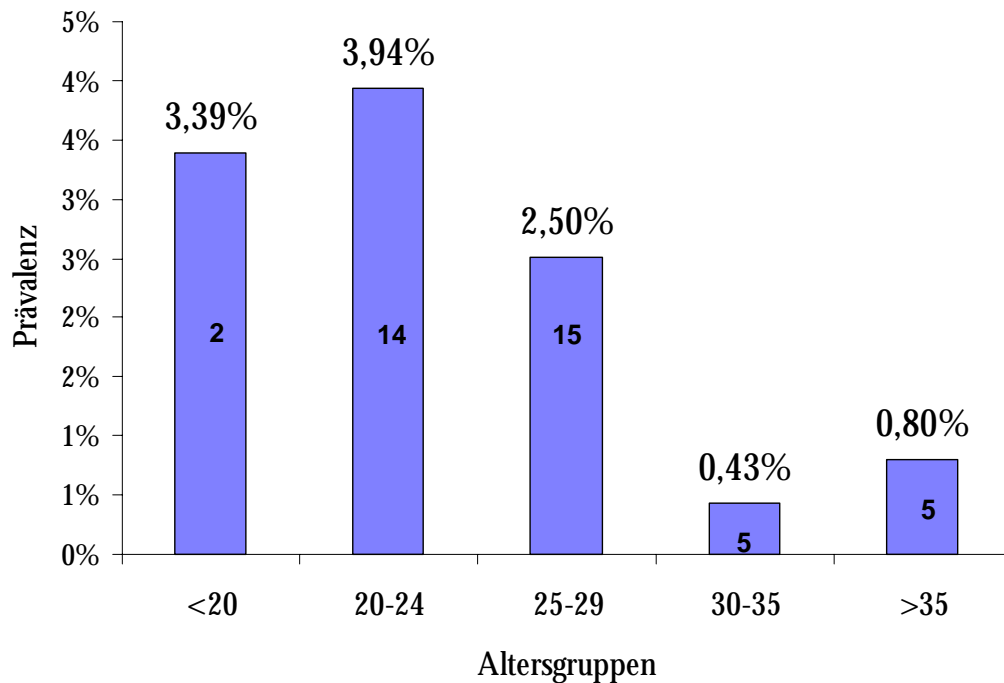
Die leicht abweichende Prävalenz in der jüngsten Altersgruppe ist auf die relativ niedrige Personenanzahl in unserer Kohorte zurückzuführen. Bei den größeren Untergruppen, z.B. in der Altersgruppe der 25-29-jährigen, liegen die Prävalenzen sehr eng beieinander.

In unserer Studie ist die Prävalenz der < 25-jährigen mit 3,89% (95% CI [2,00%; 5,72%]) deutlich höher als die der Gesamtpopulation, in der sie nur bei 1,05% (95% CI [0,64%; 1,46%]) liegt. Wir stellten fest, dass in der Gruppe der Frauen, die unter 25 Jahre alt sind, ein 3,67fach (95% CI [2,04; 6,60]) höheres Risiko für eine Chlamydieninfektion im Wochenbett besteht als für die über 25-jährigen.

Dieses signifikante Ergebnis lässt laut Konfidenzintervall auf ein mindestens doppelt so hohes Risiko und ein maximal 6,60fachen Risiko schließen.

Die von Miller et al. (2000), Adams et al. (2004) und vielen anderen Autoren beobachtete erhöhte Chlamydienprävalenz bei Frauen in jüngeren Altersgruppen

(Clad A. 2002; Carvalho Gomes H. et al. 2005; Gille G. et al. 2005), lässt sich nach unseren Ergebnissen erwartungsgemäß auch auf Wöchnerinnen übertragen.



Alter (Jahre)	<20	20-24	25-29	30-35	>35	Gesamt
Positive	2	14	15	5	5	41

Abbildung 12: Altersverteilung Prävalenz der Freiburger Wöchnerinnen.

9.4. NAATs beim Wöchnerinnenscreening

NAATs gelten als Goldstandard in der Chlamydiendiagnostik. Sie weisen eine Sensitivität von bis zu 96% und eine Spezifität von 100% auf (Gilsdorf A. 2006; Skidmore S. et al. 2006). Das ist der Grund, warum wir NAATs (zunächst LCR, ab 2003 SDA) als diagnostische Tests in unserer Studie verwendet haben.

Alle anderen Tests, wie der Schnelltest oder der Enzymimmunoassay (EIA) weisen mit Sensitivitäten zwischen 25- und 42% zum Teil erhebliche Mängel auf und sind vor allem zum Screenen niedrigprävalenter Gruppen nicht geeignet (Skidmore S. et al. 2006).

In unserer Studie sollte den Frauen auf Grund psychologischer Gesichtspunkte (siehe 9.1) nach der Entbindung die invasive Entnahme des Zervikalabstriches oder Vaginalabstriches erspart werden. Zudem ermöglicht der Urin mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% einen exzellenten Nachweis, sodass Urin als Probematerial gewählt wurde.

Eine Urinuntersuchung des Partners konnte bei 60% der Kontrolluntersuchungen einige Wochen oder Monate nach Geburt durchgeführt werden. Ein positives Ergebnis beim Partner konnte in 5 Fällen beweisen, dass die Chlamydieninfektion noch besteht, obwohl sich bei der Frau bei der Kontrolluntersuchung keine Chlamydien nachweisen ließen, da die Keimzahl unter der Nachweisgrenze des NAATs lag (siehe 9.7).

Die von uns gewählte Stichprobe von 2794 Frauen hat eine ausreichende Größe und ermöglicht das Erheben zuverlässiger Prävalenzdaten. Die kleine Untergruppe in der jüngsten Population schränkt jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse in dieser Altersgruppe ein. Hier kann bei den unter 20-jährigen, die eine Prävalenz von 3,39% bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,0%; 8,01% zeigen, nicht sicher von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen werden.

Dennoch kann anhand der Konfidenzintervalle in allen anderen Altersgruppen, z.B. der der 20-24-jährigen bei einer Prävalenz von 3,94% mit einem 95%igen Konfidenzintervall von [1,92%; 5,79%] oder in der Gruppe der 25-30-jährigen mit 2,5% und einem 95%igen CI von [1,25%; 3,76%] von zuverlässigen Ergebnissen ausgegangen werden. Es kann somit festgestellt werden, dass die weiteren Untergruppen ausreichend groß und die Ergebnisse signifikant sind.

Die Nachweisgrenze von NAATs liegt laut Clad A. (2002) bei 30-50 Elementarkörperchen pro ml Urin.

Im Wochenbett scheiden die Frauen mit dem Wochenfluss größere Mengen chlamydieninfizierter Zellen aus, was die Sensitivität der Chlamydiendiagnostik deutlich erhöht im Vergleich zum Screening in der Frühschwangerschaft (siehe 9.7).

9.5. Heterogene Tests beim Gynäkologen in der Schwangerschaft

Das RKI veröffentlichte 2006, dass die gynäkologischen Praxen und andere Institutionen, die Chlamydienscreening durchführen, sehr heterogene diagnostische Verfahren verwenden (Gilsdorf A. 2006). Wir haben dazu vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Testmethoden laut RKI, bezogen auf alle 2005 durchgeführten Tests - dabei geht es nicht nur um die Screeninguntersuchung in der Frühschwangerschaft, sondern um alle Chlamydientests. Diese Daten werden mit den von uns erhobenen Daten zur Testmethode in der Schwangerschaft verglichen.

Allerdings sind unsere Daten begrenzt, da wir nur von 23 positiven Wöchnerinnen rückwirkend die Testmethode(n) in der Frühschwangerschaft ermitteln konnten. Es wurden 3 Frauen mehrfach getestet, sodass insgesamt 26 Chlamydientests durchgeführt wurden.

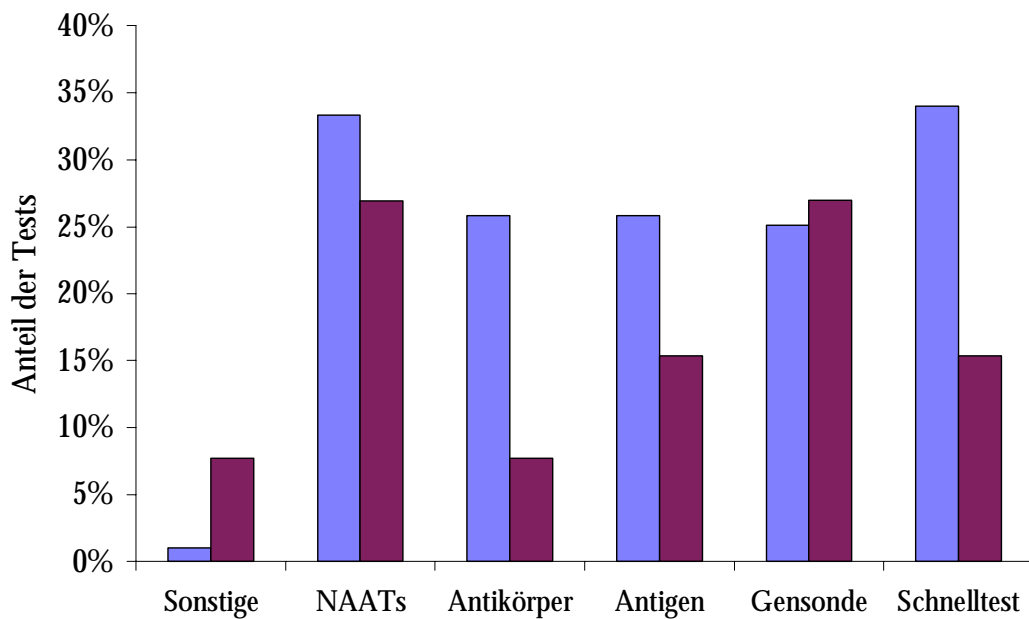
30 von den 41 Chlamydien-positiven Frauen unserer Studie wurden in der Frühschwangerschaft gescreent, 4 nicht und bei 7 fehlt diese Information (siehe 8.4.1.).

Die von uns erhobenen Daten zur Screeningmethode stimmen in etwa mit denen des RKI überein, NAATs werden in ca. einem Drittel der Fälle verwendet. Nur beim Antikörper-Test und beim Schnelltest gehen die Ergebnisse auseinander. Der Schnelltest ist laut RKI mit 34% der am häufigsten verwendete Chlamydientest. Von den Gynäkologen allein wird - bei einer ähnlichen Häufigkeitsverteilung der anderen Tests - der Schnelltest mit 48% noch häufiger verwendet als von allen vom RKI untersuchten Institutionen. Diese Häufigkeit weicht von unseren Ergebnissen ab, da in unserer Stichprobe lediglich 4 (15,36%) der Tests Schnelltests waren.

Da unsere Kohorte mit insgesamt 26 durchgeführten Tests weniger repräsentativ ist als die des RKI mit über 620 durchgeführten Tests, liegt die Annahme nahe, dass der Anteil der verwendeten Schnelltests noch höher liegt als anhand unserer limitierten Daten ermittelt.

Die Chlamydienuntersuchung mit unzureichenden Tests in der Schwangerschaft schränkt den Nutzen des Screenings stark ein. Selbst die hochsensitiven NAATs können nicht alle Infektionen detektieren (Skidmore S. 2006).

Es ist sehr zu begrüßen, dass bei dem seit März 2008 in Deutschland eingeführten jährlichen Chlamydien screening für unter 25jährige Frauen ausschließlich NAATs verwendet werden.



RKI	7	207	160	160	156	211
Freiburg	2	7	2	4	7	4

Abbildung 13: Daten des Robert Koch- Instituts (RKI) zur Methode der Chlamydia trachomatis Untersuchung (Gilsdorf A. 2006): blau im Vergleich zu den Testmethoden in unserer Gruppe in der Schwangerschaft: rot.

9.6. Neugeborenen-Infektion seltener als in Literatur beschrieben, leichte Frühgeburtlichkeit

Die mögliche peripartale Infektion des Neugeborenen mit *Chlamydia trachomatis* führte 1995 zur Einführung des Chlamydien Screenings in der Schwangerschaft.

Schachter J. et al. (1986) ermittelten bei perinataler Infektion eine neonatale Infektionsrate von 18% für die Einschlusskörperchenkonjunktivitis und 16% für die neonatale Pneumonie. Sie untersuchten 5531 Frauen, von denen 262 (4,7%) Chlamydien- positiv waren. 131 Kinder positiver Frauen wurden weiterverfolgt und so die o.g. Ergebnisse ermittelt.

Diese Ergebnisse können wir nicht bestätigen. Die Kontrolluntersuchungen der Chlamydien-positiven Frauen fanden zwischen 6 und 348 Tage nach der Entbindung statt. Keine der Mütter in unserer Studie berichtete auf gezieltes Nachfragen von einer symptomatischen Konjunktivitis oder Pneumonie bei ihrem Kind. Auf Chlamydienabstriche bei den Kindern wurde allerdings verzichtet, um die häufig schlecht informierten und verängstigten Mütter nicht zusätzlich zu beunruhigen. Insofern haben Schachter et al. wesentlich genauer untersucht als wir.

Wird über ein Screening auf *Chlamydia trachomatis* der Infektionsstatus der Mutter nach der Entbindung überprüft, kann eine mögliche Chlamydieninfektion des Kindes leichter erkannt und rechtzeitig therapiert werden. Das bisher durchgeführte Screening in der Frühschwangerschaft macht in Bezug auf die Neugeboreneninfektion keinen Sinn, da zu viel Zeit zwischen Screening und Entbindung vergeht und ohnehin oft inadäquate Tests verwendet werden.

In der Schwangerschaft wird der Chlamydieninfektion eine geringe Bedeutung bei der Entstehung des vorzeitigen Blasensprungs und der erhöhten Frühgeburtlichkeit beigemessen. Blas M.M. et al. (2007) stellten fest, dass eine Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft nicht die Geburtsmortalität und die Wahrscheinlichkeit für ein niedriges Geburtsgewicht erhöht, jedoch eine leichte Frühgeburtlichkeit auslöst.

Wir untersuchten ebenfalls den Einfluss der Chlamydieninfektion auf die Frühgeburtlichkeit.

Nur zwei der 41 Chlamydien- positiven Frauen entbanden vor der 34. SSW (eine in der 32. und eine in der 33. SSW) sowie acht Frauen zwischen der 34. und 36. SSW.

In der 37. SSW entbanden 4 positive Frauen. Häufiger kamen als Entbindungstermin die 38.-40. SSW mit insgesamt 25 Entbindungen vor. Sie stellten den Hauptzeitpunkt der Entbindung dar. In der 41. und 42. SSW brachten 5 Chlamydien- positive Frauen ihr Kind zur Welt.

Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit nach der 36. SSW betrug mit 8 von 41 19,51% (95% CI [7,38%; 31,64%]). Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit vor Vollendung der 37. SSW betrug 29,27% (95% CI[15,34%; 43,19%]). Diese Zahlen sind so unterschiedlich, da 10% der Frauen ihr Kind in der 37.SSW zur Welt brachten.

Wir gehen von der Definition von Frühgeburtlichkeit als „Entbindung vor Vollendung der 37. SSW“ aus. So beträgt diese in der Gruppe der positiven Wöchnerinnen 29,27%.

Die durchschnittliche Frühgeburtlichkeitsrate in der Universitätsklinik Freiburg im untersuchten Zeitraum Januar 2002- April 2006 betrug 17,74% (95% CI [16,67%; 18,79%]).

Es konnte in der Gruppe der Chlamydien-positiven Frauen - im Vergleich zu allen Entbindungen an der Universitätsklinik Freiburg in diesem Zeitraum - eine leichte Frühgeburtlichkeit festgestellt werden, die jedoch ein 1,6faches Risiko für die Chlamydien-positiven Frauen nicht übersteigt (Relatives Risiko (RR): 1,65 (95% CI [0,91; 2,96])).

Es kann bei unserer kleinen Kohorte von 41 Chlamydien-positiven Frauen nicht ausgeschlossen werden, dass andere Faktoren auf die Frühgeburtlichkeit Einfluss genommen haben. Mögliche Confounder an dieser Stelle sind Rauchen in Schwangerschaft, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen, pathologisches CTG und Notsektio.

Die Ergebnisse aus der Gruppe der Positiven sind mit 41 Frauen nicht repräsentativ und somit kritisch zu bewerten. Vor allem, weil sie nicht mit den Daten der Chlamydien- negativen Wöchnerinnen verglichen werden konnten, sondern aus Mangel an diesen Daten auf die gesamte Universitätsklinik Freiburg bezogen werden mussten.

Sie zeigen aber die in der Literatur beschriebene leichte Tendenz zur Frühgeburtlichkeit (Clad A. 2002; Blas M.M. et al. 2007).

9.7. Reinfektion durch Partner, Partnertherapie

Männer tragen zur Verbreitung der Chlamydieninfektion in der Bevölkerung bei, denn sie sind ebenso häufig infiziert wie Frauen (Low N et al. 2007).

Eine Studie an 1303 infertilen Frauen in Deutschland zeigt, dass Frauen, bei denen Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen werden können, auch eher einen Partner haben, bei dem Antikörper nachgewiesen werden können (Eggert-Kruse W. et al. 1997).

Unsere Ergebnisse zum Partnerscreening unterstützen die These, dass Partner, - und Männer generell - mehr und gezielter untersucht werden sollten, um Chlamydieninfektionen zu erkennen, zu behandeln und damit die Re-Infektion der Partnerin sowie Prävalenz in der Bevölkerung zu verringern (Low N. 2007; Clad A. et al. 2001; Pearlman M.D. et al. 1992; Chen M.Y. et al. 2003).

Bei der Screeninguntersuchung im Wochenbett wäre es sinnvoll, den Partner mit einzubeziehen. Man könnte die Urinprobe beider untersuchen, indem man die Proben „poolt“, was die Sensitivität des Screenings deutlich steigern würde, ohne die Kosten zu erhöhen.

In der Literatur sind bei bis zu fünf „gepoolten“, also vermischten Proben identische Sensitivität und Spezifität ermittelt worden, wie bei der Einzelprobenuntersuchung. Bei 10 „gepoolten“ Proben sinkt die Sensitivität auf 94%. Da es in diesem Fall aber nur um zwei zu untersuchende Proben ginge, wäre das „Poolen“ diagnostisch unbedenklich (Morré S.A. et al. 2000).

Durch das Poolen würde man nicht nur fast die Hälfte der Kosten sparen, da nur ein Test für zwei Personen verwendet wird, man würde auch mögliche Schuldzuweisungen verhindern (siehe 8.1), da ohnehin beide Partner therapiert werden müssten.

Die Angaben zur Konkordanz, also Übereinstimmung im Infektionsstatus unter den Partnern bei einer Chlamydieninfektion, lassen darauf schließen, dass es unabdingbar ist, Männer zu screenen. Laut Clad A. (2002) zeigten 33% der 1690 untersuchten Paare eine Konkordanz. Eine neuere Studie an 83 Paaren spricht von 45% (Rogers S.M. et al. 2008).

Laut oben genannter Studie von Clad et al. (2001) waren in einer Studie an 1690 asymptomatischen Paaren 2,5% der Frauen und 3,7% der Männer positiv getestet

worden. Davon waren nur in 1,6% der Fälle beide positiv. Einer von beiden war in 4,6% der Fälle positiv. Das zeigt, dass die Untersuchung beider Partner eine höhere Sensitivität bieten würde.

Unsere Studie ergab, dass 10 (56%) der 18 untersuchten Partner positiver Frauen ebenfalls ein positives *Chlamydia trachomatis* Testergebnis zeigten.

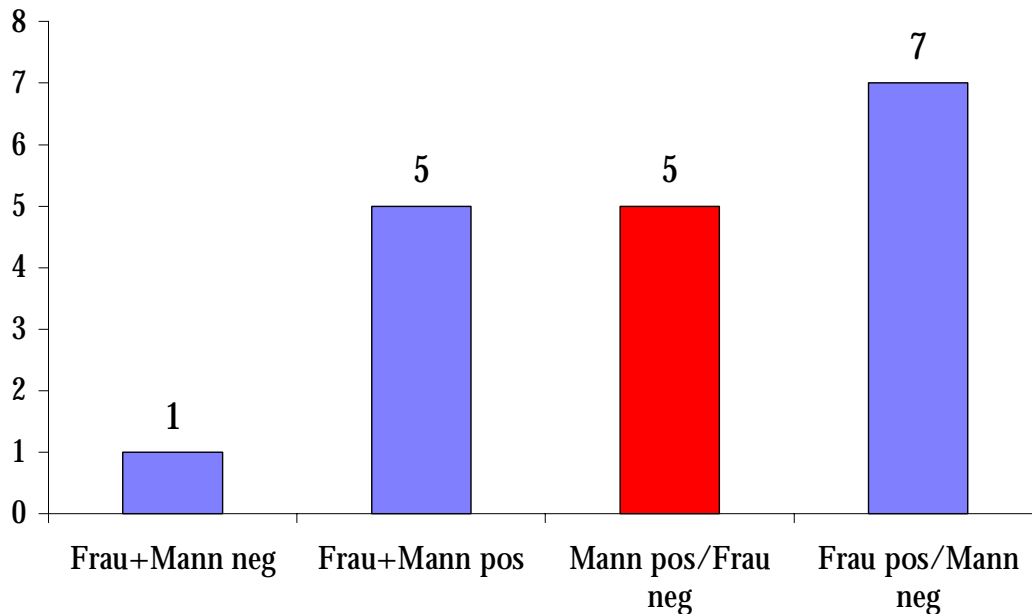


Abbildung 14: Untersuchungsergebnis bei Kontrolle (6 – 348 Tage postpartum, durchschnittlich 44 Tage postpartum)

Fünf Frauen (28% der kontrollierten Frauen) waren nach initial positivem Ergebnis im Wochenbett später am Kontrolltermin negativ getestet worden, während im Partnerurin noch *Chlamydia trachomatis* nachzuweisen war. Das zeigt, wie schon von Clad A. et al (2001) festgestellt, dass bei der Frau die Chlamydienausscheidung zumindest zeitweise unter der Nachweisgrenze der hochsensitiven NAATs liegt - und nicht etwa wie von Rogers S.M. et al. (2008) behauptet, die vorher diagnostizierte Chlamydieninfektion nicht mehr vorhanden ist. Die Infektion ist anhand der positiven Partner noch ganz klar nachzuweisen und persistiert lange im Genitaltrakt der Frau. Und selbst mit den hoch sensitiven NAATs sind außerhalb des Wochenebettes nicht mehr alle Infektionen nachweisbar gewesen.

Insgesamt sprechen unsere Daten dafür, dass die Chlamydienausscheidung im Wochenbett erhöht ist, was die Diagnose erleichtert und somit dieser Zeitraum als Screeningzeitraum bestens geeignet ist.

9.8. Screening in der Schwangerschaft oder im Wochenbett?

Der Grund für die Einführung des Chlamydien Screenings in Deutschland war der Wunsch, neonatale Infektionen auf dem Weg durch den Geburtskanal zu verhindern, nicht etwa erhöhte Komplikationsraten in der Schwangerschaft zu verhindern (Hutzler D. 1995).

Das seit 1999 durchgeführte Schwangerenscreening kann laut Clad A. et al. (2007) nur ca. jede dritte Infektion zum Zeitpunkt der Entbindung verhindern.

Laut DIMDI nehmen 95% der Frauen am Schwangerenscreening teil (Carvalho Gomes H. et al. 2005). Laut unseren Daten nahmen 30 von 34 Frauen an dem Schwangerenscreening teil, was 88,23% entspricht (siehe 8.4.1.). Durch die inadäquaten Tests sind jedoch viele Vorsorgeuntersuchungen auf *Chlamydia trachomatis* unbefriedigend und viele Infektionen bleiben unentdeckt.

In der Frühschwangerschaft fand sich in einer retrospektiven Studie aus den USA an 1305 schwangeren Frauen eine Chlamydien Prävalenz von 5,6% (73 Positive), im ersten Trimenon der Schwangerschaft. 739 dieser Frauen wurden auch im dritten Trimenon auf *Chlamydia trachomatis* gescreent. In dieser Gruppe zeigte sich noch eine Prävalenz von 0,9% (sieben Positive) im dritten Trimenon der Schwangerschaft. Es wird in der Studie nicht klar, ob die Frauen, die in der Frühschwangerschaft positiv getestet wurden, therapiert wurden.

Jedoch wurden 739 der 1305 im ersten Trimenon getesteten Frauen auch im dritten Trimenon mit o.g. Ergebnis untersucht. Diese im dritten Trimenon positiven Frauen waren bis auf 2 Frauen nicht die, die zuvor auch schon positiv gewesen waren. Die Chlamydiendiagnostik dieser Studie wurde anhand von Zervikalabstrichen mittels PCR durchgeführt (Edwards R. et al. 2005).

Diese Studie zeigt, dass eine Untersuchung in der Frühschwangerschaft nicht unbedingt vor einer Infektion in der späteren Schwangerschaft schützt und selbst mit NAATs nicht jede Infektion nachweisbar ist.

Diese Ergebnisse und unsere Daten werfen die Frage auf, ob ein Chlamydien-Screening in der Schwangerschaft wirklich sinnvoll ist oder ein Screening im Wochenbett nicht sinnvoller wäre. Die potentielle neonatale Infektion könnte bei positivem Befund rechtzeitig behandelt und das Risiko sekundärer Sterilität minimiert werden.

Der optimale Screeningzeitpunkt in der Schwangerschaft wäre der, an dem man sowohl die Folgen für das Neugeborene als auch eine mögliche sekundäre Sterilität verhindern könnte, bei gleichzeitig hoher Testsensitivität aufgrund erhöhter Chlamydienausscheidung.

Dies scheint im ersten Trimenon der Schwangerschaft laut unseren Ergebnissen und den dargestellten Studien nicht der Fall zu sein, wohl aber im Wochenbett, mit der erhöhten Keimausscheidung.

Zudem ist im Wochenbett die Therapie beider Partner mit Roxithromycin möglich, welches nicht in die Muttermilch übergeht und weitaus weniger Nebenwirkungen zeigt als die Erythromycintherapie in der Schwangerschaft.

Ein Chlamydien-Screening im Wochenbett kann das Risiko für spätere mütterliche Komplikationen wie PID, sekundäre Sterilität und Eileiterschwangerschaft deutlich verringern. Bei positivem postpartalem Chlamydientest bei Mutter oder Vater kann rechtzeitig eine Therapie des Kindes und der Eltern eingeleitet werden. Neugeborene wären so wesentlich besser vor den Folgen peripartaler Chlamydieninfektionen geschützt als durch das derzeitige Chlamydien-Screening in der Frühschwangerschaft, bei dem nur ein Drittel der peripartalen Infektionen verhindert werden können (Clad A. 2007).

10. Zusammenfassung

Chlamydia trachomatis ist das häufigste sexuell übertragene Bakterium und weltweit die häufigste Sterilitätsursache bei Frauen. Es gibt keine offiziellen Daten zur Chlamydienprävalenz in Deutschland. Die in dieser Studie erhobenen Prävalenzdaten bei 2794 Wöchnerinnen geben einen Hinweis auf die Prävalenz in Deutschland.

In dieser Studie wurde zwischen Januar 2002 und März 2006 der Erststrahl-Urin von 2794 Wöchnerinnen mit Hilfe eines Nucleinsäureamplifikationstests (NAAT) untersucht. Zunächst fand die Ligasekettenreaktion (LCR) und später die Strangverdrängungsamplifikation (SDA) „ProbeTec[®]“ von Becton und Dickinson Verwendung. 41 der 2794 Frauen wurden positiv auf *Chlamydia trachomatis* getestet, das entspricht einer Prävalenz von 1,46% (95%CI [1,02; 1,91]).

Das derzeit durchgeführte Screening in der Frühschwangerschaft kann nur etwa ein Drittel der Chlamydieninfektionen zum Zeitpunkt der Geburt verhindern, wie der Prävalenzvergleich mit 7236 Frühschwangeren (Meyer T.) zeigt.

Unsere Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung mit an 13 207 Frauen in Großbritannien (Adams E.J.) erhobenen Prävalenzdaten. Die Altersgruppe <25 Jahre hatte mit 3,86% (95% CI [2,00; 5,72]) eine signifikant höhere Prävalenz als die Gruppe ≥25 Jahre mit 1,05% (95%CI [0,64; 1,46]). Bei 55% der untersuchten Partner positiver Wöchnerinnen konnte ebenfalls eine Infektion nachgewiesen werden.

Fünf (28%) der positiven Wöchnerinnen, die zur Kontrolluntersuchung erschienen, zeigten bei der Kontrolle negative Ergebnisse im NAAT. Der NAAT zeigte jedoch im Urin des jeweiligen Partners ein positives Ergebnis, was ein eindeutiger Beleg für die Chlamydienpersistenz bei beiden Partnern ist. Daraus ergeben sich zwei Schlussfolgerungen:

1. NAATs weisen keine zu hohe Sensitivität für die Chlamydiendiagnostik auf, wie Rogers et al. 2008 behaupten, sondern selbst die NAAT-Sensitivität ist häufig nicht ausreichend, um eine geringe Chlamydienausscheidung nachzuweisen.
2. Im Wochenbett ist die Chlamydienausscheidung erhöht, so dass bei Wöchnerinnen seltener falsch negative NAAT Ergebnisse auftreten als zu anderen Screeningzeitpunkten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Wöchnerinnenscreening durch NAAT Testung des Erststrahlurins dem bisherigen Schwangerenscreening mit unterschiedlichen Tests überlegen ist und eine rechtzeitige Therapie des Neugeborenen sowie die Verhinderung sekundärer Sterilität ermöglicht.

11. Abkürzungsverzeichnis

CT	Chlamydia trachomatis
EIA	Enzymimmunoassay
EIT	Enzymimmuntest
ELISA	Enzym-Linked Immuno Sorbent Assay
EUG	Extrauterin gravidität
FDA	Food And Drug Administration
HPV	Humanes Papillomavirus
IFT	Immunfluoreszenstest
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IVF	In-vitro Fertilisation
KP	Kein Partner
LCR	Ligase Chain Reaction
min.	Minuten
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
n.d.	Nicht durchgeführt
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PID	Pelvic Inflammatory Disease
RKI	Robert Koch Institut
RR	Relatives Risiko
SDA	Strand Displacement Assay
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organisation

12. Abbildungen

- Abbildung 1:** Altersverteilung der Wöchnerinnen
- Abbildung 2:** Altersverteilung der Prävalenz im Wochenbett
- Abbildung 3:** Screening in der Schwangerschaft
- Abbildung 4:** Screeningzeitpunkt in der Schwangerschaft
- Abbildung 5:** Testmethoden in der Schwangerschaft
- Abbildung 6:** Geburtstermin in Schwangerschaftswoche
- Abbildung 7:** Partner Prävalenz
- Abbildung 8:** Untersuchungsergebnis bei Kontrolle (6 – 348 Tage postpartum, durchschnittlich 44 Tage postpartum)
- Abbildung 9:** Prävalenz nach Altersgruppen bei Frauen in England.
Nach Daten von Adams et al (2004)
- Abbildung 10:** Nach Meyer T. aus Clad et al. (2007)
- Abbildung 11:** Vergleich der Ergebnisse von Adams E.J. et al. (2004),
Clad A. et al. (2007) und den Wöchnerinnendaten
- Abbildung 12:** Altersverteilung Prävalenz der Freiburger
Wöchnerinnen.

Abbildung 13: Daten des Robert Koch- Instituts (RKI) zur Methode der Chlamydia trachomatis Untersuchung (Gilsdorf A. 2006): blau im Vergleich zu den Testmethoden in unserer Gruppe in der Schwangerschaft: rot.

Abbildung 14: Untersuchungsergebnis bei Kontrolle (6 – 348 Tage postpartum, durchschnittlich 44 Tage postpartum)

13. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Prävalenzdaten aus England (LaMontagne D.S. et al. 2004)
- Tabelle 2:** Prävalenzdaten aus England (Low N. et al. 2004)
- Tabelle 3:** Studie zur Prävalenz schwedischer Frauen (Persson et al. 1991)
- Tabelle 4:** Prävalenz verschiedener Risikogruppen (Svensson et al. 1994)
- Tabelle 5:** Sensitivität und Spezifität gängiger Chlamydien Tests nach Daten von (Gilsdorf A. 2006, Rani R. et al. 2002 ,Clad A. 2002)
- Tabelle 6:** Sensitivität und Spezifität von NAATs (Van Dyck E. et al. 2001)
- Tabelle 7:** Prävalenz nach Altersgruppen in der Schwangerschaft in Ungarn (Nyári T. et al. 1998)
- Tabelle 8:** Interpretation der Kontrolle (MOTA Wert siehe Kapitel 7.3.6.)
- Tabelle 9:** Interpretation der Ergebnisse
- Tabelle 10:** Prävalenz nach Altersgruppen
- Tabelle 11:** Prävalenz <25 Jahre und ≥ 25 Jahre
- Tabelle 12:** Relatives Risiko, Risikodifferenz, Odds Ratio für die Altersgruppen <25 Jahre und ≥ 25 Jahre
- Tabelle 13:** Screening in der Schwangerschaft
- Tabelle 14:** Ergebnisse des Wöchnerinnenscreenings an der Universitätsklinik Freiburg

14. Literaturverzeichnis

Adams E.J.; Charlett A.; Edmunds W.J.; Hughes G. (2004) Chlamydia trachomatis in the United Kingdom: a systematic review and analysis of prevalence studies. *Sex Transm Inf* 80;354–362

Adams E.J.; Turner K.M.E. (2006) Screening for Chlamydia trachomatis: a systematic review of the economic evaluations and modelling - Commentary. *Sex Transm Inf* 82 (3);201

Alary M.; Joly J.R.; Moutquin J.M.; Mondor M.; Boucher M.; Fortier A.; Pinault J.J.; Paris G.; Carrier S.; Chamberland H.; Bernatchez H.; Paradis J.F. (1994) Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 344;1461–1465

Bakken I.J. (2008) Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: recent epidemiological findings. *Sex Transm Dis* 21;77–82

Bakken I.J.; Skjeldestad F.E.; Lydersen S.; Nordbø S.A. (2007) Births and Ectopic Pregnancies in a Large Cohort of Women Tested for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis* 34 (10);739–743

Barney O.J.; Nathan M. (2005) A study of the prevalence of sexually transmitted infections and related conditions in pregnant women attending a sexual health service. *Int J STD AIDS* 15 (5);353–356

Blake D.R.; Quinn T.C.; Gaydos C.A. (2008) Should Asymptomatic Men Be Included in Chlamydia Screening Programs? Cost-Effectiveness of Chlamydia Screening Among Male and Female Entrants to a National Job Training Program. *Sex Transm Dis* 35 (1);91–101

Blas M.M.; Canchiuaman F.A.; Alva I.E.; Hawae S.E. (2007) Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Inf* 83;314–318

Breckwoldt M.; Kaufmann M.; Pfeleiderer A. (2008) Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Georg Thieme. Stuttgart, New York

Brocklehurst P.; Rooney G. (1998) Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Review). Cochrane Database Of Systematic Reviews 4;Art. No.: CD000054. doi: 10.1002/14651858.CD000054.

Brunham R.C.; Rekart M.L. (2008) The Arrested Immunity Hypothesis and the Epidemiology of Chlamydia Control. Sex Transm Dis 35 (1);53–54

Carvalho Gomes H.; Velasco-Garrido M.; Busse R. (2005) Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen; 24. HTA Bericht. DIMDI. Köln

Chen M.Y.; Donovan B. (2003) Screening for genital Chlamydia trachomatis infection: are men the forgotten reservoir? MJA 179 (3);124–125

Chemesky M.A. (2005) The laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Can J Infect Dis Med Microbiol 16 (1);39–44

Chesson H.W.; Pinkerton S.D. (2000) Sexually Transmitted Diseases and the Increased Risk for HIV Transmission: Implications for Cost-Effectiveness Analyses of Sexually Transmitted Disease Prevention Interventions. J Acquir Immune Defic Syndr 24;48–56

Clad A.; Freidank H.M.; Kunze M.; Schnoeckel U.; Hofmeier S.; Flecken U.; Petersen E.E. (2000) Detection of Seroconversion and Persistence of Chlamydia trachomatis Antibodies in Five Different Serological Tests. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19;932–937

Clad A.; Prillwitz J.; Hintz K.C.; Mendel R.; Flecken U.; Schulte-Mönting J.; Petersen E.E. (2001) Discordant Prevalence of Chlamydia trachomatis in Asymptomatic Couples Screened Using Urine Ligase Chain Reaction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20;324–328

Clad A. (2002) Habilitationsschrift „Klinik und Diagnostik von Chlamydia trachomatis, der weltweit häufigsten bakteriellen sexuell übertragenen Infektion.“ Freiburg i. Brsg. 2002

Clad A.; Meyer T. (2007) Chlamydien - häufigste Sterilitätsursache der Frau. Gynäkologe 40(3);207–217

Clad A.; Kraus W. (2007) Urogenitale Chlamydieninfektion bei Frau und Mann. *Hautarzt* 58(1);13–17

Cohen M.S.; Hoffman I.F.; Royce R.A.; Kazembe P.; Deyer J.R.; Costello Daly C.; Zimba D.; Vernazza P.L.; Maida M.; Fiscus S.A.; Eron J.J. (1997) Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 349;1868–1873

Duncan B.; Hart G. (1999) Sexuality and health: the hidden costs of screening for Chlamydia trachomatis. *BMJ* 318;931–933

Edwards R.; Bennett M.; Langstraat C.; Greene D. (2005) Does one need to repeat screening for gonorrhea, chlamydia, and syphilis in the third trimester of pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 193 (6);187 Suppl 664

Eggert-Kruse W.; Rohr G.; Demirakca T.; Rusu R.; Näher H.; Petzoldt D.; Runnebaum B. (1997) Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. *Hum Reprod* 12 (7);1464–1475

Fine D.; Dicker L.; Mosure D.; Bernman S. (2008) Increasing Chlamydia Positivity in Women Screened in Family Planning Clinics: Do We Know Why? *Sex Transm Dis* 35(1);47–52

Fiscus L.C.; Ford C.A.; Miller W.C. (2004) Infrequency of Sexually Transmitted Disease Screening Among Sexually Experienced U.S. Female Adolescents. *Perspect Sex Reprod Health* 36 (6);233–238

Gaydos C.; Dwyer K.; Barnes M.; Rizzo-Price P.; Wood B.J.; Flemming T.; Hogan M.T. (2006) Internet-Based Screening for Chlamydia trachomatis to Reach Nonclinic Populations With Mailed Self-Administered Vaginal Swabs. *Sex Transm Dis* 33 (7);451–457

Gift T.L.; Lincoln T.; Tuthill R.; Whelan M.; Briggs L.P.; Conklin T.; Irwin K.L. (2006) A Cost-Effectiveness Evaluation of a Jail-Based Chlamydia Screening Program for Men and Its Impact on Their Partners in the Community. *Sex Transm Dis* 33 (10);103–110

Gijzen A.P.; Land J.A.; Goossens V.J.; Slobbe M.E.P.; Bruggeman C.A. (2002) Chlamydia antibody testing in screening for tubal factor subfertility: the significance of IgG antibody decline over time. *Hum Reprod* 17 (3);699–703

Gille G.; Klapp C.; Diedrich K.; Schäfer A.; Moter A.; Griesinger G.; Kirschner R. (2005) Chlamydien – eine heimliche Epidemie unter Jugendlichen. Prävelanzbeobachtung bei jungen Mädchen in Berlin. *Dtsch Arztebl* 102 (28-29);A 2021-2025

Gilsdorf A. (2006) Diagnostik von sexuell übertragbaren Erkrankungen: Methoden uneinheitlich. Ergebnisse einer deutschlandweiten Befragung. *Epidemiologisches Bulletin* 39;333–336

Golden M.R.; Schillinger J.A.; Markowitz L.; St Louis M.E. (2000) Duration of Untreated Genital Infections With Chlamydia trachomatis: A Review of the Literature. *Sex Transm Dis* 27(6);329–337

Hofmeier S. (1997) Nachweis der Chlamydienpersistenz mittels Ligase-Kettenreaktion bei Wöchnerinnen. Freiburg i. Brsg.

Holland W.W.; Stewart S.; Masseria C. (2006) Screening in Europe. www.euro.who.int/document/E88698.pdf

Honey E.; Augood C.; Templeton A.; Russell I.; Paavonen J.; Mardh P.A.; Stary A.; Stary-Pedersen B. (2002) Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. *Sex Transm Inf* 78;406–412.

Horner P.; Skidmore S.; Herring A.; Sell J.; Paul I.; Caul E.O.; Egger M.; McCarthy A.; Sanford E.; Salisbury C.; Macleod J.; Sterne J.A.C.; Low N. (2005) Enhanced Enzyme Immunoassay with Negative-Gray-Zone Testing Compared to Single Nucleic Acid Amplification Technique for Community-Based Chlamydial Screening of Men. *J Clin Microbiol* 43 (5);2065–2069

Hu D.; Hook E.W.; Goldie S.J. (2004) Screening for Chlamydia trachomatis in Women 15 to 29 Years of Age: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 141;501–513

Hutzler D. (1995) Neue Aspekte in der gesetzlichen Mutterschaftsvorsorge. Dtsch Arztebl 92 (30);A 2089-A 2092

Ickovics J.R.; Niccolai L.M.; Lewis J.B.; Kershaw T.S.; Ethier K.A. (2003) High postpartum rates of sexually transmitted infections among teens: pregnancy as a window of opportunity for prevention. Sex Transm Inf 79;469–473

Joeseof A.R.; Mosure D.J. (2006) Prevalence Trends in Chlamydial Infections Among Young Women Entering the National Job Training Program, 1998–2004. Sex Transm Dis 33 (9);571–575

LaMontagne D.S.; Baster K.; Emmett L.; Nichols T.; Randall S.; McLean L.; Meredith P.; Harindra V.; Tobin J.M.; Underhill G.S.; Hewitt W.G.; Hopwood J.; Gleave T.; Ghosh A.K.; Mallinson H.; Davies A.R.; Hughes G.; Fenton K. (2007) Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16–24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the Chlamydia Recall Study Advisory Group. Sex Transm Inf 83;292–303

LaMontagne D.S.; Fenton K.; Randall S.; Anderson S.; Carter P. (2004) Establishing the National Chlamydia Screening Programme in England: results from the first full year of screening. Sex Transm Inf 80;335–341

Land J.A.; Evers J.L.A. (2002) Chlamydia infection and subfertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 16 (6);901–912

Low N; McCarthy A; Macleod J; Salisbury C; Horner P; Roberts TE; Campbell R; Herring A; Skidmore S; Sanford E; Sterne JAC; Davey Smith G; Graham A; Huengsborg M; Ross J; Egger M (2004) The Clamydia screening studies: rationale and design. Sex Transm Inf 80;342–348

Low N; McCarthy A; Macleod J; Salisbury C; Campbell R; Roberts TE; Horner P; Skidmore S; Sterne JAC; Sanford E; Ibrahim F; Holloway A; Patel R; Barton PM; Robinson SM; Mills N; Graham A; Herring A; Caul EO; Davey Smith G; Hobbs FDR; Ross JDC; Egger M (2007) Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. Health Technol Assess 11(8);1–165

Low N. (2007) Screening programmes for chlamydial infection: when will we ever learn? *BMJ* 334;725–728. doi:10.1136/bmj.39154.378079.BE

Low N.; Egger M.; Sterne J.A.C.; Harbord R.M.; Ibrahim F.; Lindblom B.; Herrmann B. (2006) Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sex Transm Inf* 82;212–218. doi: 10.1136/sti.2005.017186

Macmillan S.; Templeton A. (1999) Screening for Chlamydia in subfertile women. *Hum Reprod* 14(12);3009–3012

Mallinson H.; Hopwood J.; Skidmore S.; Fenton K.; Phillips C.; Jones I. (2002) Provision of chlamydia testing in a nationwide service offering termination of pregnancy: with data capture to monitor prevalence of infection. *Sex Transm Inf* 78;416–421

Marions L.; Rotzen-Ostlund M.; Grillner L.; Edgardh K.; Tiveljung-Lindell A.; Wikstrom A.; Lidbrink P. (2008) High Occurrence of a New Variant of Chlamydia trachomatis Escaping Diagnostic Tests Among STI Clinic Patients in Stockholm, Sweden. *Sex Transm Dis* 35 (1);61–64

McMillan H.M.; O'Carroll H.; Lambert J.S.; Grundy K.B.; O'Reilly M.; Lennon B.; Collins C.; Walsh T.A.; Geary M.P.; Cafferkey M.T. (2006) Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women attending outpatient clinics in a large maternity hospital in Dublin, Ireland. *Sex Transm Inf* 82;503–505. doi: 10.1136/sti.2006.020990

McNulty C.A.M.; Freeman E.; Bowen J.; Shefras J.; Fenton K. (2004) Diagnosis of genital chlamydia in primary care: an explanation of reasons for variation in chlamydia testing. *Sex Transm Inf* 80;207–211

Miller W.C.; Ford C.A.; Morris M.; Handcock M.S.; Schmitz J.L.; Hobbs M.; Cohen M.S.; Harris K.M.; Udry J.R. (2004) Prevalence of Chlamydial and Gonococcal Infections Among Young Adults in the United States. *JAMA* 291 (18);2229–2236

Miller W.C.; Hoffman I.F.; Owen-O'Dowd J.; McPherson J.T.; Privette A.; Schmitz J.L.; Woodlief G. (2000) Selective Screening for Chlamydial Infection: Which Criteria to Use? *Am J Prev Med* 18 (2);115–122

Morré S.A.; Meijer C.J.L.M.; Munk C.; Krüger-Kjaer S.; Winther J.F.; Jorgensens H.O.; Va den Bruk A.J.C. (2000) Pooling of Urine Specimens for Detection of Asymptomatic *Chlamydia trachomatis* Infections by PCR in a Low-Prevalence Population: Cost-Saving Strategy for Epidemiological Studies and Screening Programs. *J Clin Microbiol* 38 (4);1679–1680

Mosure D.J.; Bernman S.; Fine D.; Delisle S.; Cates W.; Boring J.R. (1997) Genital Chlamydia Infections in Sexually Active Female Adolescents: Do We Really Need to Screen Everyone? *J Adolesc Health* 20 (1);6–13

Niccolai L.M.; Ickovics J.R.; Zeller K.; Kershaw T.S.; Milan S.; Lewis J.B.; Ethier K.A. (2005) Knowledge of sex partner treatment for past bacterial STI and risk of current STI. *Sex Transm Inf* 81;271–275

Niccolai L.M.; Rowhani-Rahbar A.; Jenkins H.; Green S.; Dunne D.W. (2005) Condom effectiveness for prevention of *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Inf* 81;323–325

Niederhauser C.; Honegger C.; Kaempf L. (2000) Chlamydien-Screening: Ist das Nachweisproblem gelöst? *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 40;134–139

Novak D.P.; Karlsson R.B. (2006) Simplifying chlamydia testing: an innovative *Chlamydia trachomatis* testing approach using the internet and a home sampling strategy: population based study. *Sex Transm Inf* 82;142–147

Nyári T.; Deák J.; Nagy E.; Veréb I.; Kovács L.; Mészáros G. (1998) Epidemiological study of *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women in Hungary. *Sex Transm Inf* 74;213–215

Oh M.K.; Grimley D.M.; Merchant J.S.; Brown P.R.; Cecil H.; Hook E.W. (2002) Mass Media as a Population-Level Intervention Tool for *Chlamydia Trachomatis* Screening: Report of a Pilot Study. *J Adolesc Health* 31;40–47

Østergaard L.; Andersen B.; Møller J.K.; Olesen F. (2000) Home Sampling versus Conventional Swab Sampling for Screening of Chlamydia trachomatis in Women: A Cluster-Randomized 1-Year Follow-up Study. *Clin Infect Dis* 31;951–957

Parish W.L.; Laumann E.O.; Cohen M.S.; Pan S.; Zheng H.; Hoffman I.F.; Wang T.; Hang Ng K. (2003) Population-Based Study of Chlamydial Infection in China. *JAMA* 289 (10);1265–1273

Pavlin N.L.; Gunn J.M.; Parker R.; Fairley C.K.; Hocking J. (2006) Implementing chlamydia screening: what do women think? A systematic review of the literature. *BMC Public Health* 1(6);221. doi:10.1186/1471-2458-6-221

Pearlman M.D.; McNelly S.G. (1992) A review of the microbiology, immunology, and clinical implications of Chlamydia trachomatis infections. *Obstet Gynecol Surv* 47;448–461

Pozniak A.L. (2005) Screening for chlamydia: what is the cost? *Curr Opin Infect Dis* 18 (1);35–36

Rahangdale L.; Guerry S.; Bauer H.M.; Packel L.; Rehw M.; Baxter R.; Chow J.; Bolan G. (2006) An Observational Cohort Study of Chlamydia trachomatis Treatment in Pregnancy. *Sex Transm Inf* 33 (2);106–110

Rani R.; Corbitt G.; Killough R.; Curless E. (2002) Is there any role for rapid tests for Chlamydia trachomatis? *Int J STD AIDS* 13(1);22-24

Rogers S.M.; Miller W.C.; Turner C.F.; Ellen J.; Zenilman J.; Rothman R.; Villarroel M.A.; Al-Tayyib A.; Leone P.; Gaydos C.; Ganapathi L.; Hobbs M.; Kanouse D. (2008) Concordance of chlamydia trachomatis infections within sexual partnerships. *Sex Transm Inf* 84(1);23–28

Rosenman M.B. (2003) Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to Chlamydia trachomatis. *Arch Pediatr Adolesc* 157;565–571

Ross J. (2001) Extracts from “Clinical Evidence” Pelvic inflammatory disease. *BMJ* 322;658–659

Sangani P.; Rutherford G.; Wilkinson D. (2004) Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection (Review). Cochrane Database Of Systematic Reviews 3;Art. No.: CD001220. doi: 10.1002/14651858.CD001220.pub2.

Schachter J. ; Grossman M.; Sweet R.L.; Holt J.; Jordan C.; Bishop E. (1986) Prospective study of prenatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 255(24);3374-3377

Schachter J.; Chernesky M.A.; Willis D.E.; Fine P.M.; Martin D.H.; Fuller D.; Jordan J.A.; Hook E.W. (2005) Vaginal Swabs Are the Specimens of Choice When Screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: Results From a Multicenter Evaluation of the APTIMA Assays for Both Infections. Sex Transm Inf 32 (12);725–728

Schachter J.; Chow J.; Howard H.; Bolan G.; Moncada J. (2006) Detection of Chlamydia trachomatis by Nucleic Acid Amplification Testing: Our Evaluation Suggests that CDC-Recommended Approaches for Confirmatory Testing Are Ill-Advised. J Clin Microbiol 44 (7);2512–2517

Shattock R.M.; Patrizio C.; Simmonds P.; Sutherland S. (1998) Detection of Chlamydia trachomatis in genital swabs: comparison of commercial and in house amplification methods with culture. Sex Transm Inf 74;289–293

Shrier L.A.; Dean D.; Klein E.; Harter K.; Rice P.A. (2004) Limitations of screening tests for the detection of Chlamydia trachomatis in asymptomatic adolescent and young adult women. Am J Obstet Gynecol 190;654-652

Simms I.; Stephenson J.M. (2000) Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? Sex Transm Inf 76;80–87

Skidmore S; Horner P; Herring A; Sell J; Paul I; Thomas J; Caul EO; Egger M; McCarthy A; Sanford E; Salisbury C; Maleod J; Sterne JAC; Low N (2006) Vulvovaginal-Swab or First-Catch Urine Specimen To Detect Chlamydia trachomatis in Women in a Community Setting? J Clin Microbiol 44 (12);4389–4394

Skidmore S.; Horner P.; Mallinson H. (2006) Testing specimens for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Inf* 82;272–275

Spigarelli M.G.; Biro F.M. (2004) Sexually transmitted disease testing: evaluation of diagnostic tests and methods. *Adolesc Med* 15;287–299

Stamm W.E. (2004) Chlamydia Screening: Expanding the Scope. *Ann Intern Med* 141;570–572

Sternberg K.; Mardh P.A. (1986) Persistent Neonatal Chlamydial Infection In A 6-Year-Old Girl. *Lancet* November 29;1278–1279

Tebb K.P.; Pantell R.H.; Wibbelsman C.J.W.; Neuhaus J.M.; Tipton A.C.; Pecson S.C.; Pai-Dhungat M.; Ko T.H.; Shafer M.A.B. (2005) Screening Sexually Active Adolescents for Chlamydia trachomatis: What About the Boys? *Am J Public Health* 95 (10);1806–1810

Thinkhamrop J.; Hofmeyr G.J.; Adetoro O.; Lumbiganon P. (2002) Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality (Review). *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 4; doi: 10.1002/14651858.CD002250.

Valkengoed I.G.M.; Morré S.A.; Van den Brule A.J.C.; Meijer C.J.L.M.; Bouter L.M.; Boeke A.J.P. (2004) Overestimation of complication rates in evaluations of Chlamydia trachomatis screening programmes—implications for cost-effectiveness analyses. *Int J Epidemiol* 33;416–425

Van Bergen J.; Götz H.M.; Richardus J.H.; Hoebe C.J.P.A.; Broer J.; Coenen A.J.T. (2005) Prevalence of urogenital Chlamydia trachomatis increases significantly with level of urbanisation and suggests target screening approaches: results from the first national population based study in the Netherlands. *Sex Transm Inf* 81;17–23

Van der Linden, P (2002) The value of Chlamydia trachomatis antibody testing in predicting tubal factor infertility. *Hum Reprod* 17(3);695–698

Van Dyck E.; Ieven M.; Pattyn S. (2001) Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 39;1751–1756

Vuylsteke B.; Vandenbruaene M.; Vandenbulcke P.; Van Dyck E.; Laga M. (1999) Chlamydia trachomatis prevalence and sexual behaviour among female adolescents in Belgium. *Sex Transm Inf* 75;152–155

Wallace L.A.; Scoular A.; Hart G.; Reid M.; Wilson P.; Goldberg D.J. (2007) What is the excess risk of infertility in women following genital chlamydia infection? A systematic review of the evidence. *Sex Transm Inf.* doi:10.1136/sti.2007.026047

Wallin K.L.; Wiklund F.; Luostarinen T.; Angström T.; Anttila T.; Bergman F.; Hallmans G.; Ikäheimo I.; Koskela P.; Lehtinen M.; Stendahl U.; Paavonen J.; Dillner J. (2002) A Population-Based Prospective Study Of Chlamydia Trachomatis Infection And Cervical Carcinoma. *Int J Cancer* 101 (4);371–374

Watson E.J.; Templeton A.; Russell I.; Paavonen J.; Mardh P.A.; Stary A.; Pederson B.S. (2002) The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. *J Med Microbiol* 51;1021–1031

Weier E. (2004) Upsurge of genital Chlamydia trachomatis infection. *CMAJ* 171 (8);855

Weinstock H.; Berman S.; Cates W. (2004) Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence and Prevalence Estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 36 (1);6–10

Wolner-Hanssen P. (1995) Silent Pelvic Inflammatory Disease: Is It Overstated? *Obstet Gynecol Surv* 86 (3);321–325

15. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. Kulemann B., Schwehm M., Clad A. (2006) **Chlamydia trachomatis: A prevalence study of 2,943 women in childbed.** Poster L2-1224 at 46th ICAAC Sept. 2006, San Francisco

Background: In Germany, mandatory screening for *Chlamydia trachomatis* of all pregnant women in the first trimester was introduced 10 years ago. However, many infections are being missed because low concentrations of chlamydial elementary bodies in cervical swabs may fall short of the detection limits offered by ELISA or even nucleic acid amplification tests. As yet, there are no data available on the prevalence of *C. trachomatis* in women in childbed.

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of genital chlamydial infection in postpartum women.

Methods: Between 2002 and 2005, we prospectively screened first catch urine samples obtained from all postpartum women at our hospital for *C. trachomatis* by nucleic acid amplification (BD ProbeTec™, Becton Dickinson, France S.A.). This test has been shown to be highly reproducible and reliable (J Clin Microbiol 2001; 39:1751-6). Our sample comprised 2,943 women (mean age 31 years, range: 16 - 46 years) were screened on the first day after delivery.

Results: Forty-four women (1.5%) had a positive postpartum screening result. (95% CI: [1.05 – 1.94]). The mean age in this group was as high as 27 years (range 17 - 40).

Conclusion: The percentage of *C. trachomatis* positive postpartum women is surprisingly high. Thus, we recommend (1) routine postpartum screening for *C. trachomatis*; (2) prescribing appropriate antibiotic treatment for all women with a positive test result and their male partners to prevent sequelae such as secondary female infertility; (3) treating perinatally infected infants to prevent chlamydial conjunctivitis or pneumonia.

2. Kulemann B., Clad A. (2009)

Chlamydien: Wie effizient ist das Schwangerenscreening? Eine Studie an 2794 Wöchnerinnen Frauenarzt 50 (3); 204-206

16. Curriculum Vitae

	<p>Persönliche Daten</p> <p>Birte Kulemann 8. Mai 1982 Hamburg ledig deutsch</p>
	<p>Studium und Schulbildung</p> <p>seit 2002 Albert Ludwigs Universität Freiburg Studium der Humanmedizin</p> <p>10/2008 2. Ärztliche Prüfung</p> <p>04/2004 1.Ärztliche Prüfung</p> <p>2001 – 2002 Christian Albrechtsuniversität Kiel Studium der Humanmedizin</p> <p>1992 – 2001 Gymnasium Oberalster, Hamburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife Abiturnote: 1,8</p>
	<p>Praktisches Jahr</p> <p>10/07 – 01/2008 Chirurgie: Buenos Aires, Argentinien 06 – 09/2007 Plastische und Handchirurgie: Universitätsklinik Freiburg 02 – 06/2007 Innere Medizin: UCLA, Los Angeles, USA</p>
	<p>Weitere Interessen und Kenntnisse</p> <p>Sprachen : Englisch: fließend Spanisch: gute Kenntnisse Französisch: Grundkenntnisse</p> <p>Interessen Laufen (Halbmarathon), Reisen (USA, Südamerika)</p>

17. Danksagung

Mein herzlicher und aufrichtiger Dank gilt PD Dr. A. Clad für die freundliche Überlassung dieses wegweisenden Themas. Insbesondere seine jederzeit offene und unkomplizierte Art Probleme zu lösen war mir eine große Hilfe. Trotz seines enormen Arbeitspensums war es ihm immer möglich eine motivierende und unterstützende Arbeitsatmosphäre zu schaffen und sich Zeit für mich zu nehmen. Weiterhin möchte ich mich recht herzlich bei den Schwestern der gynäkologischen Ambulanz und Frau Flecken für die Unterstützung bzw. die Dateneingabe bedanken. Herrn Prof. Dr. U. Frank danke ich ganz herzlich für die Übernahme der Zweitkorrektur und die Animation des Themas bei der ICAAC einzureichen. Herrn PD Dr. Clad danke ich ganz herzlich, dass er die Reise zum Kongress nach San Francisco möglich gemacht und mich bei allem tatkräftig unterstützt hat. Danke! Meiner Familie, meinen Freunden und Sebastian danke ich für Verständnis und große Unterstützung: Vielen Dank!