



HELIOS Klinikum Erfurt



# Diagnostik und Therapie der genitalen Chlamydieninfektion bei der Frau

Udo B. Hoyme

Königswinter, 17. April 2012



# Das Scheidensekret

und

seine Bedeutung für das Puerperalfieber

von

**Dr. Albert Döderlein**

Privatdozent für Gynäkologie und I. Assistentarzt an der  
Universitäts-Frauenklinik in Leipzig.

---

Mit 5 Tafeln in Lichtdruck und 1 Holzschnitt.

---

Leipzig

Verlag von Eduard Besold  
(Arthur Georgi)

1892.



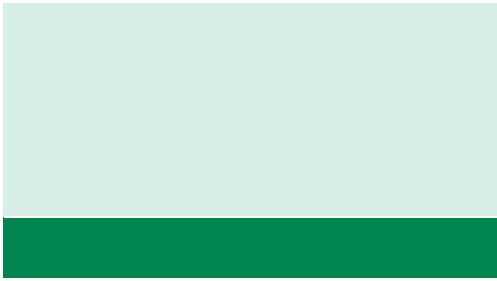
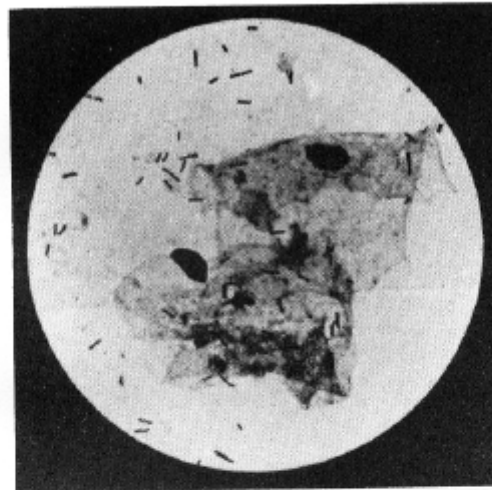
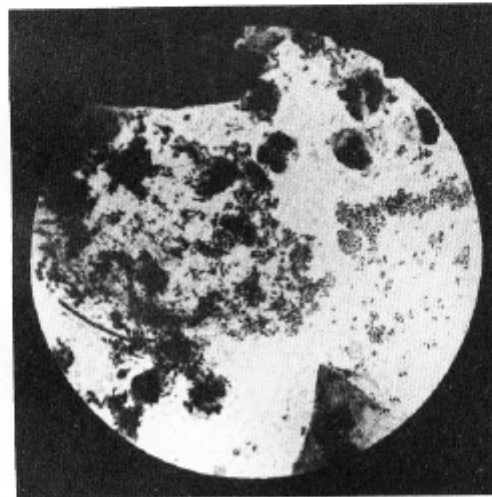


Fig. 3.



Normales Scheidensekret einer Schwangeren.

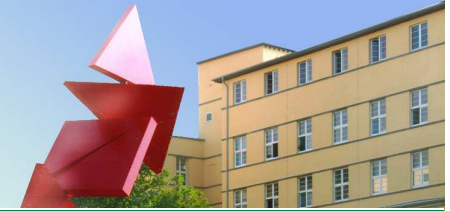
Fig. 4.



Pathologisches Scheidensekret einer Schwangeren.

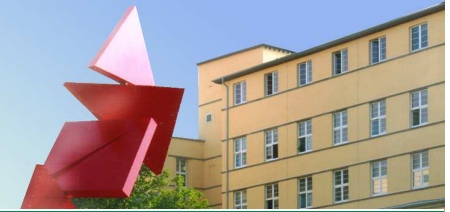


# Normale Vaginalflora



	%
• Laktobazillen	26 - 72
• Korynebakterien	44 - 72
• S. epidermidis	34 - 78
• S. aureus	5 - 15
• Streptokokken	10 - 21
• Enterokokken	häufig
• Anaerobe Kokken	12 - 60
• E. coli	häufig
• Bacteroides spp./ Prevotella spp.	häufig
• Mycoplasmata	25 - 90
• C. perfringens	0 - 9
• Candida spp.	10 - 30

# Schwangerschaftsverlängerung durch Tetrazyklintherapie vor der 32.SSW

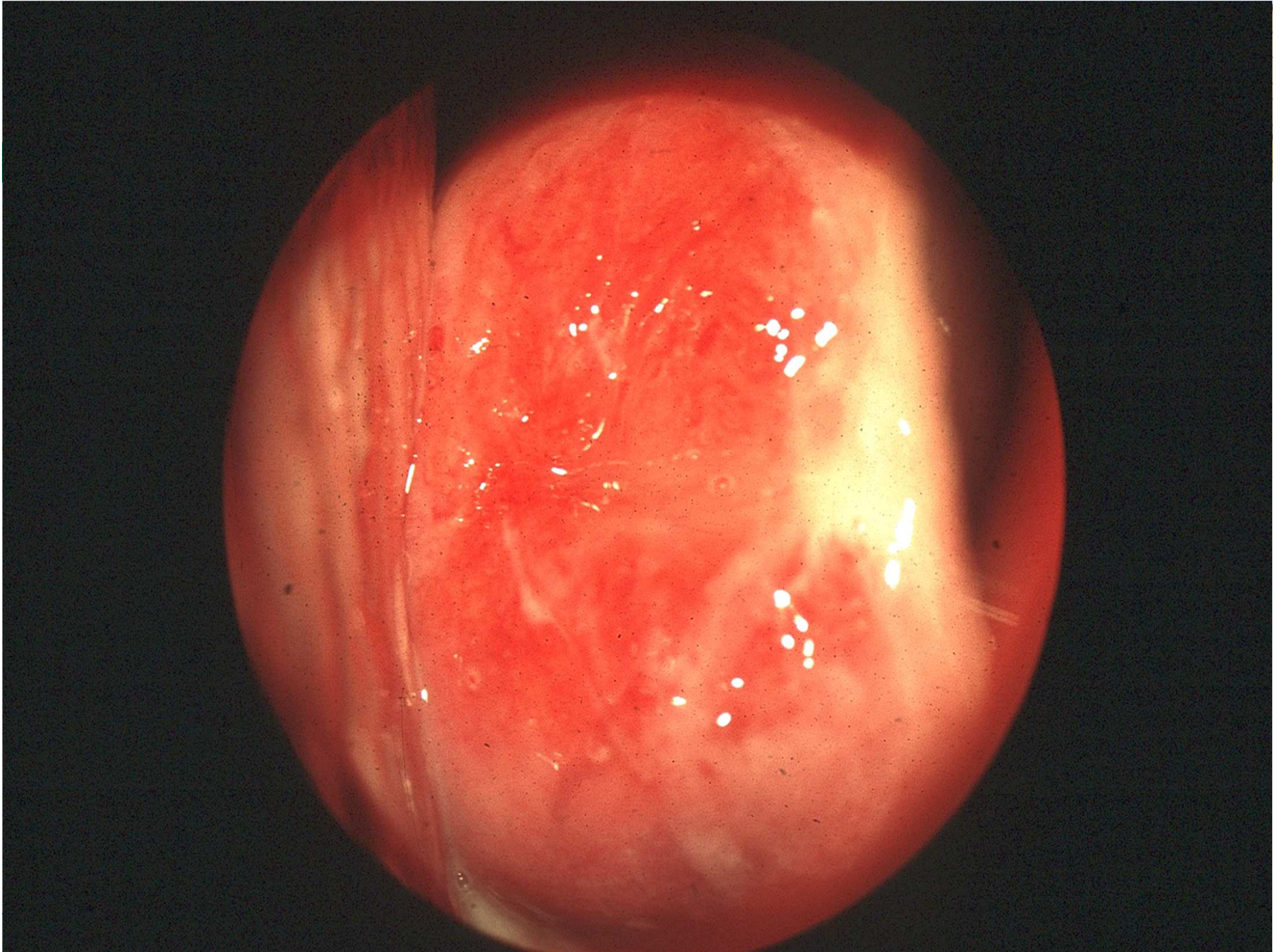


<b>Kriterium</b>	<b>Tetrazyklin (n=148)</b>	<b>Plazebo (n=131)</b>	<b>p</b>
<b>SSW</b>	39,1	38,1	< ,025
<b>Frühgeburt (%)</b>	5	15	< ,025
<b>Fieber p.p. (%)</b>	6	12	< ,001
<b>Reanimation (%)</b>	8	19	< ,005
<b>Respiratory distress (%)</b>	1	7	< ,05

Elder et al., 1971



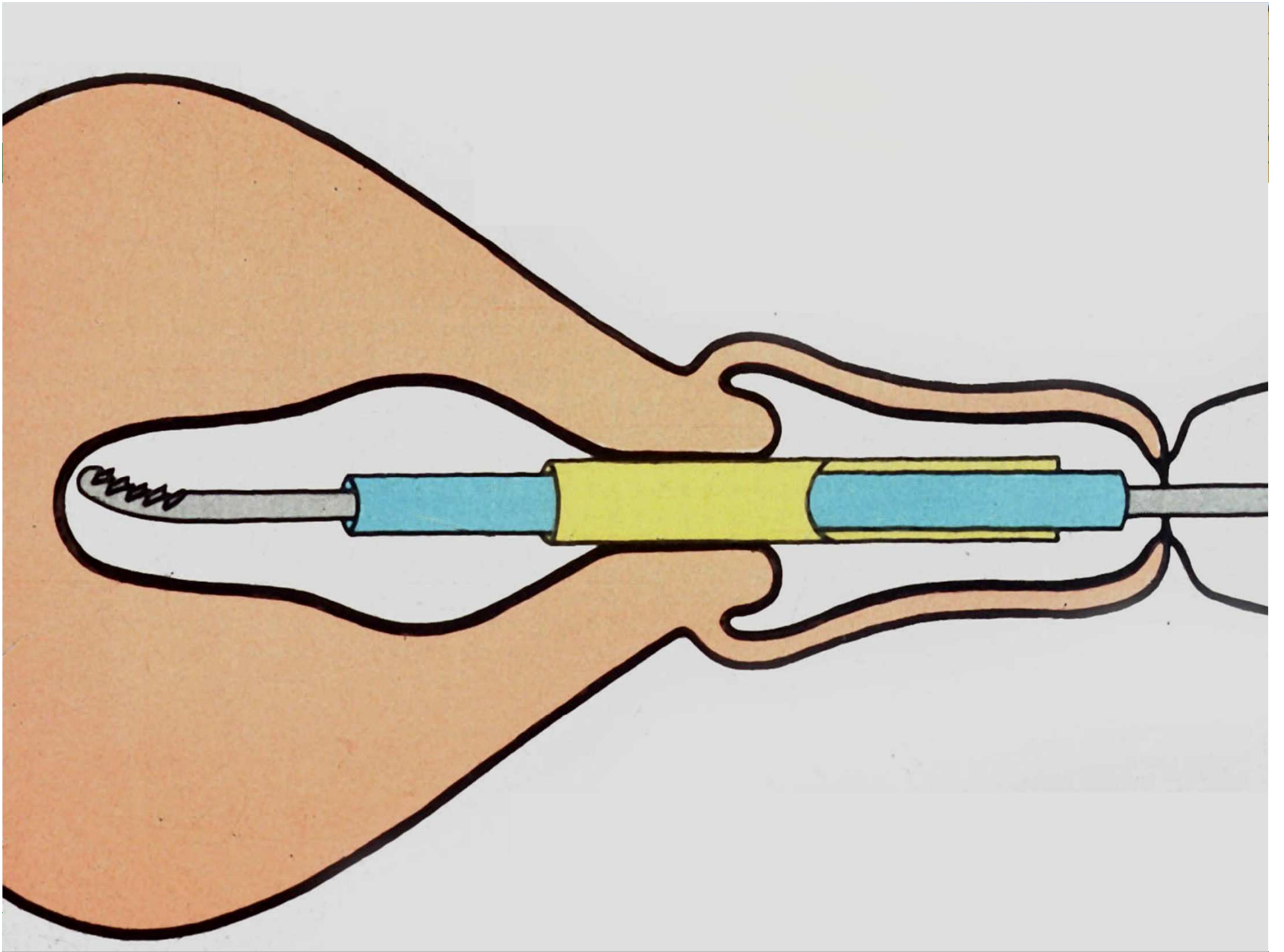


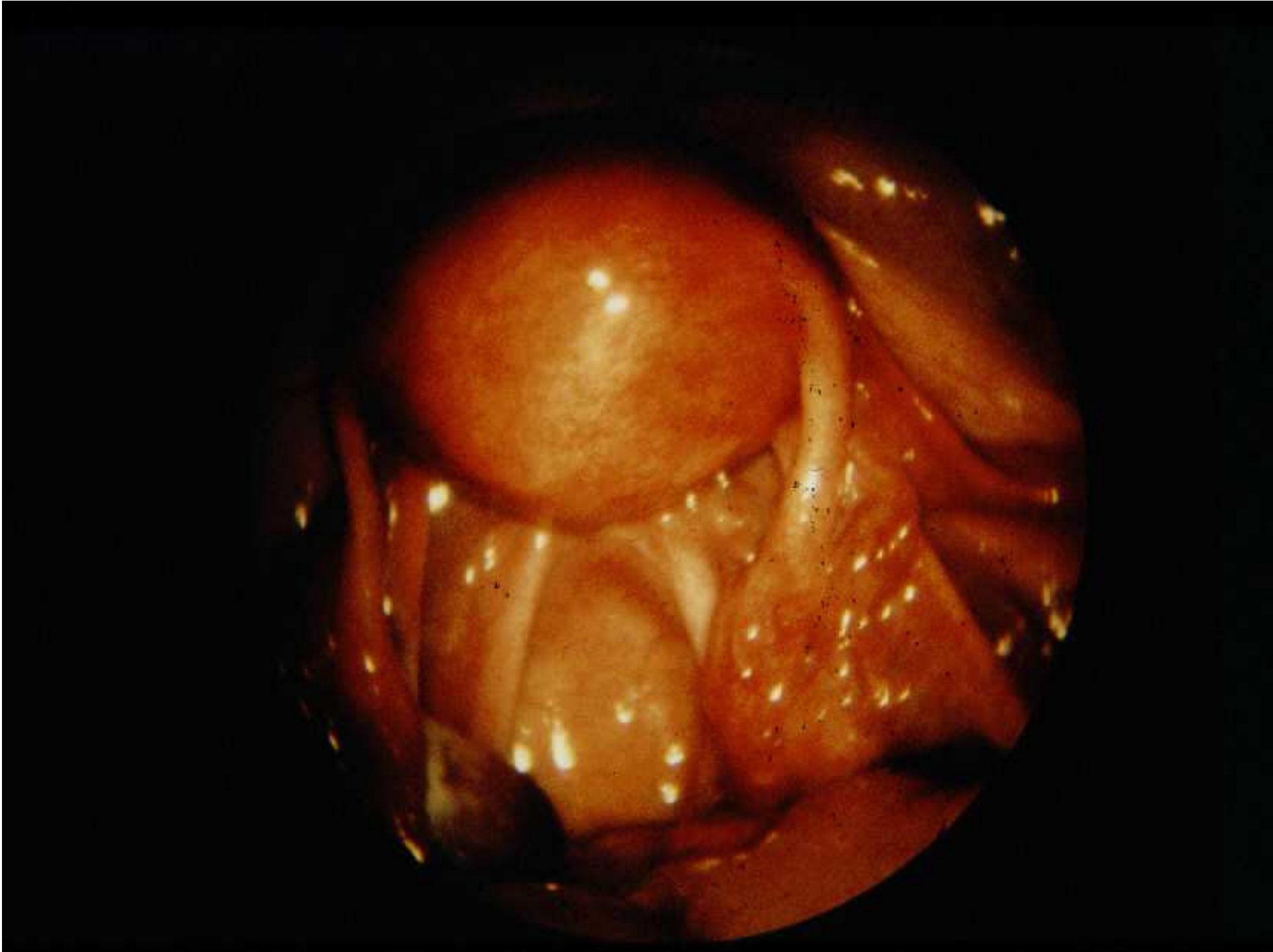


















## C. trachomatis in intraperitonealen Proben



<b>Diagnose</b>	<b>N</b>	<b>Prävalenz (%)</b>
<b>Salpingitis (Peritonealsekret)</b>	45	7
<b>Salpingitis (Fimbrienabstrich)</b>	85	19
<b>Tubare Sterilität (Fimbrienabstrich)</b>	250	4
<b>Kontrollgruppe (Fimbrienabstrich)</b>	122	0

Hoyme & Swacek, 1985

# EndoSwab<sup>®</sup> nach Hoyme\*

## Anwendungsgebiet:

Zur laparoskopischen Entnahme von Abstrichproben

## Hinweis:

Den EndoSwab<sup>™</sup> **nur** im geschützten Zustand (Tupfer ist im Schutzrohr vollständig eingezogen) in den Körper einführen.

## Praktische Anwendung:

### Entnahme von Abstrichproben

#### **Abb. 1:**

Durch eine Rechtsdrehung am Griff wird der Tupfer in Funktion gebracht, um Probematerial aufzunehmen. **Bevor der EndoSwab<sup>™</sup> aus dem Körper entfernt wird, ist der Tupfer mit dem Probematerial durch eine einfache Linksdrehung am Griff, in die geschützte Position** innerhalb des Rohres zu bringen um somit eine unverfälschte Abstrichprobe zu gewährleisten.

### Herausnehmen des Tupfers:

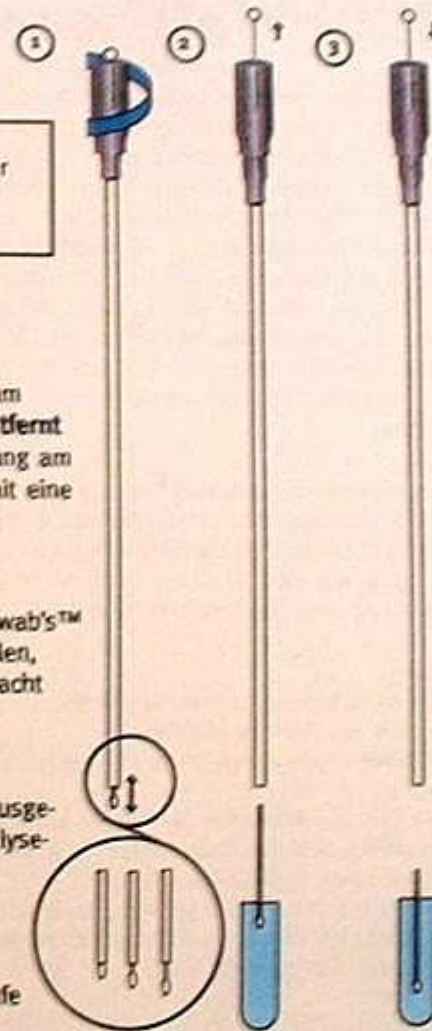
Der Tupfer ist an einem ca. 60 mm langem Stäbchen innerhalb des EndoSwab's<sup>™</sup> befestigt. Der Tupfer muß, um ein unverfälschtes Abstrichergebnis zu erzielen, ohne Berührung oder andere Kontamination, in das Analyseröhrchen verbracht werden.

#### **Abb. 2:**

Die Drahtschleife am Griffende des EndoSwab's<sup>™</sup> wird etwa 100 mm herausgezogen. Nun kann der Tupfer mit dem 60 mm langem Stäbchen, in das Analyseröhrchen fallen. Das Analyseröhrchen ist sofort zu verschließen.

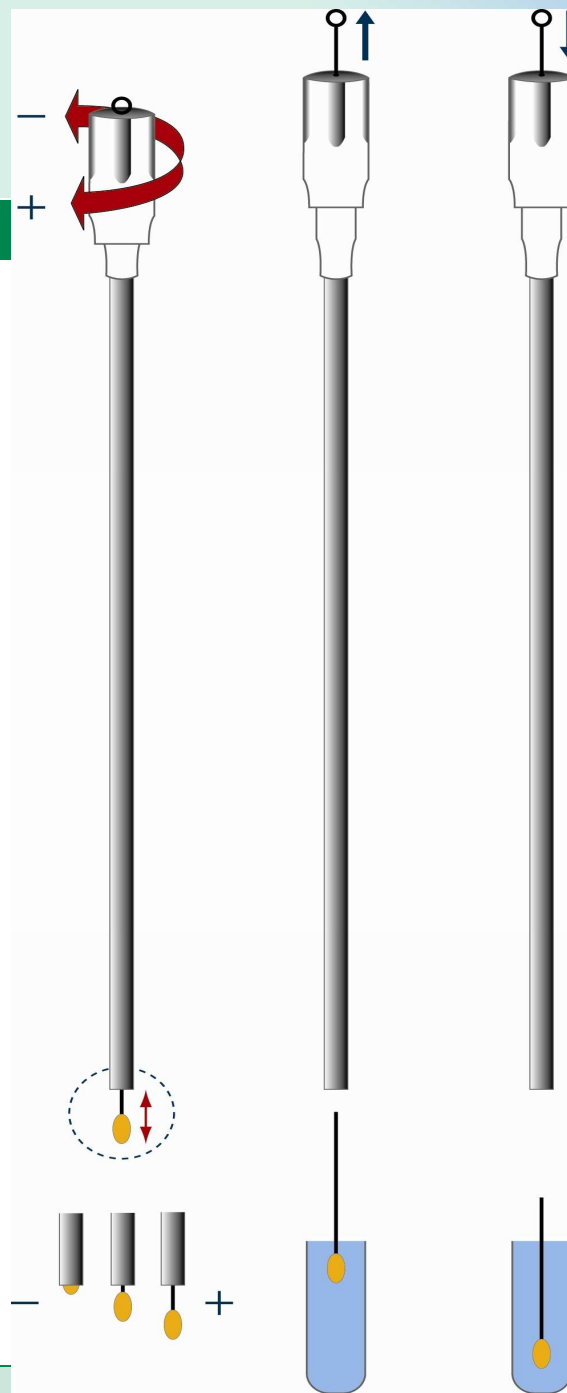
#### **Abb. 3:**

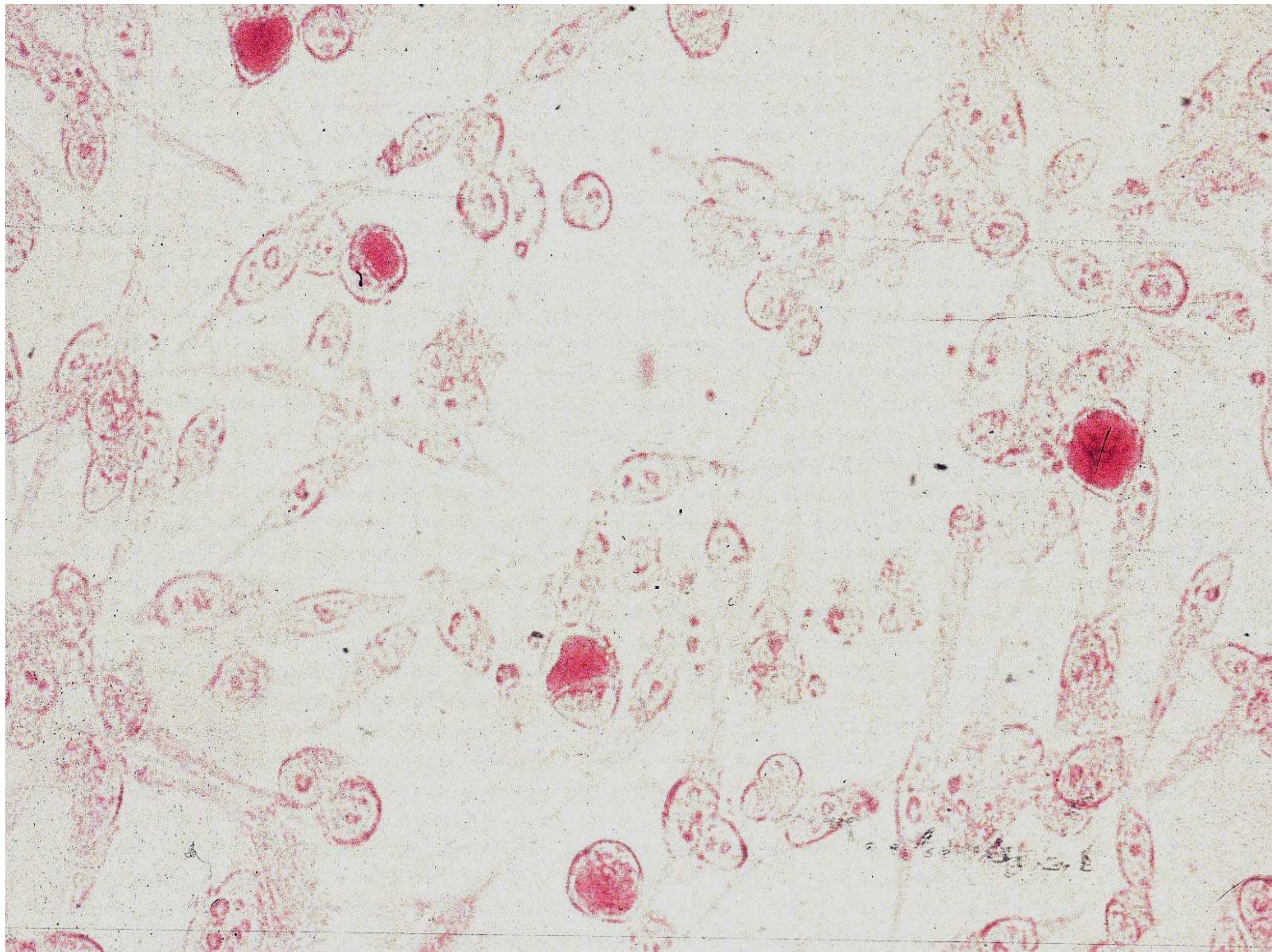
Hinweis: Sollte der Tupfer nicht aus eigenem Gewicht, wie bei Abb. 2 beschrieben, in das Analyseröhrchen fallen, kann er mit Hilfe der Drahtschleife am Ende des Griffes, durch leichtes Schieben, herausgedrückt werden. Das Analyseröhrchen ist sofort zu verschließen.





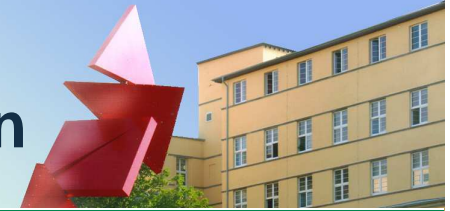
# EndoSwab, Merete







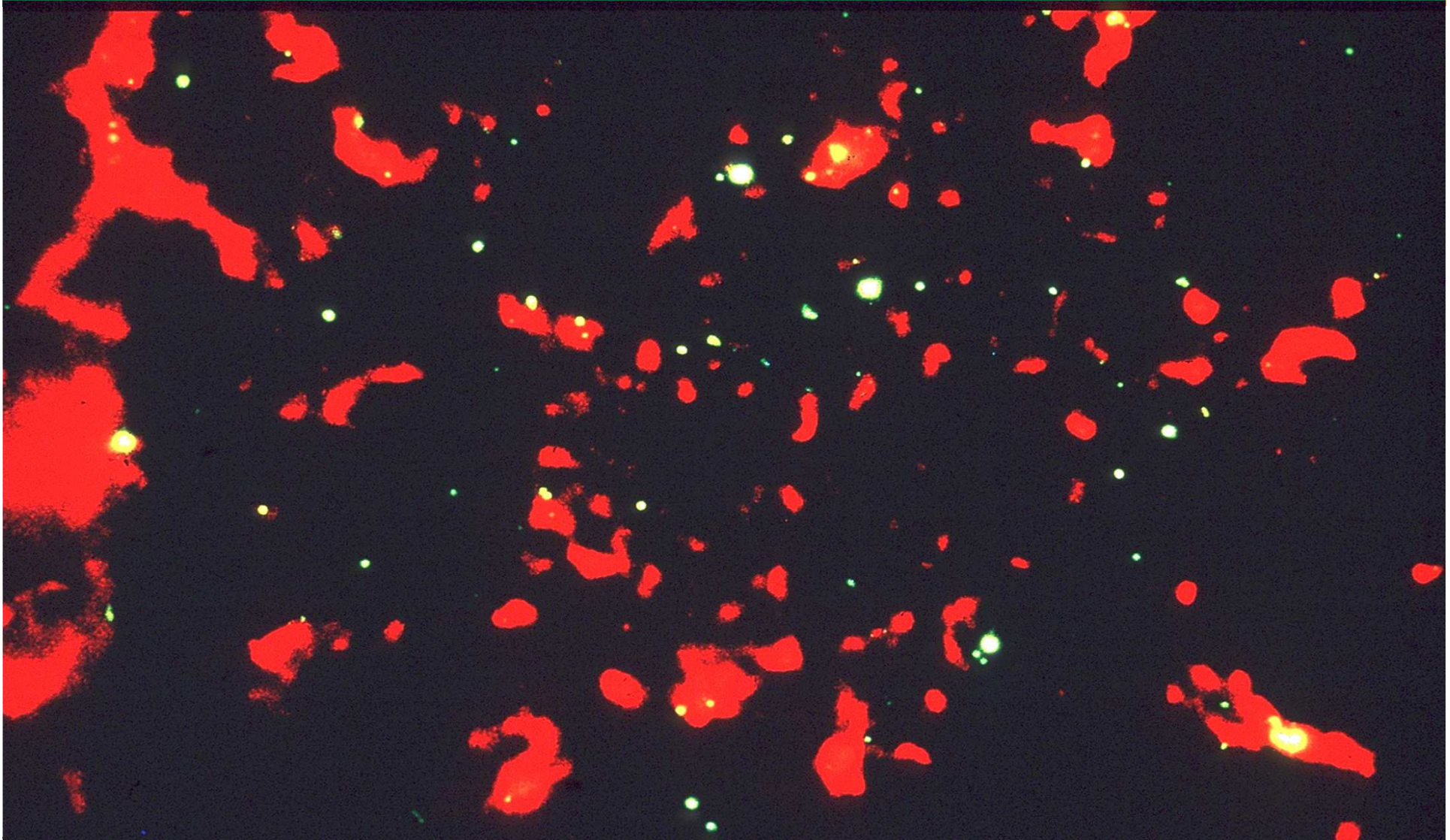
# Charakteristika der direkten Nachweisverfahren



Methodenname	Sensitivität	Spezifität	Bewertung	Sonstiges
Gewebekultur	80 ... 95 %	Hoch	Aufwendig, evtl. mehrere Passagen	Traditioneller Goldstandard
Immunfluoreszenz (IF)	80 ... 90 %	Theoretisch > 99 %	Subjektive Faktoren erheblich	Cave falsch negativ - positiv
Enzymimmunoassay (EIA)	75 ... 90 %	92 ... 96 % (blockierende AK)	Praktikabel, objektiv	Cave falsch negativ – positiv
DNS-Hybridisierung	60 ... 93 % (Amplifikation !)	83 ... 99 %	Praktikabel, objektiv	Cave falsch negativ
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Hoch	Hoch	Praktikabel, objektiv, kostenaufwendig	Cave Verunreinigung

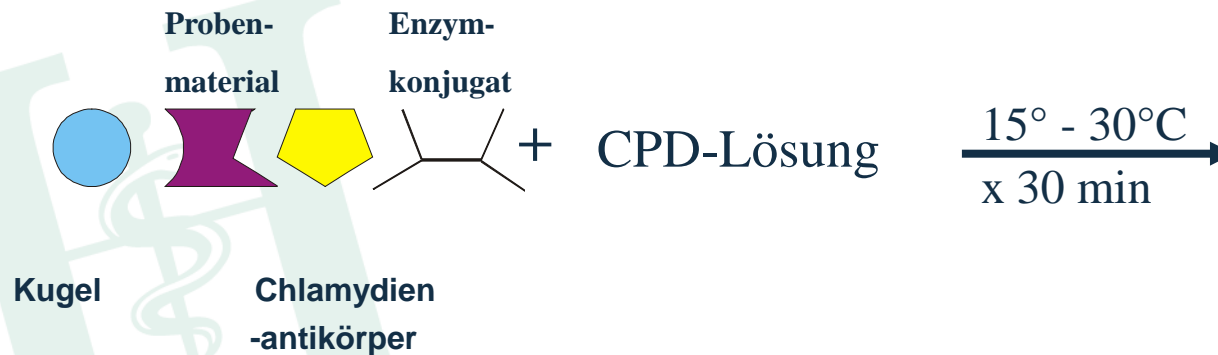
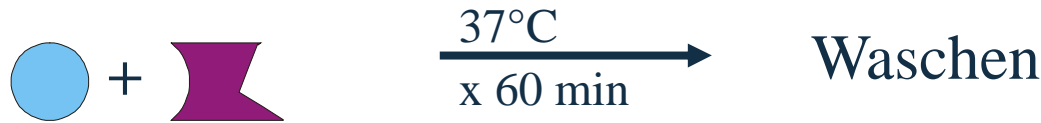


# Immunfluoreszenzmikroskopie

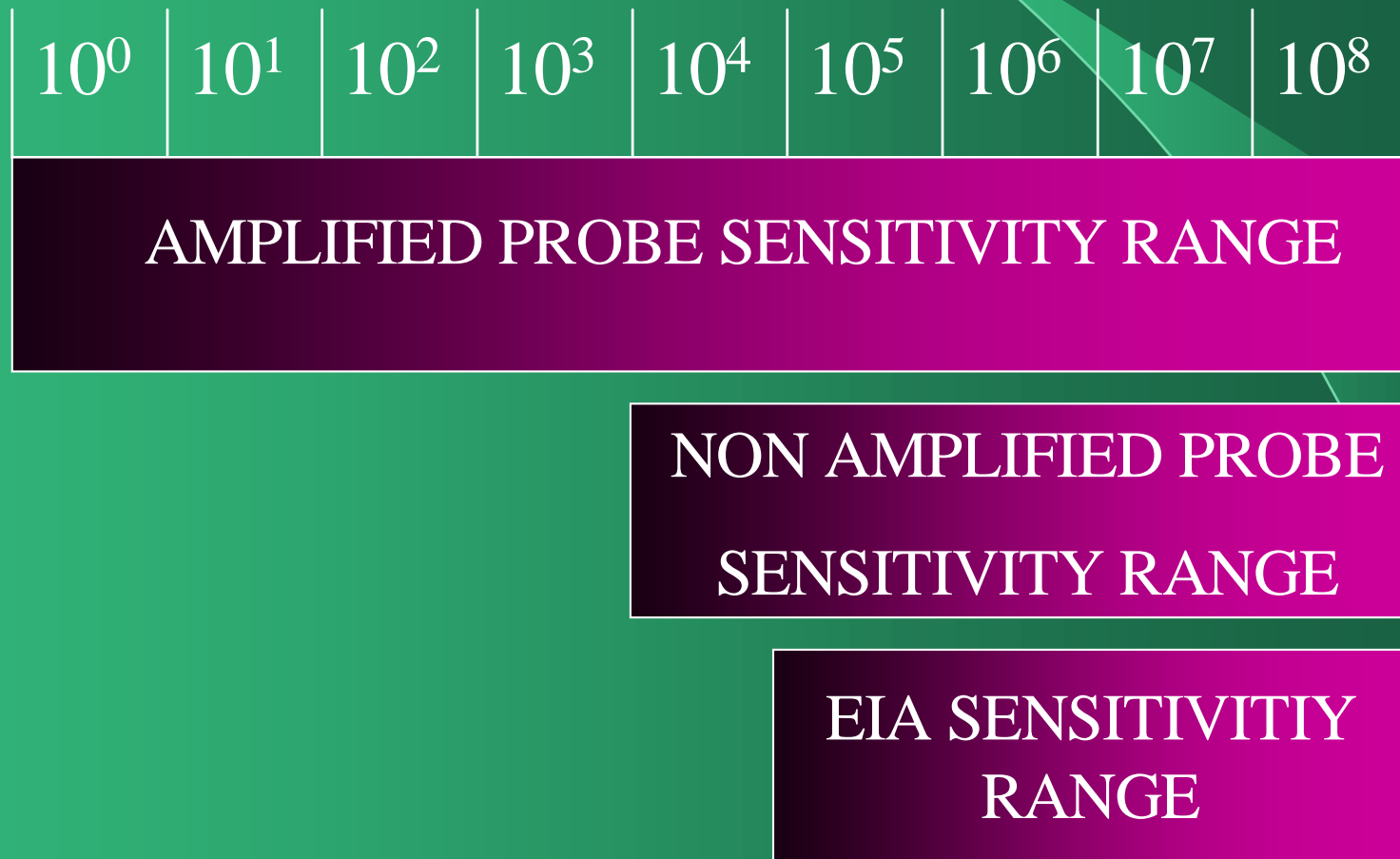


# Chlamydiazyme-Testprinzip

Sandwich mit polyklonalen Antikörpern

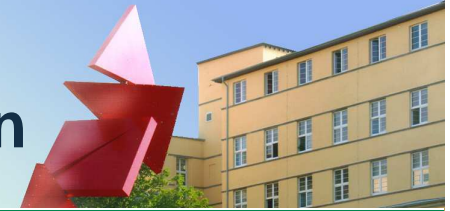


# Sensitivity Comparison of Various Technologies





# Charakteristika der direkten Nachweisverfahren



Methodenname	Sensitivität	Spezifität	Bewertung	Sonstiges
Gewebekultur	80 ... 95 %	Hoch	Aufwendig, evtl. mehrere Passagen	Traditioneller Goldstandard
Immunfluoreszenz (IF)	80 ... 90 %	Theoretisch > 99 %	Subjektive Faktoren erheblich	Cave falsch negativ - positiv
Enzymimmunoassay (EIA)	75 ... 90 %	92 ... 96 % (blockierende AK)	Praktikabel, objektiv	Cave falsch negativ – positiv
DNS-Hybridisierung	60 ... 93 % (Amplifikation !)	83 ... 99 %	Praktikabel, objektiv	Cave falsch negativ
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Hoch	Hoch	Praktikabel, objektiv, kostenaufwendig	Cave Verunreinigung

# C. trachomatis bei unkomplizierter Salpingitis

## Kultur / EIA vs.

### Nachweis spezifischer IgA- und IgG-Antikörper\*

		Positiv	Negativ	Summe
<b>Kultur</b>	Positiv	6	8	14
<b>EIA</b>	Negativ	4	33	37
	Summe	10	41	51

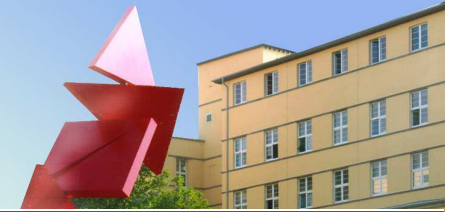
Sensitivität 43%; positiver Vorhersagewert 60%

Spezifität 89%; negativer Vorhersagewert 80%





# Schwangerschaftsverlängerung durch Tetrazyklintherapie vor der 32.SSW



<b>Kriterium</b>	<b>Tetrazyklin (n=148)</b>	<b>Plazebo (n=131)</b>	<b>p</b>
<b>SSW</b>	39,1	38,1	< ,025
<b>Frühgeburt (%)</b>	5	15	< ,025
<b>Fieber p.p. (%)</b>	6	12	< ,001
<b>Reanimation (%)</b>	8	19	< ,005
<b>Respiratory distress (%)</b>	1	7	< ,05

Elder et al., 1971

# Screening in graviditate



**Erstuntersuchung & 30./34. SSW**  
**EIA, IFT (Kultur, DNA-Assay)**  
**Kontrolle des positiven Tests**  
**Ausschluss weiterer Infektionen**

1.4.1995

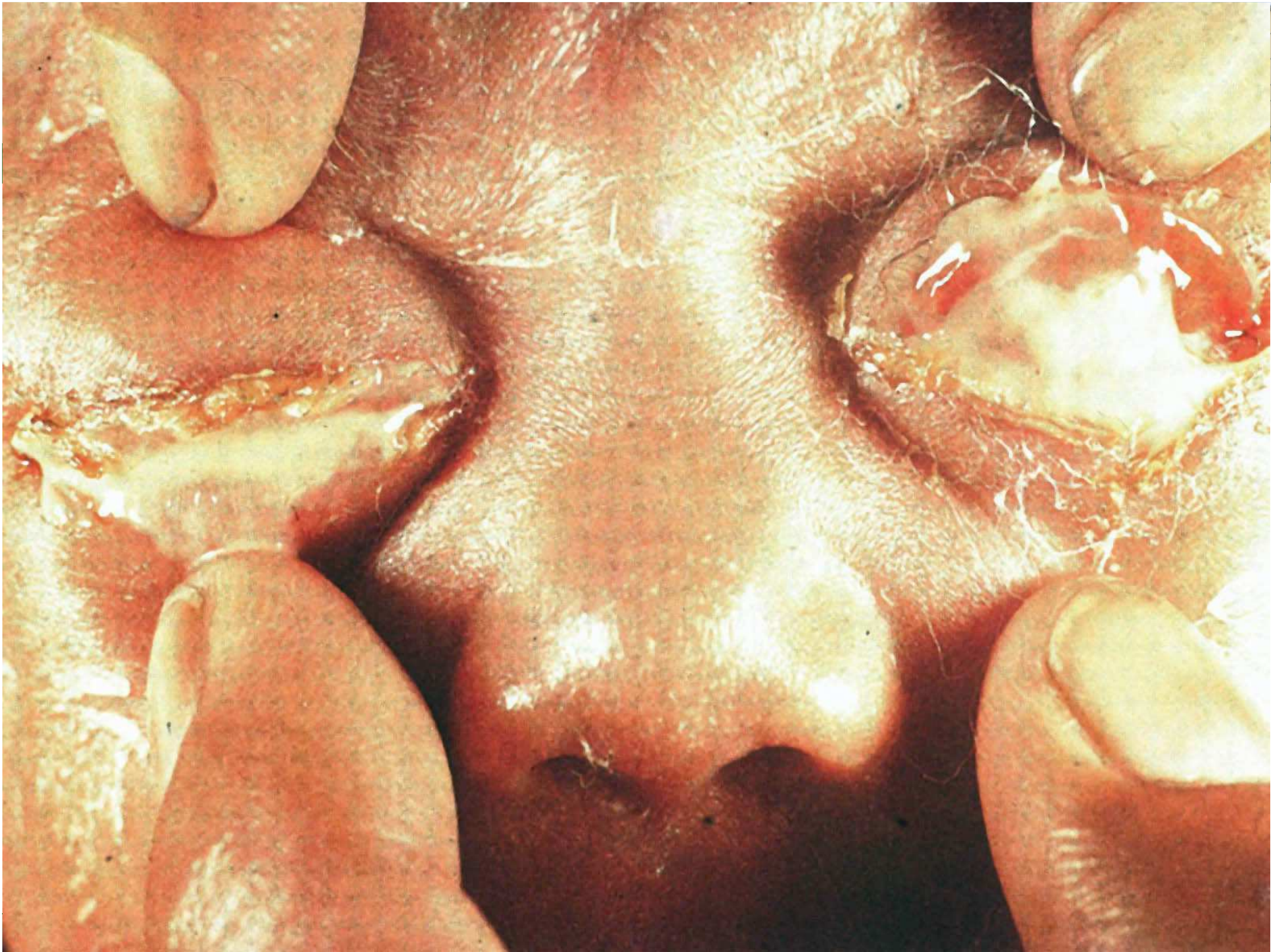
# Screening in graviditate



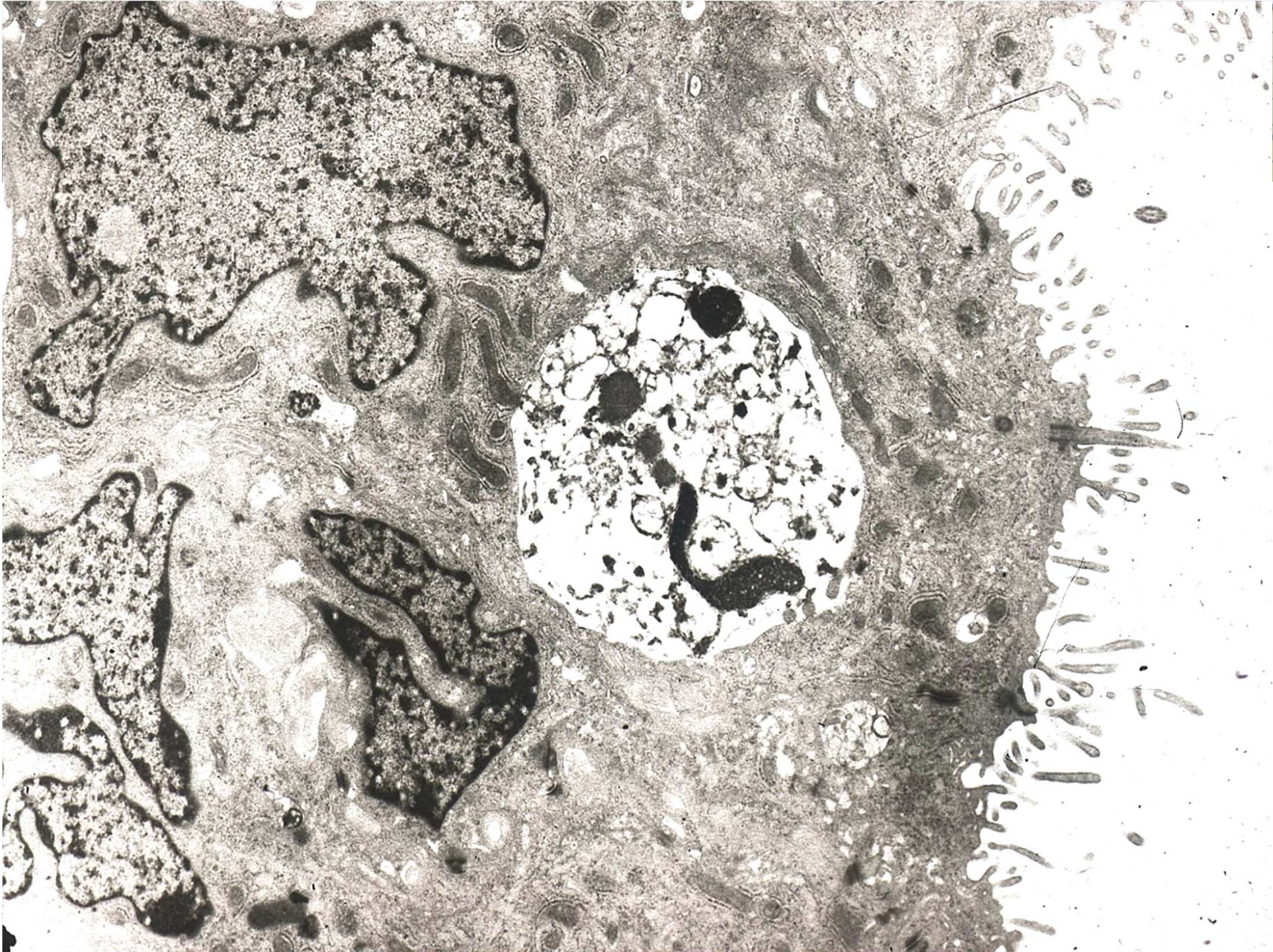
- **Erstuntersuchung & 30./34. SSW**
- **EIA, IFT (Kultur, DNA-Assay)**
- **Kontrolle des positiven Tests**
- **Ausschluss weiterer Infektionen**

U.B.Hoyme, I.Mylonas, AGII-DGGG  
Leitlinien DGGG, III(2007)345-349









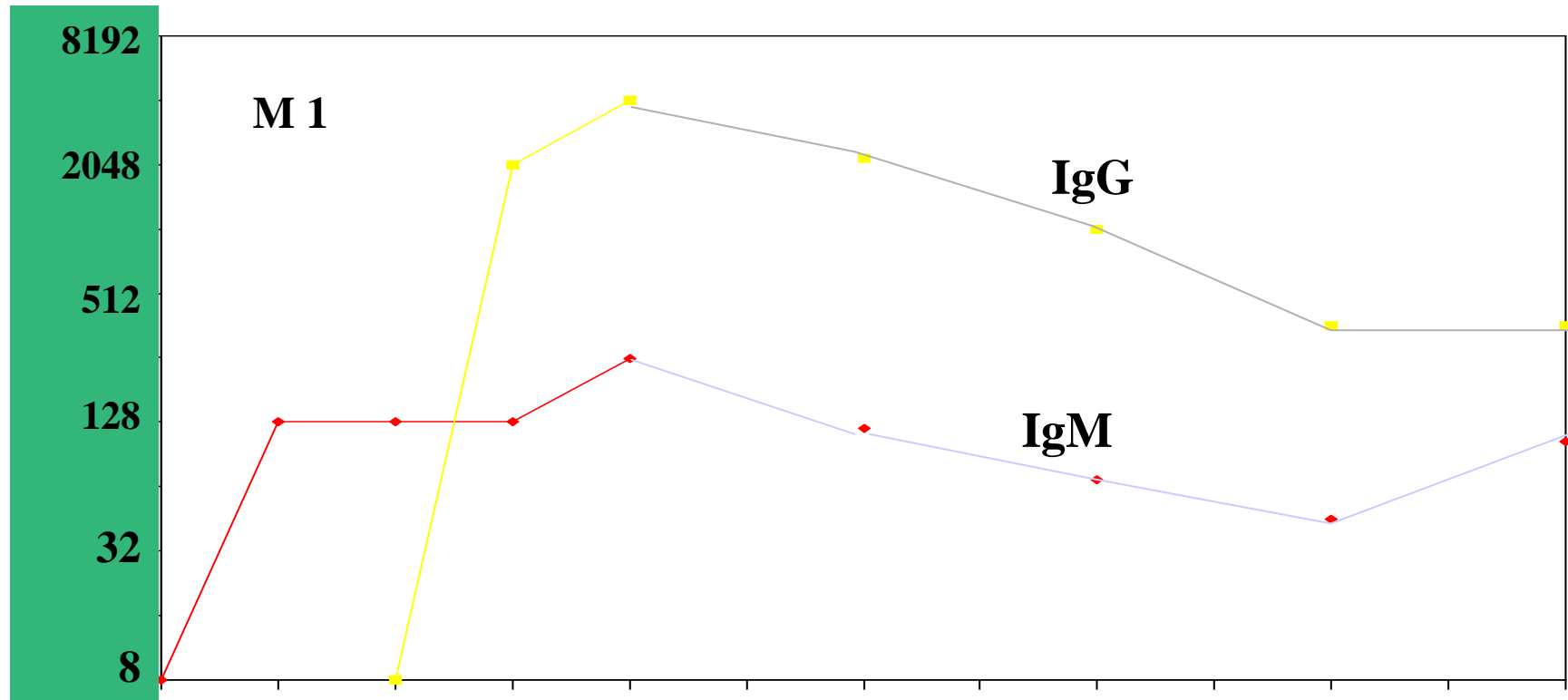








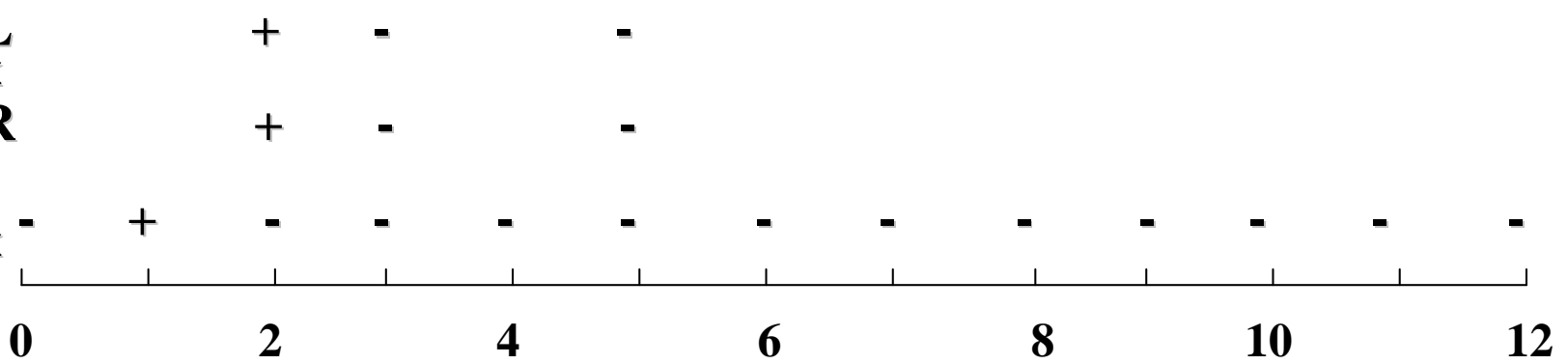
# Antibody



# Isolation

L  
Salpinx  
R

Cervix



Time, wks.

# Symptome vor Laparoskopie wegen Verdachts auf akute Salpingitis (n = 807)



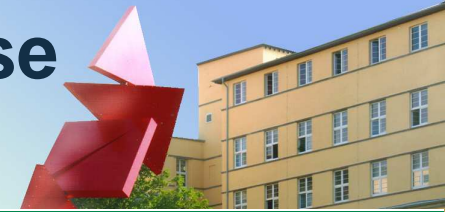
## Laparoskopische Diagnose

Symptome	Salpingitis	Keine
	%	Salpingitis %
Abnormaler Ausfluß	55	51
Irreguläre Blutung	36	43
Dysurie	19	20
Erbrechen	10	9
Anorektale Symptome	7	3

Weström & Mardh, 1990



# Symptome vor laparoskopischer Diagnose bei Verdacht auf akute Salpingitis



Auffälligkeit	Laparoskopische Diagnose (n=807)	
	Salpingitis %	Keine Salpingitis %
Temperatur > 38.0° C	41	20
Palpabler Tumor	49	25
Blutsenkung > 15 mm/h	76	53
Leukozyten > 10 000/ml (n=240)	59	33
Akutproteine(n=95)	79	24
Erniedrigte Isoamylase (n=95)	90	20

Weström & Mardh, 1990

# Differentialdiagnosen der Salpingitis



## Diagnose Salpingitis vor Laparoskopie (n = 814)

Laparoskopische Diagnose	%
Akute Salpingitis	65,4
Normalbefund	22,6
Akute Appendizitis	2,9
Endometriose	2,0
Eingeblutetes Corpus luteum	1,5
Ektopie Gravidität	1,4
„Chronische PID“	,7
Ovarialtumor	,9
„Mesenteric lymphadenitis“	,7
Sonstiges	1,9

Jacobson & Weström, 1969

# Differentialdiagnosen der Salpingitis



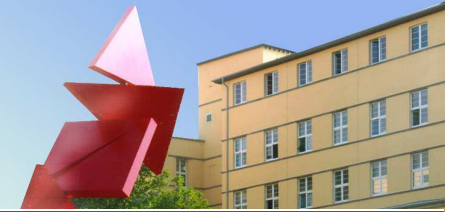
## Laparoskopische Diagnose Salpingitis (n = 91)

<b>Klinische Diagnose vor Laparoskopie</b>	<b>%</b>
<b>Ovarialtumor</b>	22
<b>Akute Appendizitis</b>	20
<b>Ektopre Gravidität</b>	18
<b>„Chronic PID“</b>	11
<b>Akute Peritonitis</b>	7
<b>Endometriose</b>	6
<b>Uterus myomatosus</b>	6
<b>Unklare Unterbauchschmerzen</b>	6
<b>Verschiedenes</b>	7

Jacobson & Weström, 1969



# Symptome bei Frauen mit laparoskopisch bestätigter Salpingitis



## % Frauen mit Infektion

Symptom	N. gonorrhoeae (n = 19)	C. trachomatis (n = 68)	Weder- noch (n = 64)
<b>Pelvic pain:</b>			
< 4 Tage	32	15	38
> 10 Tage	21	41	27
<b>Temperatur &gt; 38.0°C</b>	52	22	30
<b>Palpabler Adnextumor</b>	52	25	20
<b>BSG &gt;30 mm/h</b>	32	65	19
<b>Irreguläre Blutung</b>	25	40	30

Svensson et al., 1980

# Korrelation der klinischen und laborchemischen Parameter mit dem laparoskopischen Befund (n = 2220)



Kriterium	Laparoskopische Diagnose Salpingitis (%)	Prävalenz (%)
Schmerz / lokale Entzündung/ Bewegungsempfindung Wie oben plus Zeichen wie unten gelistet*	61,2	16,1
Plus ein Parameter	78,3	28,3
Plus zwei Parameter	89,6	38,7
Plus drei Parameter	95,6	16,9

\*BSG > 15 mm/h, Temperatur > 38.0°C, palpabler Adnextumor

WHO scientific group, 1981

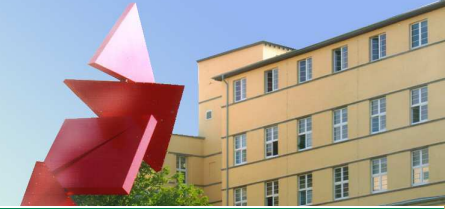
# Laparoskopie wg. V.a. Salpingitis



- **01/94 – 12/10**
- **N (klinische Diagnose) = 1247**
- **Salpingitis bestätigt 363 ( 29,1 % )**
- **Urethrale / zervikale / tubare Abstriche**
- **Diagnosestellung mittels PCR (LCR)**



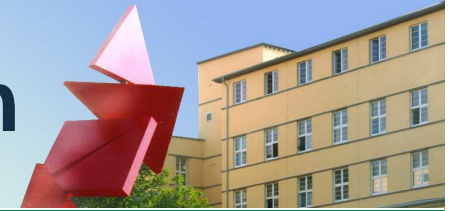
# Mikrobiologische Befunde bei Salpingitis Erfurt 01/94 – 12/10, n = 363



	%
<b>C. trachomatis</b>	<b>29,1</b>
<b>N. gonorrhoeae</b>	<b>0,5</b>
<b>Gram-pos. Kokken*</b>	<b>7,5</b>
<b>E. coli*</b>	<b>1,4</b>
<b>Anaerobier, G. vaginalis*</b>	<b>2,1</b>

\* intraperitoneal

# C. trachomatis in PID - Patientinnen



	2010	Brihmer 1989	Brunham 1988	Hoyme 1989
<b>N</b>	363	64	38	71
<b>Zervix</b>	51 + 4*	36	4	11
<b>Urethra</b>	4**	n.d.	n.d.	10
<b>Eileiter</b>	70	12	2	8
<b>Nur Eileiter</b>	28 + 19*	0	1	3
<b>Summe</b>	103	36	5	17

\* Tubenabstrich ausschließlich Cervix uteri gegenübergestellt, keine urethralen Proben

\*\* zervikale und urethrale Proben, Fälle nur in 1994/95

# Differentialdiagnosen der Salpingitis

(n = 1247)



## Laparoskopische Diagnose %

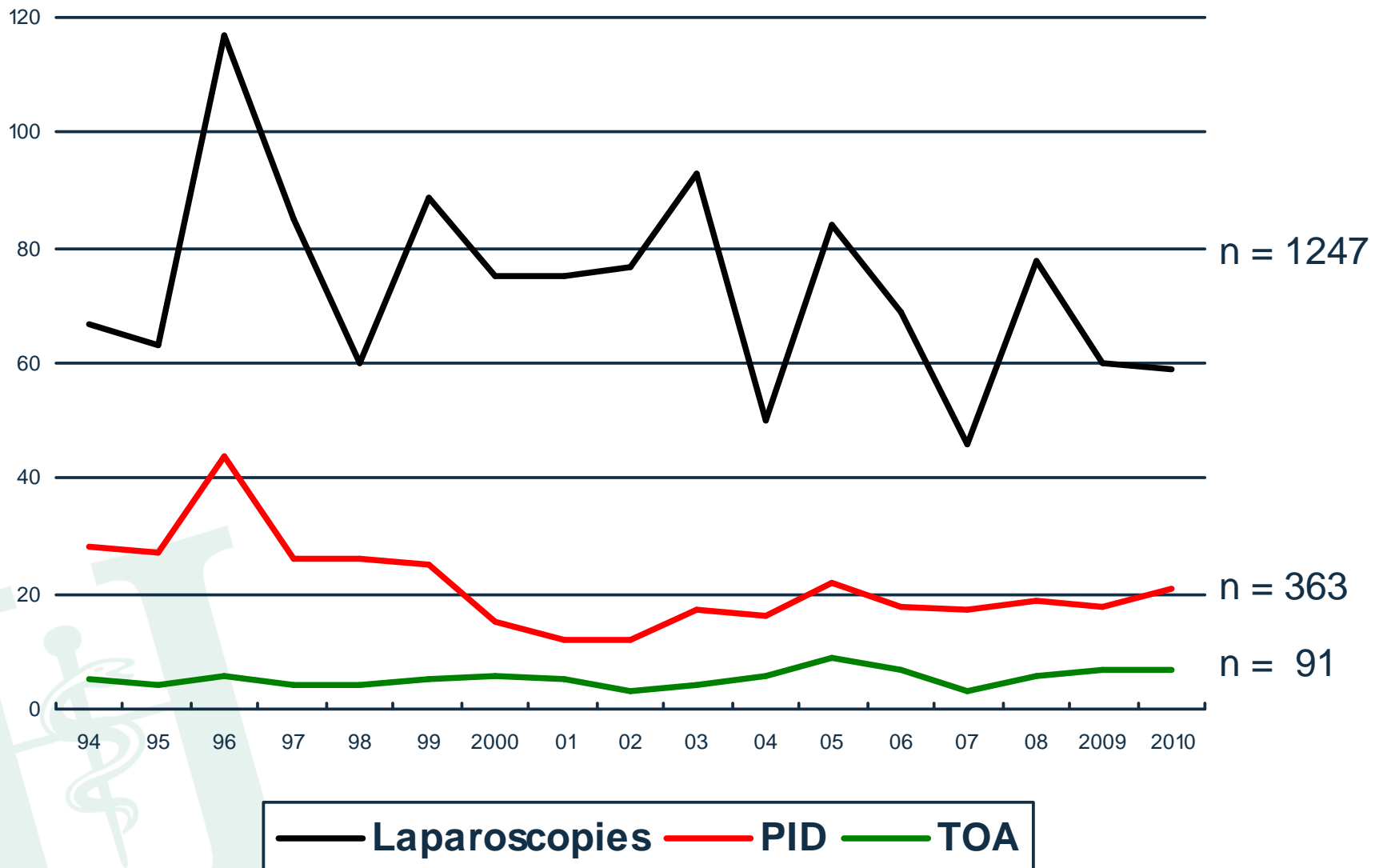
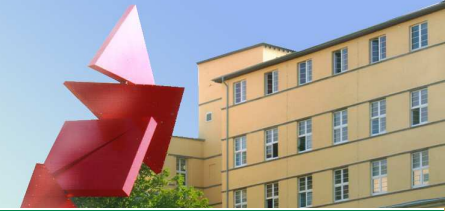
<b>Akute Salpingitis, TOA</b>	29,1	(65,4*)
<b>Normalbefund</b>	20,5	(22,6*)
<b>Akute Appendizitis</b>	3,8	(2,9*)
<b>Endometriose</b>	11,0	(2,0*)
<b>Corpus luteum – Zyste (Einblutung)</b>	12,4	(1,5*)
<b>Chronische Salpingitis</b>	7,5	(0,7*)
<b>Adhäsionen</b>	15,6	-
<b>Verschiedenes</b>	0,1	(4,9*)

\*Jacobson & Weström, 1969



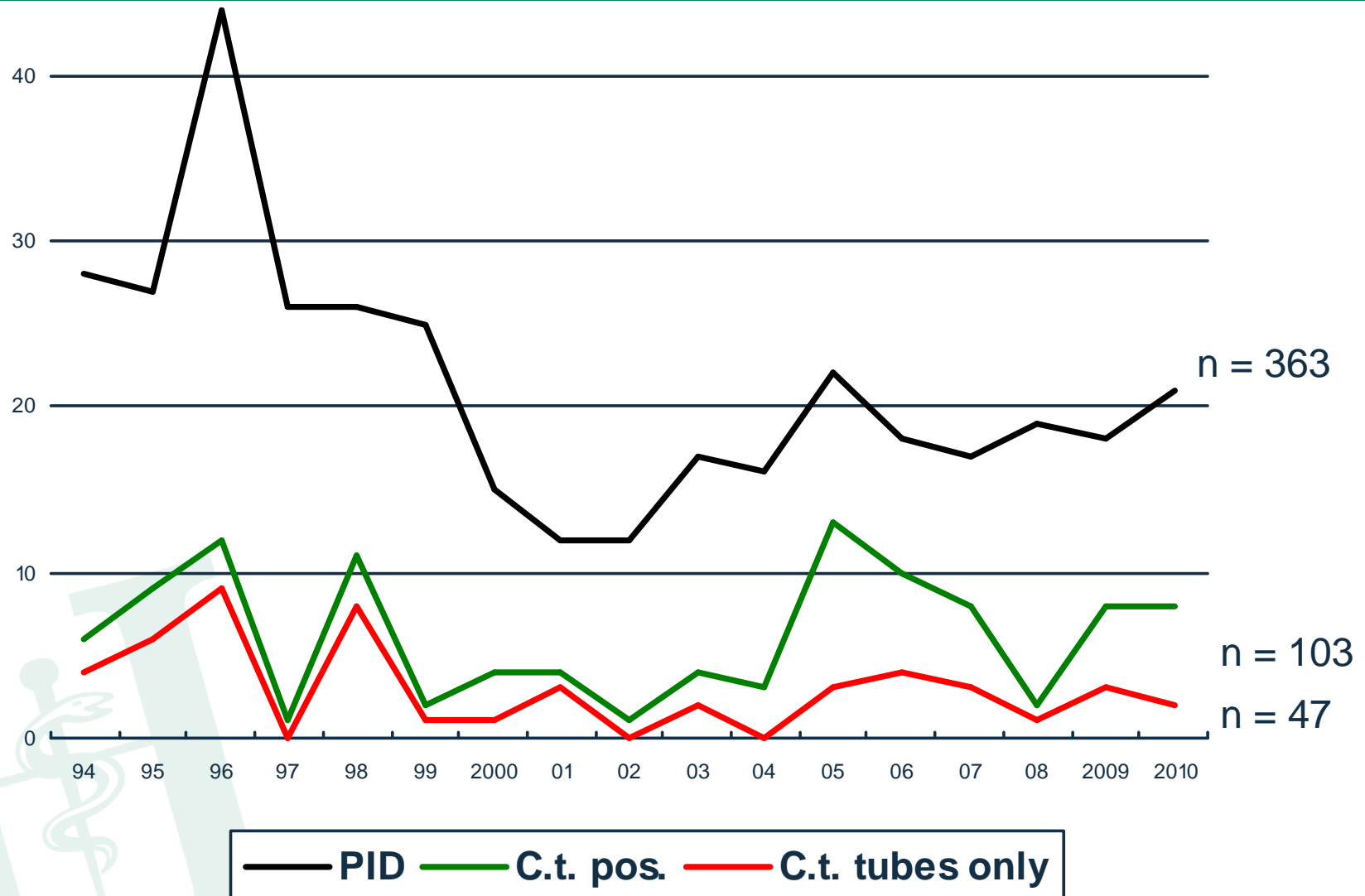
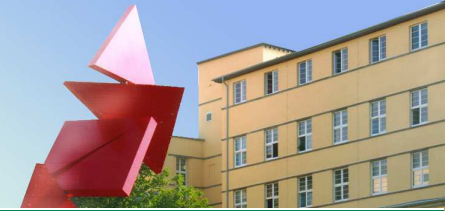
# Laparoskopisch diagnostizierte PID

01 / 1994 – 12 / 2010



# C. trachomatis in Patientinnen mit PID

01 / 1994 – 12 / 2010



# Entscheidungskriterien Screening



- Charakter und Verlauf der Infektion
- Nationale / Internationale Literatur, Leitlinien
- Inzidenz und Prävalenz vor Ort
- Verfügbarkeit / Kosten geeigneter Tests
- Ausgangslage, Definition Zielgruppe, Logistik
- Akzeptanz Patientin / Arzt
- Verbesserung von Therapie und Prognose
- Soziale und individuelle Konsequenzen
- **Kosten - Nutzen - Situationsverbesserung**



# Literatur



- DeCarvalhoGomes H, Velasco-Garrido M, Busse R, Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005
- Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No. 01 – S003.
- Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections (update 2001).
- Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia (Summary)

Merkblatt des G-BA 2008

# Bewertung



Angesichts der vorliegenden Evidenz ist es nicht zu erwarten, dass durch eine isolierte Aufnahme des Screenings für *Chlamydia trachomatis* in den Leistungskatalog der GKV im Rahmen der Früherkennungsleistungen nach § 25 SGB V bevölkerungsgesundheitliche Ziele tatsächlich erreicht werden können, wenn das Screening nur auf Frauen begrenzt sein soll (wie es die Fragestellung des G-BA suggeriert) und die Früherkennung nicht im Rahmen eines gezielten Programms von altersgerechten Maßnahmen zur Aufklärung und Primärprävention von Chlamydieninfektionen (eventuell auch von STD im Allgemeinen) eingebettet wird.

Gesamtbericht der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im gesetzlichen Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit nach Artikel 19 des GKV – Gesundheitsreformgesetzes 2000, 1.Auflage 2005

# Fazit



- Für Deutschland fehlen genaue Zahlen zur **Infektionshäufigkeit**...
- ... **diskutieren**, ob es sinnvoll ist, ein Screening... im Rahmen der präventiven Leistungen... einzuführen.
- ... Prävalenz**schätzungen**... fehlten jedoch veröffentlichte Studien...
- ... **Beschränkung... auf Frauen**... kann... negative Implikationen haben.
- PCR... **kostenintensiv, Inhibitoren** (v.a. im Urin von Frauen)... Sensitivität 85,6 %, falsch Negative (OR) 0,84 (Metaanalyse Watson et al. 2002)
- ... Infektionen... erfüllen **teilweise** die Kriterien, die bei der Einführung von Screeninginterventionen berücksichtigt werden sollen.
- ... sollte... über **Modellvorhaben** nachgedacht werden...
- **Evaluation** der Effektivität, Kosteneffektivität, Akzeptanz und Machbarkeit unterschiedlicher Screeningstrategien...
- ... isolierte Aufnahme der Früherkennung in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung... ohne umfassenderes Programm... ist angesichts der vorliegenden Evidenz **nicht sinnvoll**.



# Stellungnahme der BÄK zu Beschlüssen des G-BA zur Richtlinie Begleitevaluation



„Ein Nachweis der Effektivität des Chlamydien-Screenings hinsichtlich der Verhinderung langfristiger Folgeerkrankungen ist nicht Ziel der geplanten Studie; vielmehr sollen im Sinne einer eingeeengten Zielsetzung bei beschränkten finanziellen Mittel auf der Basis von Positivraten alters- und regionalspezifische Prävalenzschätzungen von Chlamydien-Infektionen ermöglicht werden... Die finanzielle Beteiligung des Bundes ... stellt ... eine notwendige Konsequenz dar...“

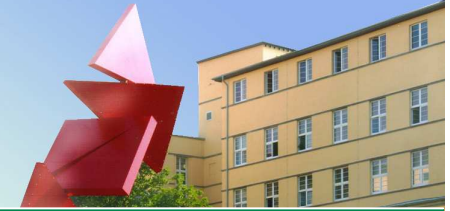
17.11.2009

# BMJ 2010; 340: c1642

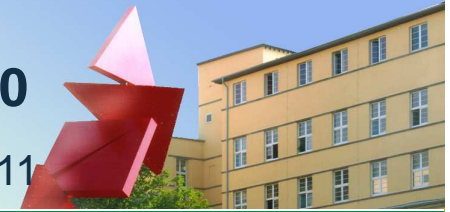


- **N = 2529, randomisiert**
- **C.t. - Prävalenz 5,4 vs. 5,9%**
- **PID-Inzidenz 1,3 vs. 1,9%**  
(RR 0,65; 95% CI 0,34 – 1,22)
- **Erkrankungsrisiko 1,6 vs. 9,5%**  
(RR 0,17; 95% CI 0,03 – 1,01)
- **79% aller PID negativer C.t.-Test**

Oakeshott et al.







**Azithromylin\* p.o. 1 g single dose**

**Doxycyclin p.o. 2 x 100 mg für 7<sup>d</sup>**

**Erythromycin-Base\*\* p.o. 4 x 500 mg für 7<sup>d</sup>**

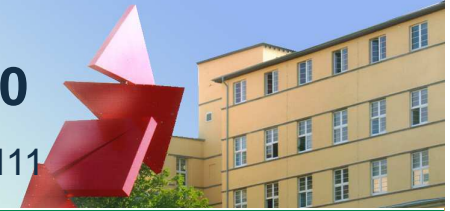
**Erythromycin-Ethylsukzinat\*\* p.o. 4 x 800 mg für 7<sup>d</sup>**

**Ofloxacin p.o. 2 x 300 mg für 7<sup>d</sup>**

**Levofloxacin p.o. 1 x 500 mg für 7<sup>d</sup>**

\* auch in graviditate ( Amoxicillin p.o. 3 x 500 mg 7<sup>d</sup> )

\*\* auch in graviditate ( evtl. halbe Dosis für 14<sup>d</sup> )



**Cefotetan / Cefoxitin i.v. plus Doxycyclin p.o. / i.v.**

**Clindamycin i.v. plus Gentamicin i.v.**

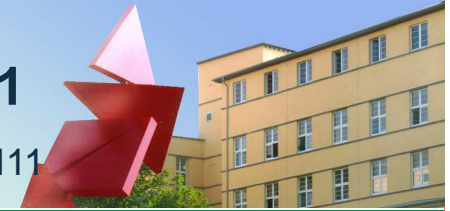
Levofloxacin / Ofloxacin i.v. (plus Metronidazol i.v.)

**Ampicillin /Sulbactam i.v. plus Doxycyclin p.o.**

Levofloxacin / Ofloxacin p.o. (plus Metronidazol p.o.)

**Ceftriaxon i.v. (s.d.) plus Doxycyclin p.o. (plus Metronidazol p.o.)**

**Cefoxitin i.m. (s.d.) plus Doxycyclin p.o. (plus Metronidazol p.o.)**



**Cefotetan / Cefoxitin i.v. plus Doxycyclin p.o. / i.v.**

**Clindamycin i.v. plus Gentamicin i.v.**

**Levofloxacin / Ofloxacin i.v. (plus Metronidazol i.v.)**

**Ampicillin /Sulbactam i.v. plus Doxycyclin p.o.**

**Levofloxacin / Ofloxacin p.o. (plus Metronidazol p.o.)**

**Ceftriaxon i.v. (s.d.) plus Doxycyclin p.o. (plus Metronidazol p.o.)**

**Cefoxitin i.m. (s.d.) plus Doxycyclin p.o. (plus Metronidazol p.o.)**

# Therapieempfehlung AGII / CDC



- **Hospitalisierung**
- **Laparoskopie**
- **Clindamycin / Gentamicin**
- **Levofloxacin / Metronidazol**

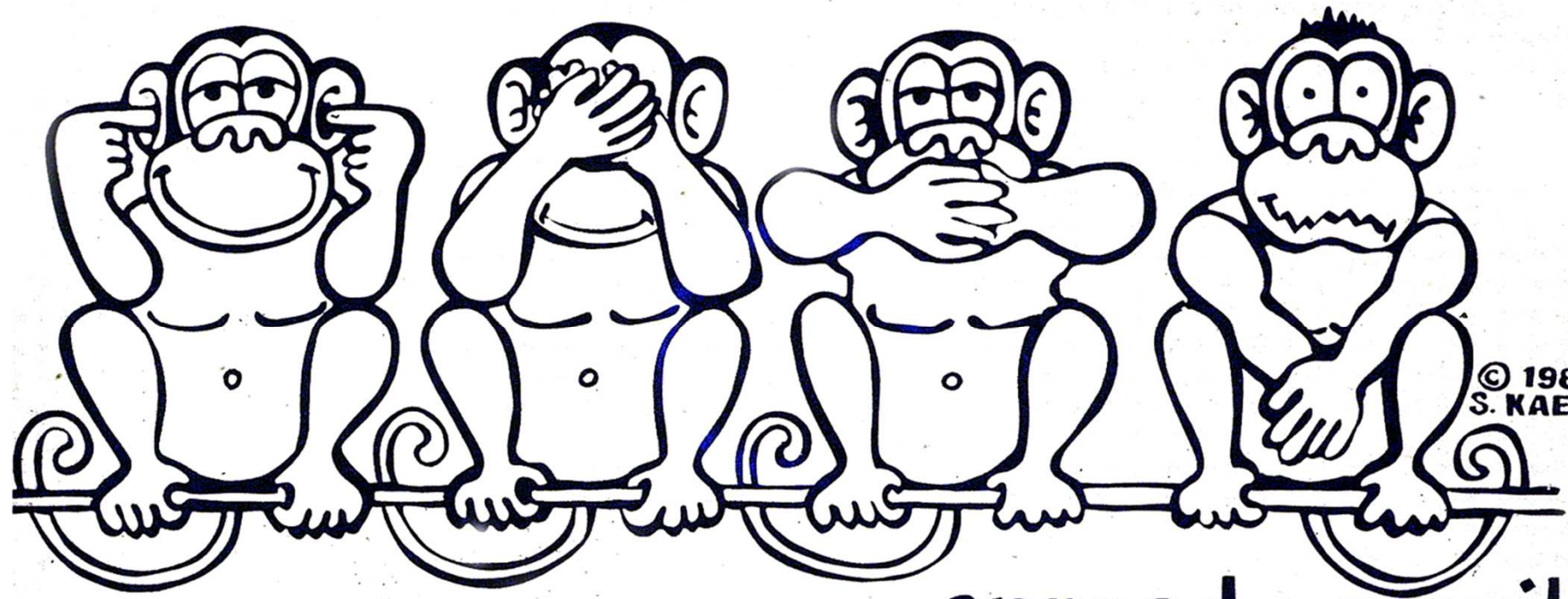
2002/2003



# Zusammenfassung



- **Inzidenz der Salpingitis ( in Erfurt ? ) rückläufig**
- **Inzidenz des Tuboovarialabszesses stabil**
- **Inzidenz der Chlamydieninfektion stabil**
- **Prävalenz von C. trachomatis bei Salpingitis 29,1 %**
- **C. trachomatis zu 35 ... 52 % solitär in Tubenproben**
- **Therapie mit Kombination Clindamycin / Gentamicin**
- **Chlamydienscreening obsolet**
  
- ? **Aszension der Chlamydien**
- ? **Nachweisdifferenz PCR (LCR) -immanent (z.B. Inhibition)**
- ? **Kalziumalginat - Watteabstrich überlegen**



© 1982  
S. KAETZ

... spread no evil

INGIT PO Box 31947 Seattle, Wa 98103





