



AWMF-Register Nr.	059/005	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*

Beteiligte Fachgesellschaften

Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung der Frau e.V. (ÄGGF)

Robert-Koch Institut (RKI)

*Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter
(DAGNÄ e.V.)*

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH)

Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI)

Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG)

Autoren

*Dr. Viviane Bremer, Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer,
PD Dr. Wolfgang Frobenius, Dr. Wolfgang Fuchs, Dr. Gisela Gille, Prof. Dr. Gert Gross,
Dr. Dagmar Heuer, Prof. Dr. Peter Höger, Dr. Christine Klapp, Prof. Dr. Volker Klauss, Prof. Dr. Walter
Krause, Prof. Dr. Jens Gert Kuipers, Andrea Mais, Dr. Christoph Mayr, Prof. Dr. Elisabeth Messmer, PD
Dr. Thomas Meyer, Prof. Dr. Harald Moi, Prof. Dr. Andreas Müller, Heidrun Nitschke, Prof. Dr.
Andreas Plettenberg, Dr. Anja Potthoff, Prof. Dr. Klaus Püschel, Dr. Heinrich Rasokat, PD Dr. Sebastian
M. Schmidt, Prof. Dr. August Stich, Prof. Dr. Eberhard Straube, Dr. Jochen Swoboda, Prof. Dr.
Wolfgang Weidner*

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
2. BIOLOGIE.....	4
2.1 Pathogenese.....	4
2.2 Typisierung.....	5
2.3 Immunologie	6
3. EPIDEMIOLOGIE	7
3.1 Europa und USA	7
3.2 Deutschsprachiger Raum.....	8
4. KLINIK	10
4.1 Chlamydia trachomatis Infektionen beim Mann.....	10
4.1.1 Urethritis	10
4.1.2 Prostatitis, Vesikulitis.....	11
4.2 Chlamydia trachomatis Infektionen bei nicht-schwangeren Frauen	13
4.2.1 Klinik	13
4.2.2 Diagnostik.....	14
4.2.3 Therapie	15
4.3 Genitale Chlamydien-Infektionen in der Schwangerschaft	17
4.3.1 Klinik bei den Müttern	17
4.3.2 Therapie bei Schwangeren	18
4.3.3 Therapie in der Stillzeit	18
4.4 Infektionen im Neugeborenenalter	19
4.4.1 Klinik	19
4.4.2 Diagnostik.....	19
4.4.3 Therapie	19
4.4.4 Prophylaxe	20
4.5 Chlamydien-Infektionen bei Männer und Frauen	20
4.5.1 Chlamydien Proktitis	20
4.5.2 Chlamydien Pharyngitis.....	22
4.5.3 Lymphogranuloma venereum (LGV)	22
4.5.4 Okuläre Infektion.....	24
4.5.5 Die Chlamydien-induzierte reaktive Arthritis	25
4.5.6 C. trachomatis Infektionen bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch	26
5. LABORDIAGNOSTIK	29
5.1 Direkte Nachweisverfahren.....	29
5.1.1 Kultur	29
5.1.2 Molekularer Erregernachweis	29

5.1.2.1 Hybridisierungstests	30
5.1.2.2 Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT).....	30
5.1.2.3 Untersuchungsmaterial.....	32
5.1.3 Antigentests	33
5.1.4 Bestätigungstest	34
5.1.5 Therapiekontrolle	35
5.2 Serologie	35
5.3 Histologie/Zytologie	36
5.4 Zusammenfassung der Empfehlungen zur Diagnostik von <i>C. trachomatis</i> Infektionen	37
6. THERAPIE	38
7. PRÄVENTION	41
7.1 Primäre Prävention	41
7.1.1 Jugendliche und junge Erwachsene	41
7.1.2 Öffentlichkeit.....	41
7.1.3 Gesundheitswesen	41
7.1.4 Intensivierung der primären Prävention.....	42
7.2 Sekundäre Prävention	42
7.2.1 Schwangere	42
7.2.2 Jugendliche und junge Erwachsene	42
7.2.3 Gesundheitswesen	43
7.2.4 Screening.....	43
7.2.5 Prävention von Reinfektion.....	44
8. INTERESSENKONFLIKT	44
9. LITERATUR.....	45

1. Einleitung

Chlamydien sind phylogenetisch sehr alte Bakterien.

Chlamydien können sich nur in einer eukaryonten Wirtszelle vermehren.

Chlamydien kommunizieren intensiv mit ihrer Wirtszelle und steuern deren Verhalten, während die Wirtszelle ihrerseits Einfluss auf den Vermehrungszyklus der Chlamydien nehmen kann. Sie sind dadurch in der Lage, über längere Zeit persistierende Infektionen zu realisieren.

Primärer Infektionsort für *Chlamydia trachomatis* ist bei der Frau das Zervixepithel, beim Mann das Epithel der Urethra.

Die Gattung *Chlamydia* (C.) aus der phylogenetisch sehr alten Familie der Chlamydiaceae enthält die drei humanpathogenen Arten *C. trachomatis*, *C. psittaci* und *C. pneumoniae*. Daneben gibt es verschiedene Spezies, die vorwiegend für Tiere, gelegentlich auch für den Menschen pathogen sind. Die Familie der Chlamydiaceae enthält darüber hinaus weitere Bakterien, die in der Umwelt vorkommen,⁽¹⁾ und verschiedene Ähnlichkeiten zu *C. trachomatis* aufweisen und möglicherweise kreuzreagierende Antikörper erzeugen. Es handelt sich bei allen Chlamydien um unbewegliche und gramnegative Bakterien, deren Zellwand für alle Chlamydien charakteristische Lipopolysaccharide enthält. Sie besitzen die Genetik für die Peptidoglycansynthese und -Prozessierung. Die Anwesenheit von Peptidoglycan ist in der Zellwand von Protochlamydia und auch *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen worden.^(2, 3) *Chlamydia trachomatis* besitzt neben einem doppelsträngigen, ringförmigen Chromosom ein für die Spezies spezifisches Plasmid, dessen Funktion bislang unklar ist und das deswegen kryptisch genannt wird. Dieses Plasmid kommt bei den meisten Stämmen in zehnfacher Kopie vor.

2. Biologie

2.1 Pathogenese

Chlamydien leben obligat intrazellulär, wobei sie diverse Stoffwechselwege ihrer Wirtszelle nutzen und auch modifizieren. Sie sind außerhalb lebender Zellen nicht vermehrungsfähig. Der Begriff der Kolonisation ist somit für *C. trachomatis* nicht zutreffend. Eine gemeinsame Eigenschaft aller Chlamydien ist ihr komplexer Entwicklungszyklus. Bei diesem Zyklus wechseln sich eine extrazelluläre und eine intrazelluläre Phase ab. Die infektiösen Elementarkörperchen stellen den extrazellulären Teil des Entwicklungszyklus der Chlamydien dar und dienen der Übertragung der Infektion auf andere Zellen oder andere Individuen. Sie entstehen im Verlauf der intrazellulären Phase des Entwicklungszyklus aus den nichtinfektiösen Retikularkörperchen, die sich aus einem von der Wirtszelle endozytierten Elementarkörperchen entwickeln. Die nicht infektiösen, aber metabolisch- und teilungsaktiven Retikularkörperchen befinden sich während ihrer gesamten stoffwechselaktiven Phase innerhalb ihrer Wirtszelle in einem Membran-umgebenen Kompartiment, sind also vom Zytosol der Wirtszelle durch diese Membran getrennt. Dieser Umstand ist für die Therapie mit Antibiotika von Bedeutung. Bei der Infektion einer Zelle mit Chlamydien können mehrere chlamydienhaltige Einschlüsse entstehen, die bei *C. trachomatis* aber meist zu einem Einschluss, das auch Inklusion oder Einschlusskörperchen genannt wird, verschmelzen. Am Ende des Entwicklungszyklus der Chlamydien, der in einer Zellkultur 24 bis 36 Stunden, in einem infizierten Individuum aber länger dauert, werden Retikularkörperchen zu Elementarkörperchen kondensiert und entweder durch Ruptur der Wirtszelle apikal oder durch einen exozytoseähnlichen Vorgang basolateral an das benachbarte Gewebe oder einen neuen Wirt weitergegeben. Die freigesetzten Elementarkörperchen besitzen an ihrer Oberfläche Adhäsine, mit denen sie sich an diversen Rezeptoren (Heparanen, Hormonrezeptoren) an der Oberfläche der potentiellen Wirtszellen anheften können und einen Endozytose- oder Internalisierungsvorgang durch die betroffene Zelle

induzieren.(4) Entsprechend ihrer Ausstattung mit geeigneten Rezeptoren sind Epithelzellen der Urethra, der Zervix und des Rektums sowie die Bindehaut der Augen, aber auch Bindegewebszellen für eine Infektion mit *C. trachomatis* disponiert.

Persistente Infektion

Die mit *C. trachomatis* infizierten Zellen sowie das umgebende Gewebe reagieren auf diese Infektion mit der Expression von Interferonen und Zytokinen.(5) Diese Faktoren haben Einfluss auf den Stoffwechsel und damit auf den Entwicklungszyklus der Chlamydien. Damit ist eine Störung der Peptidoglycansynthese assoziiert, die dazu führt, dass die metabolisch aktiven Retikularkörperchen Zellteilungen nur noch unvollständig realisieren können und an Größe zunehmen. Solche aufgeblähten Chlamydien werden als aberrierende Retikularkörperchen bezeichnet. Die reduzierte Vermehrungsrate der Retikularkörperchen führt zu sehr kleinen Einschlusskörperchen in den Wirtszellen und einem deutlich verlängerten Vermehrungszyklus der Chlamydien.(5) **Experimentelle Untersuchungen belegen, dass Beta-Lactam-Antibiotika ebenfalls zur Ausbildung aberrierender Retikularkörperchen führen, ohne die Lebensfähigkeit der Chlamydien zu beenden.** (6)

Für die Klinik bedeutet dies:

1. Eine persistente Infektion macht wegen der geringen Replikation der Bakterien kaum oder keine Symptome. (Ausnahme: Chlamydien-induzierte reaktive Arthritis, s.u. 4.1.1. und 4.5.5)
2. Bei aberrierenden Retikularkörperchen sind verschiedene Stoffwechselwege, wie z.B. die Zellwandsynthese, eingeschränkt oder abgeschaltet. Daraus ergibt sich eine phänotypische Resistenz gegen verschiedene Antibiotika. Persistente Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* sind also mit einer Antibiotikatherapie nur schwer erreichbar.
3. Auch die aberrierenden Retikularkörperchen von *Chlamydia trachomatis* sind mit Hilfe molekularer Verfahren (z.B. PCR) nachweisbar.
4. Ob die aberrierenden Retikularkörperchen ihre Fähigkeit zur Bildung von Elementarkörperchen behalten oder zurückgewinnen können, ist noch Gegenstand der Forschung. Die Frage nach der Infektiosität von Patienten mit persistierender Infektion durch *Chlamydia trachomatis* ist demzufolge noch offen.

2.2 Typisierung

Chlamydia trachomatis bildet ein äußeres Membranprotein, das *major outer membrane protein* (MOMP/OmpA), das große Teile der Elementarkörperchen bedeckt. Dieses Membranprotein unterscheidet sich bei verschiedenen Chlamydienstämmen und erlaubt mit Hilfe spezifischer Antikörper eine Unterscheidung in verschiedene Serovare.(7) Diesen Serovare entsprechen weitgehend Genovaren die anhand der DNA-Sequenz bestimmter Abschnitte im MOMP-Gen unterschieden werden können.(8) Bei der Sequenzierung des Gesamtgenoms einiger Stämme von *C. trachomatis* ergeben sich zum Teil andere Einteilungen.(9)

Mit Hilfe des *multilocus sequence typings* (MLST) lassen sich Stämme, die zu einem Genovar gehören, weiter unterteilen.(10) MLST ermöglicht also den Nachweis klonaler Zusammenhänge zwischen verschiedenen Chlamydienstämmen und somit die Aufdeckung von Infektketten. Damit können sowohl epidemiologische wie auch forensische Fragestellungen bearbeitet werden. In Zuge der verbesserten Zugänglichkeit automatisierter Genomsequenzierungen werden Infektketten zukünftig schneller aufgedeckt werden können.

Stämme von *Chlamydia trachomatis* können demnach in die Serovare/Genovare A, B, Ba und C, die Serovare/Genovare D, Da bis K (einschließlich Ia) und die Serovare/Genovare L1, L2, L2a-e und L3 unterschieden werden.(11) Stämme der Serovare/Genovare A bis C verursachen das Trachom. Stämme der Serovare/Genovare D bis K verursachen sexuell übertragbare Infektionen des

Genitaltraktes, des Rektums, des Rachens aber auch der Bindehäute des Auges. Daneben können sie auf Neugeborene übertragen werden und verursachen hier Bindehautentzündungen, respiratorische Infektionen oder eine Neugeborenenpneumonie. Stämme der Serovare L1 bis L3 verursachen invasive Infektionen die sich als Lymphogranuloma venereum (LGV, Lymphogranuloma inguinale, Durand-Nicolas-Favre-Krankheit) manifestieren können. Das LGV galt lange als Tropenkrankheit, wird seit 2003 aber auch in Europa und Nordamerika bei meist HIV-positiven, homosexuellen Männern oder Männern die Sex mit Männern (MSM) haben nachgewiesen.

Die Infektion einer Wirtszelle mit verschiedenen *C. trachomatis* Stämmen/Serovaren ermöglicht die genetische Rekombination solcher Stämme, da die Endosomen bei der Internalisierung der Elementarkörperchen verschiedener Stämme durch die Wirtszelle zu einem Einschlusskörperchen zusammengeführt werden. Mehrfachinfektionen treten vor allem bei Personen mit häufig wechselnden Partnern auf die Analverkehr praktizieren, insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Die Bedeutung der genetischer Rekombinationen liegt in der Anpassung an veränderte Umgebungsbedingungen und kann zur Entstehung von Varianten mit erhöhter Virulenz führen, wie für einen LGV-Stamm beschrieben der aus der Rekombination der *C. trachomatis* Serovare L2 und D entstanden ist.(12)

Die Erkennung der an einer Mischinfektion beteiligten Sero/Genovare erfordert eine biomathematische Analyse der Mischamplifikate aus dem *momp*-Gen (<https://www.ripseq.com/>) oder die Analyse mittels Restriktionsenzymen.

Genomsequenzierungen einer Reihe von Stämmen weisen auf eine relativ hohe Rekombinationsaktivität von *C. trachomatis* hin.(13) Mehrere Rekombinations-Hotspots sind beschrieben worden, unter anderem auch innerhalb des *OmpA* Gens.(14) Die Sequenzanalyse einzelner Genabschnitte des *ompA* kann daher zu abweichenden Typisierungsergebnissen führen.

Genetische Veränderungen können auch das kryptische Plasmid von *C. trachomatis* betreffen, das wegen seines Vorkommens in zehnfacher Kopie pro Bakterienzelle bevorzugt für den molekularbiologischen Nachweis dieser Bakterien benutzt wird.

2.3 Immunologie

Chlamydien vermehren sich nur innerhalb eines Zellkompartiments, dem Einschlusskörperchen und entziehen sich auf diese Weise insbesondere der humoralen Immunabwehr, mit der viele andere bakterielle Infektionen bekämpft werden. Immunkompetente Zellen können zu chlamydialen Antigenen Kontakt bekommen, wenn Elementarkörperchen Epithelgewebe infizieren oder von infizierten Epithelzellen freigesetzt werden. In diesem Fall sind es vorwiegend Oberflächenantigene, wie MOMP oder chlamydienspezifische Lipopolysaccharide,(15) die als Immunogene erkannt werden. Die dabei erzeugte Immunantwort ist vorwiegend nur für das Genus *Chlamydia* spezifisch, nicht jedoch für einzelne Spezies oder Serovare. Das *momp*-Gen enthält konservierte und variable Regionen. Diese variablen Regionen ermöglichen die Unterscheidung der verschiedenen Serovare. Die entsprechenden Aminosäuresequenzen der MOMPs können eine Spezies-spezifische bzw. Serovar-spezifische Immunantwort erzeugen. Wegen der intrazellulären Lebensweise der Chlamydien sind Antikörper aber nicht in der Lage, eine Infektion zu beenden.

Eine weitere Möglichkeit für immunkompetente Zellen, mit chlamydialen Antigenen Kontakt zu erlangen, entsteht bei der Prozessierung von Antigenen, die von den Retikularkörperchen im Rahmen der Kommunikation mit der Wirtszelle aus dem Einschlusskörperchen ins Zytosol oder in den Golgi-Apparat gelangen und so von der Wirtszelle präsentiert werden können. Chlamydien sind in der Lage, die Antigenpräsentation ihrer Wirtszelle zu behindern,(16) erreichen diese Hemmung aber bei der Antigenpräsentation durch MHC I nur teilweise. So bleiben mit Chlamydien infizierte Zellen den zytotoxischen Aktivitäten von NK-Zellen oder aktivierten zytotoxischen T-Zellen, insbesondere CD8 T-Zellen ausgesetzt und präsentieren zugleich Chlamydienantigene für dendritische Zellen, neutrophile

Granulozyten oder Makrophagen. Andererseits wird in mit Chlamydien infizierten Zellen die durch zytotoxische Zellen ausgelöste Apoptose inhibiert.(5) Aktivierte CD8 T-Zellen produzieren zugleich Interferon-gamma (IFN- γ), das Einfluss auf den Vermehrungszyklus der Chlamydien nimmt und für die Umwandlung der produktiven in eine persistente Infektion verantwortlich gemacht wird.(17) Diese können nur mit molekularbiologischen Methoden sicher diagnostiziert werden siehe 5.1 Diagnostik.

3. Epidemiologie

3.1 Europa und USA

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* (Serovare D-K) gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen (STI) weltweit. Die Weltgesundheitsorganisation hat 2008 geschätzt, dass weltweit jährlich 105,7 Millionen Neuinfektionen mit Chlamydien dieser Gruppe bei Erwachsenen erfolgten.(18) In der europäischen WHO-Region wurde die jährliche Anzahl von neuen C. trachomatis-Infektionen auf 20,6 Millionen geschätzt, davon sollten auf 8,3 Millionen Infektionen auf Frauen entfallen.

Bei Frauen finden sich C. trachomatis-Infektionen gehäuft bis zum 25., bei Männern bis zum 35. Lebensjahr. In den USA betrug die Prävalenz 2007-2012 1,7%; bei Männern war sie etwas niedriger (1,4%) als bei Frauen (2,0%). Die höchste Prävalenz wurde in den 20-24-Jährigen beobachtet.(19) Gaydos et al stellten mittels eines allgemeinen Screenings an 23.000 asymptomatischen Frauen der US-Armee eine Prävalenz von 9,5% fest.(20) Im Rahmen des National Chlamydia Screening Programme (NCSP) in England wurde 2010 beim Screening von 1.017.252 Personen unter 25 Jahren eine Positivenrate von 6,3% bei Frauen gefunden.(21)

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* werden in 18 EU-Staaten vollständig erfasst. In Deutschland besteht allerdings nur in Sachsen eine Meldepflicht. Dem Europäischen Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Infektionskrankheiten (ECDC) wurden 2011 knapp 347.000 Infektionen aus 25 Ländern übermittelt; das entsprach einer Inzidenz von 175/100.000 Einwohner. Die Inzidenz gemeldeter Fälle hat sich seit 2009 stabilisiert. Diese Zahlen müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da dieser Anstieg zum Teil auf den vermehrten Einsatz von Chlamydien-Tests im Rahmen von Screening-Programmen zurückgeführt wird.

Mit 42% waren die meisten übermittelten Fälle in der Altersgruppe der 20–24-Jährigen vertreten, gefolgt von den 15-19-Jährigen (31%). Drei Viertel aller übermittelten Fälle entfielen auf die Altersgruppe der 15-24-Jährigen, die die höchste altersspezifische Inzidenz aufwiesen.(22) Das Verhältnis von Männern zu Frauen mit genitalen C. trachomatis-Infektionen lag bei 0,7:1. Von den 16%, von denen Informationen zum Übertragungsweg vorhanden waren, wurde für 86% ein heterosexueller Übertragungsweg berichtet.

Das durch C. trachomatis Serotypen A, B, Ba und C hervorgerufene Trachom tritt nahezu ausschließlich in tropischen Ländern unter mangelhaften hygienischen Verhältnissen auf. Es stellt weltweit die häufigste Augenkrankheit und nach der Katarakt die zweithäufigste Ursache einer Erblindung dar. Trachom ist in 53 Ländern endemisch. Es wird dabei angenommen, dass etwa 21 Millionen Menschen infiziert sind, von denen es bei etwa 2,2 Millionen zu einer Erblindung oder schweren visuellen Beeinträchtigung gekommen ist.(18)

Die Inzidenz an LGV nimmt weltweit ab, allerdings ist sie in Asien, Afrika, Südamerika und Teilen der Karibik immer noch endemisch. Die höchste Inzidenz der Erkrankung korreliert mit dem Alter der größten sexuellen Aktivität, dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt; Teile der Bevölkerung mit niedrigen sozialen Status sind häufiger betroffen. Während LGV in den früheren Jahren ausschließlich in tropischen Ländern übertragen und in Europa nur als importierte Infektion beobachtet wurde, traten

seit dem Jahr 2000 in Europa mehrere Häufungen unter MSM auf.(23)(24) Im Jahr 2003 wurden zuerst in den Niederlanden,(25) dann in allen europäischen Ländern authochthone Infektionen beobachtet. Als ursächliches Agens wurde ein spezieller Serotyp L2b identifiziert,(11) möglicherweise existieren noch weitere Varianten.(26) Zwischen 2000 und 2011 wurden dem ECDC über 2800 LGV-Fälle aus Großbritannien, Frankreich, den Niederlanden, Dänemark, Belgien, Irland und der Tschechischen Republik übermittelt; davon waren 99% bei MSM festgestellt worden, viele davon sind HIV-positiv.(22) Damit hat diese Tropenkrankheit Europa erreicht. Die Assoziation von LGV und HIV-Infektionen war in allen Studien deutlich.(27-29) In Deutschland wurde von 2003 bis 2005 LGV bei 78 Männern berichtet. Davon waren 74% MSM, 71% der Männer hatten rektale Symptome, 63% waren HIV+.(30) In einer Studie von Annan(31) hatten von 3076 MSM 8,2% C. trachomatis-Infektionen im Rektum (kultureller Nachweis), 69% von diesen waren jedoch asymptomatisch. In 36 Fällen handelte es sich um LGV Serovare.(31) Ward et al. (2009) fanden bei 6778 rektalen Abstrichen von MSM, die als Patienten eine STI-Klinik aufsuchten, in 6,1% non-LGV C. trachomatis und in 0,9% LGV-Stämme.(32) In Deutschland wurde bei der PARIS-Studie von Haar et al. bei 8,8% auf C. trachomatis untersuchten Männern ein positiver Befund erhoben. Von 154 positiven Proben entsprachen 19 dem Serovar L2. (33)

3.2 Deutschsprachiger Raum

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* sind in Deutschland nicht meldepflichtig. In Deutschland war bis 2001 nur LGV meldepflichtig. Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes 2001 wurde ebenfalls die Meldepflicht für LGV abgeschafft. Ausnahme ist das Bundesland Sachsen, das eine Labormeldepflicht für Chlamydien beibehalten hat. In Sachsen wurde eine deutliche Steigerung der gemeldeten C. trachomatis-Infektionen beobachtet, nämlich von 26,3 Infektionen /100.000 Einwohner im Jahr 2003 auf 95/100.000 Einwohner im Jahr 2011. Bei 15-24-jährigen Frauen ist die gemeldete Inzidenz mit 969/100.000 am höchsten.(34) Die Anzahl der Meldungen stieg nach Einführung des Chlamydien-Screenings für unter 25-jährige Frauen Im Jahr 2008 an und könnte zumindest teilweise auf eine vermehrte Anzahl von durchgeführten Tests zurückzuführen sein.

Daten zu sexuell übertragbaren Erkrankungen wurden 2003-2009 über eine Sentinel-Erhebung zu sexuell übertragbaren Infektionen erhoben, welche Daten zu ausgewählten Beratungsstellen der Gesundheitsämter, Fachambulanzen und niedergelassenen Ärzten erhob. Im STD-Sentinel wurden zwischen 2003 und 2009 bei 98.405 Untersuchungen insgesamt 5.955 C. trachomatis-Infektionen festgestellt (6.05%). C. trachomatis waren somit zahlenmäßig wie auch prozentual die am häufigsten im Labor diagnostizierten STI-Fälle.(35) Überwiegend (67%) waren hier Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren betroffen. Die Sentinel-Erhebung war jedoch nicht repräsentativ für STI in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands.

Laut Empfängnisregelung wird in Deutschland unter 25-jährigen Frauen seit 2008 ein Test auf eine genitale C. trachomatis-Infektion angeboten (Chlamydien-Screening). In 2010 wurde vom Robert Koch-Institut ein begleitendes Laborsentinel implementiert, um das Chlamydien-Screening zu evaluieren. Mit Stand 13. Februar 2014 sind die Daten aus 23 Laboren ausgewertet. Seit 1.1.2008 wurden 2,939,660 Chlamydien-Tests durchgeführt. 93% der Tests wurden bei Frauen durchgeführt; davon konnten 24,6% dem Screening für Frauen unter 25 Jahren zugeordnet werden. Insgesamt waren 5,0% der Tests des Chlamydien-Screenings bei unter 25-jährigen Frauen positiv. Der Positivenanteil war am höchsten in der Altersgruppe der 15-19-Jährigen, gefolgt von der Gruppe der 20-25-Jährigen.(36)

3.2.1 Schwangere

Die genitale C. trachomatis-Infektion in der Schwangerschaft erhöht das peripartale Erkrankungsrisiko für Mutter und Kind. Laut Mutterschaftsrichtlinien werden schwangere Frauen in

Deutschland seit 1995 auf eine genitale *C. trachomatis*-Infektion getestet (sog. Schwangeren-Screening). Laut dem vom Robert Koch-Institut durchgeführten Laborsentinel wurden 38,4% der Tests bei schwangeren Frauen durchgeführt. Insgesamt waren bei den untersuchten schwangeren Frauen 2,5% der Proben positiv. Der Positivenanteil war am höchsten in der Altersgruppe der 15-19-Jährigen. Der Positivenanteil lag bei über 30-jährigen schwangeren Frauen bei unter 1%.

3.2.2 Neugeborene

Infektionen bei Neugeborenen treten auf, wenn die vaginale Geburt durch einen mit *C. trachomatis* infizierten Geburtskanal erfolgt. Das Übertragungsrisiko wird bei produktiver Infektion mit 60-70%, angenommen, wobei dies auch asymptomatische Neugeborene umfasst. Bei einer Rate genitaler *C. trachomatis*-Infektionen in Deutschland von 2-4% bei schwangeren Frauen bedeutet dies, dass etwa 13.000- 26.000 Schwangere infiziert sind und theoretisch mit 8.500-17.000 infizierten Neugeborenen zu rechnen sein müsste. Entsprechende Zahlen werden aber nicht berichtet. Systematisch erhobene Daten hierzu liegen bislang nicht vor. Um die schwerwiegenden Folgen zu verringern, sollten Neugeborene, deren Mütter positiv getestet wurden, genauer überwacht werden.

3.2.3 Kinder- Jugendliche und Erwachsene

Aus der 2003-2006 durchgeführten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) wurden Prävalenzen von 4,4% bei sexuell aktiven 17-jährigen Mädchen geschätzt.(37) Es handelt sich hierbei um eine große repräsentative Stichprobe, dennoch ist der Vertrauensbereich der Schätzung breit. Die Daten des Deutschen Erwachsenen Gesundheits Survey(38) ergaben eine geschätzte Prävalenz von 4,5% bei 18-19 jährigen Frauen und eine von 4,9% bei 25-29-jährigen Männern.

3.2.4 MSM (Männer, die Sex mit Männern haben)

In der 2009-2010 in Arztpraxen durchgeführten PARIS-Studie von MSM waren 8,0% der rektalen, 1,5% der pharyngealen und 3,3% der urethralen Abstriche auf *C. trachomatis* positiv. Insgesamt betrug der Anteil positiver Befunde von *C. trachomatis* 9,4%.(39) Auf Grundlage von PARIS- und EMIS-Studienergebnissen muss allein bei MSM in Deutschland aktuell mit mindestens ca. 10.000 urethralen und rektalen *C. trachomatis* pro Jahr gerechnet werden.(39) Darunter befinden sich auch Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Serovaren von *C. trachomatis*.

Auch in Deutschland wurden in den vergangenen Jahren mehrere Fälle von LGV bei HIV-infizierten Männern, die (auch) Sex mit Männern haben, beobachtet. In den meisten Fällen wurde das Serovar L2 gefunden. Insgesamt wurden zwischen 2002 und 2007 158 Fälle mit gesichertem LGV freiwillig an das RKI gemeldet.(24, 30) Nach den Ergebnissen einer Prävalenzstudie des RKI werden derzeit ca. 10-15% der rektalen *C. trachomatis*-Infektionen bei MSM durch L2-Subtypen verursacht.(33) Belastbare Daten stehen nicht zur Verfügung.

3.2.5 Besondere Gruppe: Sexarbeiterinnen

Das Robert Koch-Institut führte 2009-2010 eine Studie zu STI unter Sexarbeiterinnen in Zusammenarbeit mit Gesundheitsämtern durch. Ziel der Studie war es zu erfassen, welche Sexarbeiterinnen durch die Beratungsstellen der Gesundheitsämter erreicht werden, wie häufig STI bei Sexarbeiterinnen vorkommen und welche die wichtigsten Risikofaktoren für STI sind. Von über 5300 Tests auf *C. trachomatis* waren 6,8% positiv. Jüngere Sexarbeiterinnen mit keinen oder geringen Deutschkenntnissen hatten ein höheres Risiko für eine *C. trachomatis*-Infektion als andere Sexarbeiterinnen.

4. Klinik

Wichtig ist ein Wandel von einer symptom-orientierten Diagnostik zu einer Diagnostik nach Risikokontakten.

Wird eine Infektion nachgewiesen, sollte zumindest bei den SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate eine Diagnostik und Therapie durchgeführt werden. SexualpartnerInnen, die nicht getestet werden können, sollten ebenfalls behandelt werden.

Abhängig von der Lokalisation der *C. trachomatis*-Infektion (insbesondere pharyngeal und anal) verlaufen die Infektionen sowohl beim Mann als auch insbesondere bei der Frau in bis zu 90% ohne Symptome. Wichtig ist somit ein Wandel von einer symptom-orientierten Diagnostik zu einer Diagnostik nach Risikokontakten. SexualpartnerInnen, mindestens der letzten 6 Monate, sind in das Diagnostik- und Therapiemanagement einzubeziehen. Neben nachfolgend genannten Krankheitsbildern kommen reaktive Arthritiden und auch die Trias aus Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis als seltene (1%) Komplikationen vor.

4.1 *Chlamydia trachomatis* Infektionen beim Mann

4.1.1 Urethritis

Die Urethritis ist eine Entzündung der Harnröhre. Männer mit urethralen *C. trachomatis*-Infektionen weisen in bis zu 70% der Fälle Krankheitssymptome auf, während bei Frauen urologische *C. trachomatis*-Infektionen in etwa 70% asymptomatisch verlaufen. Infektionen sind die häufigste Ursache einer Harnröhrenentzündung.

Klinik: Unabhängig von ihrer Genese bietet die Urethritis beim Mann folgende Symptomatik: Urethralfluor (bei der akuten Form), Brennen in der Harnröhre, Schmerzen bei der Miktion.

Diagnostik: Die Anamnese gibt Hinweise auf die Genese. Manipulationen und fehlende sexuelle Kontakte weisen auf eine mechanische Urethritis hin. Eine Katheterurethritis ist oft mit einer Infektion durch Bakterien einer Harnwegsinfektion vergesellschaftet. Allergische Urethritiden werden bei Männern beschrieben, deren Partnerinnen vaginale Kontrazeptiva verwenden. Nach Instillation von Arzneimitteln in die Harnröhre können auch allergische Urethritiden auftreten. Bei Abwehrschwäche kann auch eine Pilzinfektion zugrunde liegen.

Wichtigster klinischer Befund ist spontaner Urethralfluor, der glasig bis trüb, oft auch eitrig ist. Die Menge variiert, sie kann durch Ausstreichen der Urethra von hinten nach vorn vermehrt werden. Meist findet man eine deutliche Rötung um die Urethralöffnung. Die makroskopische Beurteilung des Sekretes erlaubt keine klare Zuordnung. Während ein eitriges, gelb-grünes Sekret auf Gonokokken hinweist, kann ein dünnflüssiges, graues oder glasiges Sekret sowohl durch *Chlamydia trachomatis* als auch durch *Mycoplasma genitalium* oder *Trichomonaden* verursacht sein. Bei sichtbarem Ausfluss sollte das Urethrasekret zytologisch und mikrobiologisch untersucht werden.

Labordiagnostik: Der Nachweis von >5 Leukozyten pro Gesichtsfeld (1.000-fache Vergrößerung im Gram-gefärbten Ausfluss) oder von >10 Leukozyten pro Gesichtsfeld (400-fache Vergrößerung) im Erststrahlurin bei geringem oder fehlendem Ausfluss weist auf eine Urethritis hin. Die mikrobiologische Diagnostik beinhaltet die mikroskopische Untersuchung eines Urethralabstrichs auf Gonokokken (Gram-Färbung) und *Trichomonas vaginalis* (Phasenkontrastmikroskopie) sowie die Gonokokken Kultur aus der Abstrichprobe, und darüber hinaus die PCR-Diagnostik auf *Chlamydia trachomatis*, Gonokokken, Mykoplasmen und *T. vaginalis* aus dem Erststrahlurin. Eine ggf. differentialdiagnostisch in Betracht kommende Harnwegsinfektion ist durch die kulturelle Untersuchung von Mittelstrahlurin abzuklären. Eine Untersuchung auf Pilze erfolgt nur bei klinischem

Verdacht. Differenzialdiagnose: Prostatasekret kann bei der Defäkation und bei sexueller Erregung (Prostatorrhoe) austreten. Die zytologische Analyse zeigt Sekretröpfchen ohne Leukozyten.

Die Chlamydien-induzierte reaktive Arthritis wird als komplizierende Erkrankung insbesondere bei HLA-B27-positiven Patienten angesehen.(40) Hierauf wird unter 4.5.5 näher eingegangen.

Therapie: Bei der nicht gonorrhoeischen Urethritis wird Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 7 Tage empfohlen. Dies erfasst alle *C. trachomatis*-Infektionen (außer LGV) und 90% aller Ureaplasma-Infektionen. Bei Therapieversagen sollte eine *Mycoplasma genitalium* Infektion abgeklärt werden (hochgradig tetracyklinresistent).

SexualpartnerInnen, mindestens der letzten 6 Monate, sind in das Management einzubeziehen. Dies beinhaltet die klinische Untersuchung, Labor-Diagnostik und **bei positivem Befund** eine antibiotische Therapie. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Behandlung erfolgen

Prognose und Komplikationen: Komplikationen beinhalten aufsteigende Infektion der hinteren Harnröhre (»Urethritis posterior«), des Nebenhodens und der Prostata, sowie posturethritische Harnröhrenstrikturen.

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 2x100 mg p.o. pro Tag für 7 Tage.

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 1,5g p.o. Einmalgabe

4.1.2 Prostatitis, Vesikulitis, Epididymitis, MAGI

Urogenitale *Chlamydia trachomatis*-Infektionen können symptomatisch als Urethritis (mit Brennen in der Harnröhre und Ausfluss) oder asymptomatisch verlaufen. Klinisch ist die Möglichkeit einer aufsteigenden Infektion wie Prostatitis oder Epididymo-Orchitis akzeptiert.(41) Untersucht man Männer mit einem Chlamydien-positiven urethralen Befund, so erleiden im Verlauf 3,9% eine Epididymo-Orchitis, 1,3% eine Prostatitis, 1,1% eine Infertilität und 0,1% eine Harnröhrenstriktur.(42) Die berechneten Risiken (Adjusted Hazard Ratio) sprechen eher gegen die Bewertung einer urethralen *C. trachomatis*-Infektion als „Prostatitis“-Risiko, beziehen sich aber nur auf sexuell aktive US-AIRFORCE-Angehörige.(42)

4.1.2.1 Prostatitis

Klinik: Eine typische „Klinik“ für eine *C. trachomatis*-Infektion der Prostata ist nicht bekannt, vorhergehende urethrale Infektionen als Auslöser werden diskutiert.

Diagnostik: Der Nachweis von *C. trachomatis* in der Prostata oder den Bläschendrüsen zugeordneten Sekreten ist methodisch und in der klinischen Relevanz bis heute strittig.(43) Es besteht dabei Übereinstimmung, dass eine *C. trachomatis*-Infektion der Prostata als eine zu diskutierende Form einer bakteriellen Prostatitis und eventuell für die Symptomatik einer chronischen Prostatitis bzw. eines chronischen Beckenschmerzsyndroms nach der gängigen NIH Klassifikation in Frage kommen könnte.(44)

Die Problematik liegt in der Passage aller Prostata-assoziierten Untersuchungsproben (Exprimat-Urin, Prostatasekret, Ejakulat) durch die Harnröhre. Üblicherweise werden Nukleinsäure-Amplifikationsteste (NAATs) aus den Urinproben (z.B. nach Prostatamassage) angewendet(45). Urethralabstriche sind ähnlich sensitiv. Es besteht jedoch Konsens, dass ein positiver *C. trachomatis*-Nachweis aus dem Urin nach Prostatamassage bei negativem Befund im Erststrahlurin keinen Beweis für eine *C. trachomatis*-Infektion der Prostata darstellt.(44, 46)

Auch die Verwendung von exprimierten Prostatasekret und steril entnommenen Prostatabiopsien(46) hat das Grundproblem der urethralen Kontamination nicht gelöst, obwohl

beide Materialien als zusätzliches diagnostisches Material empfohlen wurden. Bei Verwendung von NAATs liegt die Nachweisrate von *C. trachomatis* im Prostatasekret zwischen 8,3 bis 18,8% bei Männern mit Prostatitis-Symptomatik.(47) In einer älteren Fallkontrollstudie unter Verwendung der Zellkultur wurde der Erreger bei 14,9% der Patienten mit Prostatitis-Symptomatik nachgewiesen.(48) Darüber hinaus haben perineale Prostatapunktionen *C. trachomatis* mit Antigen- und DNA Nachweistechiken bei freier Harnröhre in der Drüse detektiert.(49) Neuere Untersuchungen liegen hierzu nicht vor.

Eine anhaltende Diskussion besteht zur Verwendung von Ejakulat und Seminalplasma als diagnostisches Material bei Verdacht auf „Chlamydien-Prostatitis“. Es ist unbestritten, dass *C. trachomatis* positive NAAT-Befunde im Ejakulat Patientenkollektiv-abhängig in bis zu 42,3% nachgewiesen wurden, jedoch erscheint eine Verwertung derartiger Befunde als Hinweis auf eine „Prostatainfektion“ auf Grund der unklaren Besiedlung (Infektion) der Harnröhre nicht sicher. Es wird postuliert, dass der Nachweis von Anti-Chlamydien IgA im Seminalplasma auf eine biologische Relevanz des positiven *C. trachomatis*-Befund hindeuten soll,(47) andere assoziieren den Nachweis von mukosalem IgA bei gleichzeitig erhöhtem Interleukin 8 mit einer „Chlamydien“-Prostatitis.(50) Es besteht derzeit kein Konsens, *C. trachomatis* positive Ejakulatproben für die Diagnose „Chlamydien“-Prostatitis zu werten.(51) Zurzeit existiert keine geeignete Labordiagnostik zum Nachweis einer *C. trachomatis* Prostatitis. Zur Abklärung kommt die NAAT-Analyse verschiedener klinischer Materialien in Betracht (Ejakulat, Seminalplasma, exprimiertes Prostatasekret, Prostata-Biopsie). Der positive Befund ist zwar kein sicherer Beweis für eine *C. trachomatis* Prostatitis, weist aber auf eine bestehende Infektion hin und rechtfertigt eine antibiotische Therapie. Die Therapie erfolgt analog zur Chlamydien-Urethritis Therapie mit Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 7 Tage.

4.1.2.2 Vesikulitis

Eine Vesikulitis kann als Folge einer akuten oder chronisch bakteriellen Prostatitis auftreten. Neben der *C. trachomatis*-Diagnostik mittels NAAT in Ejakulat und Urin können zusätzlich Imaging-Verfahren herangezogen werden. Die Therapie erfolgt analog zur Chlamydien-Urethritis Therapie mit Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 7 Tage.

4.1.2.3 Epididymitis

Klinik: Eine Epididymitis ist durch eine schmerzhafte Nebenhodenschwellung definiert. Diese kann akut und chronisch verlaufen ohne und mit Beteiligung des Hodens (Epididymo-Orchitis). Es besteht Übereinstimmung, dass bei der akuten Epididymitis bei jüngeren Patienten eine ascendierende STI Infektion mit *C. trachomatis* oder *N. gonorrhoeae*, bei älteren Männern (über 35 Jahre) refluxive Harnwegsinfektion bei gleichzeitiger Prostatasymptomatik oder Obstruktion im Vordergrund stehen.(52) Leider basieren diese Daten auf Untersuchungen aus den 80er Jahren, neuere epidemiologische Arbeiten fehlen. Eine *C. trachomatis*-assoziierte Orchitis ist nicht beschrieben.

Diagnostik: Einige Experten empfehlen bei klinisch akuter Epididymitis bei urethraler Symptomatik mit Ausfluss eine *C. trachomatis*-Diagnostik.(53-56) Diese sollte standardisiert unter Verwendung von Urethralfluor, Erststrahlurin, und Mittelstrahlurin (zur Erfassung anderer bakterieller uropathogener Erreger) erfolgen. Eine Ejakulat-Untersuchung in der akuten Phase wird nicht empfohlen.(56) Bei chronischer Epididymitis dient die Ejakulat-Analyse nach WHO primär zur Beschreibung der entzündlichen Situation.(57) (58) Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 14 Tage.

4.1.2.4 Male Accessory Gland Infection (MAGI)

Bei infertilen Männern wird eine *C. trachomatis*-Infektion als Ursache einer entzündlichen Samenwegsveränderung ohne Lokalisation für die verschiedenen Drüsen mit negativem Einfluss auf die Ejakulatqualität postuliert.(52) In diesen Fällen wird versucht, *C. trachomatis* im Ejakulat unter Verwendung von NAATs zu identifizieren (s.o.)(47) Neben den bereits genannten immunologischen Veränderungen (mukosale IgA Antikörper im Seminalplasma)(50) sind unterschiedlichste entzündliche Ejakulatveränderungen und ein Effekt auf Spermatozoen und ihre Funktion beschrieben.(50, 59-63) Bis heute ist eine endgültige Bewertung der Relevanz dieser Veränderungen und auch einer antibiotischen Therapie für die Spermaqualität des Mannes und die Fruchtbarkeit des Paares nicht geklärt. Die Therapie entspricht der akuten Epididymitis. Sie dient auch der Verhinderung der *C. trachomatis*-Infektion der Partnerin über Spermatozoen-adhärenente Erreger.(64) Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 14 Tage.

4.1.2.4 Therapie der Prostatitis, Vesikulitis, Epididymitis und MAGI

Wenn keine Gonorrhöe vorliegt:

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 7 Tage (bei Epididymitis und MAGI 14 Tage).

Therapie der zweiten Wahl: Ofloxacin 200 mg 2x tgl. p.o. für 14 Tage (65)

Bei Vorliegen/Verdacht einer Gonorrhöe:

Therapie der ersten Wahl: Azithromycin 1,5g p.o. einmalig plus Ceftriaxon 1g einmalig

4.2 *Chlamydia trachomatis* Infektionen bei nicht-schwangeren Frauen

4.2.1 Klinik

Chlamydia trachomatis kann bei Frauen zu einer Zervizitis und/oder Urethritis führen. (66, 67) Betroffen sind vor allem die 15- bis 25-jährigen, die als Hochrisikogruppe betrachtet werden müssen (Details zur Epidemiologie Kap. 3.) Unbehandelt entwickelt sich durch Keimassension in einem Teil der Fälle eine akute oder chronische Entzündung des inneren Genitale im Sinne einer Pelvic Inflammatory Disease (PID), die Endometritis, Salpingitis und/oder Oophoritis subsummiert.(67, 68) Hinzukommen können eine Perihepatitis mit begleitender Peritonitis und Aszites, ferner eine Periappendizitis.(69-71) In Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung sind gravierende Spätfolgen möglich: tubare Sterilität, chronische Unterbauchschmerzen und extrauterine Schwangerschaften.(70, 72-74) Für die sehr unterschiedlichen Verläufe nach zervikaler Infektion werden u. a. genetische Faktoren und individuelle Immunreaktionen der Betroffenen verantwortlich gemacht. (66, 75)

Zervizitis und Urethritis

Im Gegensatz zu anderen bakteriellen Infektionen kommt es bei Chlamydien der Zervix nur selten zu den typischen Symptomen einer akuten Entzündung mit eitrigem, manchmal stark riechendem Ausfluss aus dem Zervikalkanal. (76) Ca. 70-90 % der Erkrankungen verlaufen subklinisch, persistieren u. U. über Monate oder sogar Jahre und können deshalb nur bei einem Screening oder bei durch anamnestische Risiken veranlassten Tests entdeckt werden.(77) Zervikale Chlamydieninfektionen werden in einem Teil der Fälle von Urethritiden begleitet, die ebenfalls häufig asymptomatisch

bleiben. Frequenter Harndrang und Dysurie mit Leukozytose, aber negativem Bakteriennachweis im Urin sollten zu entsprechender Diagnostik Anlass geben.(78)

Entzündliche Beckenerkrankung (PID)

Der Anteil der Chlamydieninfektionen der Zervix, die zu einer akuten oder chronischen PID führen, lässt sich aus vielerlei Gründen schwer erfassen. Das Risiko dafür hängt neben der individuellen Disposition offenbar auch von der Altersgruppe und der Zahl der Reinfektionen ab.(79, 80) Demzufolge differieren die dazu in der Literatur angegebenen Daten erheblich. In einer Studie von 1986, zitiert in (80), entwickelten in einem asymptomatischen, zervikal positiv getesteten, aber unbehandelten Kollektiv von 109 schwedischen Teenagern innerhalb von drei Monaten 3,7% eine PID. Eine andere Untersuchung von 2002 mit 30 ebenfalls unbehandelten Frauen, allerdings sehr niedrigen Risikos, registrierte im Verlauf eines Jahres keine einzige klinische PID; bei knapp der Hälfte der Frauen war die Infektion dann auch nicht mehr nachweisbar.(81) Im Gegensatz dazu stehen zwei neuere prospektive Untersuchungen aus den USA und aus England an größeren Hochrisikokollektiven, in denen bei 9% bis 18% der Chlamydien positiven Frauen innerhalb eines Jahres eine PID beobachtet wurde.(82, 83) Die Heterogenität des Risikos für eine PID bestätigt sich in einer sehr aktuellen retrospektiven bevölkerungsbasierten kanadischen Studie mit rund 73.000 Teilnehmerinnen aus einem etablierten Screening-Programm: Danach hatten erstmals positiv getestete junge Frauen unter 16 Jahren im Verlauf das höchste PID-Risiko; das PID-Risiko für alle Teilnehmerinnen lag nach dem ersten positiven Test um 50% über dem der negativ Getesteten, bei einer Reinfektion steigerte es sich um weitere 20%.(79)

Wie die zervikalen Infektionen verlaufen auch Chlamydienerkrankungen des oberen Genitaltraktes sehr häufig asymptomatisch.(72) (84) Die möglichen Folgeschäden werden dann oft nur im Rahmen invasiver Diagnostik z.B. zur Abklärung von Sterilität evident. Symptomatische Fälle können das gesamte Spektrum der Symptome einer akuten PID zeigen. Dazu gehören anamnestisch Unterbauchschmerzen, untypischer Ausfluss sowie mitzyklische oder postkoitale Blutungen; bei der klinischen Untersuchung Temp. > 38,3 Grad Celsius, vermehrt Leukozyten im vaginalen Fluor, Portioschiebeschmerz sowie Druckschmerzhaftigkeit des Uterus und der Adnexe bis hin zum Bild des akuten Abdomens. Im Labor findet sich u.U. ebenfalls eine Erhöhung der Leukozytenzahlen und des CRP.(85)

Perihepatitis

Bei einer Perihepatitis zeigen sich laparoskopisch Verwachungsstränge zwischen der Leberkapsel und dem Peritoneum (Violin String Adhesions). Das Krankheitsbild kann klinisch mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und mäßigem bis starkem Aszites einhergehen (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom).(86)

4.2.2 Diagnostik

Mikrobiologische Testverfahren

Für den mikrobiologischen Nachweis von Chlamydien stellen Nukleinsäureamplifikationstests (NAATs) die Methode der Wahl dar. Entsprechende Analysen können praktisch an allen klinischen Materialien durchgeführt werden (Abstrichen, Körperflüssigkeiten, Geweben). Zum Nachweis urogenitaler Infektionen in der Frauenheilkunde sind vor allem intrazervikale Abstriche und Erststrahlurinproben angezeigt, wobei zervikale Abstriche aufgrund höherer Erregerkonzentration eine höhere Sensitivität aufweisen als Urinproben. (87) (Zu weiteren Details Kap. 5.1.2.3).

Serologische Untersuchungen zur Bestimmung von Chlamydien-Antikörpern haben in der Reproduktionsmedizin zur Abschätzung des Risikos einer tubaren Sterilität einen Sinn.(70, 88) Zur Diagnose einer akuten Infektion werden sie nicht empfohlen. Bei der zytologischen Untersuchung

von Zervixabstrichen (Pap) entdeckte zelluläre Einschußkörperchen sollten die Empfehlung zu einem Chlamydien-Test nach sich ziehen. (siehe Kap. 5.3)

Antigentests, darunter Point of Care - Schnelltests, sind den NAAT deutlich unterlegen und sollten nicht mehr eingesetzt werden – auch wenn sie über ein CE-Prüfzertifikat verfügen. Dieses Kennzeichen bestätigt nur Standards bei der Herstellung eines Tests, sagt aber nichts über seine Sensitivität und Spezifität aus. (Details siehe Kap. 5.1.3)

Klinische Diagnostik

Zum Ausschluss oder zur Diagnose einer Chlamydieninfektion des unteren Genitaltrakts sollte zumindest ein zellreicher intrazervikaler Abstrich vorgenommen werden. Die darauf folgende Entnahme weiteren Zellmaterials mit demselben Tupfer aus der Vagina und vom Vestibulum trägt zu einer Erhöhung der Sensitivität der Untersuchung bei. (siehe Kap. 5.1.2.3). Der im Labor angewandte NAAT muss dafür eine Zulassung besitzen oder entsprechend den Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik validiert sein sowie die Anforderungen der internen und externen Qualitätssicherung nach Rili-BÄK (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) erfüllen. Untersuchungsanlässe bei jungen Frauen sind anamnestische Risiken (Lebensalter < 25, neuer bzw. mehrere Sexualpartner, vordiagnostizierte STD einschließlich behandelter Chlamydien, mittzyklische oder postkoitale Blutungen), ferner klinische Symptome wie unklare Unterbauchschmerzen, ein auffälliges Nativpräparat mit Leukozytose, putrider zervikaler Ausfluss (89) oder – wie oben erwähnt – Zeichen einer Zystitis bzw. Urethritis mit Leukozytose im Urin, aber ohne signifikanten Bakteriennachweis. (zum Screening Kap. 4.5 und 7.2.3).

Für den Ausschluss oder die Diagnose einer PID, die durch Chlamydien bedingt sein kann, für die aber pathogenetisch ebenso *Neisseria gonorrhoeae* oder mit bakterieller Vaginose assoziierte Erreger in Frage kommen, existiert kein Goldstandard. Häufig wird die Diagnose nach möglichst weitgehendem Ausschluss anderer Ursachen auf der Basis der Symptomatik klinisch gestellt. Der positive prädiktive Wert dieses Vorgehens liegt zwischen 65 und 95%, wenn es durch Laparoskopie verifiziert wird. (85, 90) Der negative prädiktive Wert einer völlig unauffälligen SpekulumEinstellung mit fehlender Leukozytose im Nativpräparat bei unklarer Unterbauchsymptomatik wird mit ca. 95% angegeben. (91) Bildgebende Verfahren können zur PID-Diagnostik beitragen, vor allem die Vaginalsonographie. (92)

Auch die Laparoskopie als invasive Maßnahme kann falsch negativ ausfallen, z.B. wenn die PID nur auf einer Endometritis beruht. (93). Dennoch sollte diese Maßnahme vor allem bei jungen Frauen eher großzügig indiziert werden. Sie ermöglicht neben der genauen Inspektion des Situs die gezielte umfassende mikrobiologische Diagnostik an den Fimbrientrichtern (bakterieller Abstrich, Resistenztestung, Chlamydien-NAAT), den Ausschluss bzw. die Diagnose einer Endometriose oder Appendizitis und ggf. chirurgische Maßnahmen in derselben Sitzung. (94) Laparoskopisch lässt sich auch die definitive Diagnose einer Perihepatitis stellen, die bei Schmerzen im rechten Oberbauch ohne Zeichen einer hepatobiliären Erkrankung in Betracht gezogen werden muss.

Festzuhalten ist, dass ein negativer Chlamydienabstrich von der Zervix eine durch den Erreger hervorgerufene PID keineswegs ausschließt. (95)

Bei Diagnose einer Chlamydieninfektion sollte grundsätzlich nach begleitenden weiteren sexuell übertragbaren Infektionen (STI) gesucht werden. Vor allem Koinfektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* sind häufig.

4.2.3 Therapie

Unkomplizierte Zervizitis oder Urethritis

Die unkomplizierte Zervizitis und Urethritis durch Chlamydien wird mit Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. für 7 Tage (Therapie der ersten Wahl) oder mit Azithromycin 1g oder 1.5 g p.o. als Einmaldosis

(Therapie der zweiten Wahl) behandelt (Hinweise zur Dosierung siehe Kap. 6). (74, 96-98) Im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von Makrolidresistenzen bei *M. genitalium* durch die Einmaldosis Azithromycin kommt bei nachgewiesener Ko-Infektion mit Mycoplasmen eine Azithromycin Therapie über 5 Tage in Betracht (500 mg am ersten Tag, gefolgt von 250 mg an den nächsten 4 Tagen), mit der auch Chlamydien effektiv eradiziert werden können.(99)

In einer Metaanalyse 23 randomisierter klinischer Studien wurde eine hohe Wirksamkeit beider Medikamente festgestellt, mit einer leichten Überlegenheit für Doxycyclin (Effektivität 95.4% versus 93.9%). (100) Ein Teil der Studien wurde bereits in einer früheren Meta Analyse von 2002 berücksichtigt. Die erneute Analyse erfolgte vor allem deshalb, weil in den älteren Studien das Therapieversagen unterschätzt wurde, da die Diagnostik mit suboptimalen Tests erfolgte (Kultur, EIA), die Compliance bei Doxycyclin nicht gesichert war und der Therapieerfolg oftmals nur einmalig und z.T. sehr früh (nach 2 Wochen) kontrolliert wurde. Wenn in der Meta Analyse von Kong et al. nur neuere Studien berücksichtigt werden, in denen die Diagnostik mit NAAT erfolgte und der Therapieverlauf frühestens 4 Wochen nach Therapie kontrolliert wurde, beträgt die Effektivität für Azithromycin 88.5% und für Doxycyclin 94.4%. Die geringere Ansprechrate von Azithromycin im Vergleich zu Doxycyclin zeigt sich auch in neueren Studien, (101, 102) vor allem bei rektalen Infektionen. (103) Von Vorteil ist die Einmalgabe von Azithromycin in Fällen, in denen Complianceprobleme oder die Phototoxizität von Doxycyclin eine Rolle spielen. Weitere Behandlungsoptionen stellen Erythromycin und Ofloxacin dar. Amoxycillin sollte nur unter besonderen Bedingungen eingesetzt werden (vgl. Kap. 6 u. Kap. 4.3.2.)

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 2x100 mg p.o. pro Tag für 7 Tage.

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 1g oder 1,5g p.o. Einmalgabe

Pelvic Inflammatory Disease (PID)

Antibiotikakombinationen mit breitem Wirkungsspektrum müssen in der Regel dann eingesetzt werden, wenn bei PID kein Erregernachweis erfolgt ist (klinische Diagnose) bzw. eine so dringliche Behandlungsindikation vorliegt, dass der Erregernachweis nicht abgewartet werden kann. Das Spektrum sollte in diesen Fällen neben Chlamydien möglichst auch *Neisseria gonorrhoeae* (104) sowie die mit der bakteriellen Vaginose (BV) assoziierten Erreger erfassen.

Dazu werden für die unterschiedlichen Ausprägungen der PID (leicht bis mäßig bzw. schwer) unterschiedliche Behandlungsregime angegeben, die überwiegend äquieffektiv sind. Empfohlene Kombinationen von Gentamicin und Clindamycin sollten allerdings kritisch hinterfragt werden, da bei Gentamicin Serumspiegelkontrollen zwingend sind, beiden Substanzen vor allem bei längerer Anwendung nicht unerhebliche potenzielle Nebenwirkungen haben und vom Wirkungsspektrum her eher ungünstig erscheinen. Deshalb sind sie hier nicht aufgeführt. (105) Für den ergänzenden Einsatz von Metronidazol spricht u. a. eine ganz aktuelle Untersuchung zur Rolle der BV-assoziierten Erreger bei der PID. (106)

Kombinationstherapie der PID (modifiziert nach (107-109)

Leichte bis mäßige Form

Wirkstoffkombinationen	Dosierung	Behandlungsdauer
1. Ceftriaxon ¹ plus Doxycyclin	1 g i.m oder i.v. 2 x 100 mg/Tag oral	einmalig 14 Tage
2. Moxifloxacin	1 x 400 mg	14 Tage
3. Amoxicillin/Clavulansäure plus	2-3 x 875 mg/125mg/Tag oral	# (siehe Legende)

Doxycyclin	2 x 100 mg/Tag oral	14 Tage
Die Schemata 1 und 3 können zusätzlich mit Metronidazol kombiniert werden, um eine gute Anaerobierwirksamkeit zu erreichen (Kombination 1) bzw. diese noch zu steigern (Kombination 3). Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden: 1,5 g oral einmalig, gefolgt von einer zweiten Dosis nach einer Woche.		

Schwere Form

Wirkstoffkombinationen	Dosierung	Behandlungsdauer
1. Ceftriaxon ¹ plus Metronidazol plus Doxycyclin	1 x 2 g/Tag i.v. 2x500 mg/Tag (i.v. oder oral) 2x100 mg/Tag, möglichst oral	# (siehe Legende) # (siehe Legende) 14 Tage
2. Piperacillin/Tazobactam plus Doxycyclin	4,0 g/0,5 g alle 8 h i.v. 2 x 100 mg/Tag, möglichst oral	# (siehe Legende) mind. 14 Tage
Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden. Bei der schweren Form der PID ist folgende Dosierung zu erwägen: 500 mg i.v./Tag über ein bis zwei Tage, dann je 250 mg oral für fünf weitere Tage.		

Legende zu den Tabellen

¹ Das Risiko einer Penizillin-Kreuzallergie ist bei Cephalosporinen der 3. Generation zu vernachlässigen. Bei entsprechender Anamnese kann die Therapie unter Überwachung und nach entsprechender Aufklärung der Patientin erfolgen.

Die Dauer der Therapie sollte für diese Medikamente von der Klinik abhängig gemacht werden. Faustregel: Absetzen der i.v.-Behandlung frühestens 24 Stunden nach deutlicher klinischer Besserung; Behandlungsdauer mind. 7, in der Regel nicht mehr als 14 Tage.

Bei Chlamydieninfektionen ist wie bei allen STI eine Partneruntersuchung und ggf. Therapie obligat. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen. Die Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass während einer laufenden Behandlung sexuelle Kontakte vermieden werden müssen, denn das Risiko einer Reinfektion ist hoch. Kontrolluntersuchungen, von deren Zuverlässigkeit vermutlich erst mehrere Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie ausgegangen werden kann, erscheinen nach 8 Wochen ratsam. Eine grundsätzliche Empfehlung zur Kontrolle besteht in der Schwangerschaft sowie bei Verdacht auf Therapieversagen, Reinfektion oder Non-Compliance – vgl. Kap. 5.1.5)

4.3 Genitale Chlamydien-Infektionen in der Schwangerschaft

4.3.1 Klinik bei den Müttern

Schwangerschaftsrisiken

Klinik und Diagnostik der Zervizitis durch Chlamydien in der Schwangerschaft entsprechen jener bei Nichtschwangeren (siehe 4.2.1 u. 4.2.2). Die Infektion der Zervix, womöglich auch die chronische präkonzeptionelle Endometritis (110), stellen ein nicht unerhebliches Risiko für den Ausgang der Gravidität und für das Neugeborene dar. Gesichert erscheint, dass die Erkrankung zur Frühgeburtlichkeit und damit zur perinatalen Morbidität sowie Mortalität beiträgt. (110-117) Einige Studien sehen sie auch mit vorzeitigem Blasensprung, (111, 116, 118, 119) Chorioamnionitis (115, 120) und niedrigem Geburtsgewicht (117, 121) vergesellschaftet. Problematisch ist, dass

Chlamydieninfektionen häufig mit bakterieller Vaginose assoziiert sind, die ihrerseits ebenfalls mit Frühgeburtlichkeit einhergeht. (122) Der Einfluss von Chlamydien auf die Frequenz von Aborten und Totgeburten, der wenig untersucht ist, bleibt kontrovers. (117)

Unter der Geburt wird die Infektion der Zervix auf ca. 2/3 der exponierten Neugeborenen übertragen; in 18-50% der Fälle tritt postpartal eine Einschlusskörperchenkonjunktivitis und in 11-18% eine atypische Pneumonie auf. (123-125) (Zur Klinik und Therapie bei Neugeborenen Kap. 4.4) Die Variabilität der publizierten Übertragungsraten ist in erster Linie auf unterschiedliche Nachweisverfahren in den einzelnen Studien zurückzuführen. Otitis media und eine Infektion des Nasopharynx wurden ebenfalls beobachtet. (126) Die Übertragungsrate ist bei vaginaler Geburt am höchsten, (127, 128) eine Infektion des Neugeborenen kommt aber auch bei Schnittentbindung nach Blasensprung und selbst ohne dieses Ereignis vor. (129) Eine erst post partum bekannt gewordene Chlamydieninfektion der Mutter sollte den Pädiatern mitgeteilt werden.

Mögliche Spätfolgen für die Mütter

Im Wochenbett oder nach Abort entwickelt ein Teil der mit Chlamydien infizierten Frauen eine späte postpartale Endometritis. (118, 130-133) Eine in der Schwangerschaft oder während der Geburt vorliegende Chlamydieninfektion kann darüber hinaus im Verlauf eine tubare Sterilität und eine ektope Gravidität verursachen. (118, 132)

4.3.2 Therapie bei Schwangeren

Bei der Behandlung Schwangerer mit einer unkomplizierten Chlamydieninfektion ist Azithromycin in einer Einzeldosis von 1 g oder 1.5g das Mittel der Wahl. Dies entspricht den aktuellsten Empfehlungen der CDC, BASHH und DSTIG. (134) (135) Für die Unbedenklichkeit dieses seit 25 Jahren eingesetzten Medikamentes auch im ersten Trimenon gibt es inzwischen ausreichend Belege. (136-138) Mit der Therapie sollte unmittelbar nach Stellung der Diagnose begonnen werden. (139) Bei Unverträglichkeit kann mit Erythromycin behandelt werden. Erythromycin verursacht allerdings dosisabhängig u. U. erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen. Deshalb wird neben einer einwöchigen Therapie (Erythromycin Base 4 x 500 mg/Tag oder Erythromycin Ethylsuccinat 4 x 500 mg/Tag) alternativ eine 14-tägige Behandlung mit jeweils der halben Einzeldosis empfohlen. Als weitere Alternative steht Amoxycillin zur Verfügung, das erheblich weniger Nebenwirkungen hat als Erythromycin und etwa die gleiche Effektivität besitzt. Betalaktam-Antibiotika stehen aber neuerdings im Verdacht, zur Persistenz der Infektion auf subklinischem Niveau beizutragen (siehe Kap. 2.1). Der Therapieerfolg ist durch eine Kontrolle mittels NAAT 8 Wochen nach Behandlungsbeginn sicherzustellen (siehe Kap. 5.1.5). Ein positiver NAAT nach Therapie kann durch abgetötete Bakterien verursacht sein, eine nicht ausreichende Therapie oder eine erneute Infektion. Die Partneruntersuchung und ggf. Therapie ist daher in jedem Falle obligat. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen. Kontraindiziert in der Schwangerschaft sind Doxycyclin, Ofloxacin, Levofloxacin und Erythromycin Estolat.

Therapie der ersten Wahl: Azithromycin 1,0 oder 1.5g p.o. einmalig

Therapie der zweiten Wahl: Erythromycin 4x500mg/Tag, 7 Tage oder 2 x 500mg/Tag, 14 Tage

Therapie der dritten Wahl: Amoxicillin 3x500mg/Tag, 7 Tage

4.3.3 Therapie in der Stillzeit

Für die Therapie in der Stillzeit gilt, was oben für die Behandlung in der Schwangerschaft gesagt ist.

Therapie der ersten Wahl: Azithromycin 1,0 oder 1.5g p.o. einmalig

Therapie der zweiten Wahl: Erythromycin 4x500mg/Tag, 7 Tage oder 2 x 500mg/Tag, 14 Tage

Therapie der dritten Wahl: Amoxicillin 3x500mg/Tag, 7 Tage

4.4 Infektionen im Neugeborenenalter

4.4.1 Klinik

Eine Infektion erfolgt unter der Geburt bei der Passage des Kindes durch einen infizierten Geburtskanal mit einem Risiko von ca. 50%-70%. (140, 141) Akquirierte Chlamydieninfektionen manifestieren sich meist am 5.-14. Lebenstag (Konjunktivitis) bzw. zwischen dem ersten und dritten Lebensmonat (Pneumonie) mit einem Risiko von 20-50% (Konjunktivitis) bzw. 5-30% (Pneumonie). (142, 143) Der Erreger sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine Konjunktivitis innerhalb des ersten Lebensmonats auftritt, bei der Mutter eine Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft diagnostiziert bzw. behandelt wurde oder eine einschlägige Untersuchung unterblieb.

Bei betroffenen Kindern wird an den Augen eine zunächst häufig einseitige, nach weiteren 2-7 Tagen beidseitige mukopurulente, gelegentlich hämorrhagische konjunktivale Sekretion mit einem deutlichen Lidödem beobachtet. Bei rechtzeitiger adäquater Therapie treten keine Bindehaut- oder gar Hornhautnarben auf. (124)

Eine Chlamydien-Pneumonie beginnt meist zwischen der 4. und 12. Lebenswoche. (144) Etwa die Hälfte der betroffenen Kinder hatte zuvor eine Konjunktivitis. Begleitend zur Pneumonie tritt bei mehr als 50 Prozent der Kinder eine Otitis media auf. Die Kinder sind afebril, haben selten leichtes Fieber, Rasselgeräusche sind möglich, eine bronchiale Obstruktion ist selten, ein stakkatoförmiger Husten kann auftreten. Bei Frühgeborenen wurden Apnoen beschrieben. Radiologisch zeigen sich bilaterale, interstitielle Infiltrate mit Überblähungen und, seltener, auch Atelektasen. Laborchemisch findet sich als häufigste Auffälligkeit eine Eosinophilie im Blutbild. (118, 124, 145, 146) Das Trachealsekret zeigt ebenfalls eine deutliche Eosinophilie.

Maternale IgG-Antikörper im Blut von Neugeborenen sind nicht protektiv. (147)

4.4.2 Diagnostik

Bei einer Konjunktivitis muss ein konjunktivaler und ggf. ein nasopharyngealer Abstrich untersucht werden, bei einer Pneumonie ein nasopharyngealer Abstrich und ggf. Trachealaspirat. Als diagnostische Verfahren sind die Zellkultur und NAATs geeignet. Konjunktivalabstriche sollten insbesondere bei Durchführung einer Zellkultur ausreichend Epithelzellen enthalten; die Entnahme ist daher schmerzhaft. Vorzuziehen sind NAATs, die der Zellkultur zumindest in der Diagnostik okulärer *Chlamydia trachomatis* Infektionen überlegen sind (siehe Kapitel 5.1.2.3)

4.4.3 Therapie

Für die Therapie der durch Chlamydien verursachten Konjunktivitis bzw. Pneumonie bei Neugeborenen wird Erythromycin (als Ethylsuccinat in einer Dosierung von 40-50, als Estolat von 30-40 mg/kg oral pro Tag) für 14 Tage empfohlen. (124)

Die Effektivität von Erythromycin in der Behandlung der Konjunktivitis liegt allerdings nur bei 80-90 %. Bei ausbleibender klinischer Besserung wird eine zweite Behandlung erforderlich (124)

Die alternativ zu empfehlende Therapie mit Azithromycin war in einer Studie in 4/5 bzw. 6/7 Patienten, die mit 20mg/kg Körpergewicht verabreicht als Einzeldosis, bzw. 20mg/kg Körpergewicht 1x täglich über 3 Tage behandelt wurden, effektiv. (148) Die beiden nach Azithromycin Therapie weiterhin positiven Patienten wurden durch eine angeschlossene Erythromycin-Therapie erfolgreich behandelt. In Deutschland ist nur die 10mg/kg Dosierung für die Therapie bei Neugeborenen zugelassen. Bei oraler Gabe von Erythromycin bzw. Azithromycin an junge Säuglinge (Risiko am höchsten innerhalb der ersten beiden Lebenswochen, aber nachweisbar bis zur 6. Lebenswoche)

wurde über eine höhere Inzidenz der hypertrophen Pylorusstenose berichtet (124, 149) Die Eltern sollten darüber aufgeklärt und die Kinder entsprechend überwacht werden.

Die ausschließlich lokale Therapie der Konjunktivitis ist nicht ausreichend wirksam (124) und beseitigt zudem nicht eine eventuell zusätzlich vorliegende, nasopharyngeale Infektion. Zu Beginn der Therapie einer Konjunktivitis sollte ein positiver Befund vorliegen, wohingegen bei einer Pneumonie ein begründeter Verdacht ausreicht.

Therapie der ersten Wahl: Erythromycin Ethylsuccinat 40-50mg/kg KG/Tag oder Erythromycin Estolat 30-40 mg/kg KG/Tag, jeweils für 14 Tage

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 10mg/kg KG einmalig oder täglich über 3 Tage

4.4.4 Prophylaxe

Die beste Prophylaxe von Chlamydieninfektionen bei Neugeborenen sind effektives präpartales Screening und die Therapie erkrankter Mütter. Mit der Durchsetzung dieser Programme sind Erkrankungen beim Neugeborenen selten geworden.

Im Gegensatz zur Konjunktivitis durch Gonokokken verhindert weder die Prophylaxe mit 1% Silbernitrat (Credé-Prophylaxe) noch die topische Behandlung mit Erythromycin bzw. Tetrazyklinsalbe oder die lokale Gabe einer 1,25-2,5%-igen Polyvidon-Jod-Lösung die Chlamydien-Konjunktivitis und die nasopharyngeale Infektion durch Chlamydien bei Neugeborenen zuverlässig.(150) (151) (152) So konnte in einem Vergleich von Silbernitrat und steriler Kochsalzlösung zur ophthalmologischen Prophylaxe *Chlamydia trachomatis* in vergleichbarer Häufigkeit bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt (7/34 bzw. 9/42) und nach einer Woche (8/34 bzw. 12/42) nachgewiesen werden.(153)

Eine prophylaktische systemische Behandlung analog zum beschriebenen therapeutischen Vorgehen bei einer manifesten Infektion wird nicht empfohlen, falls eine Exposition des Kindes unter der Geburt nachträglich bekannt geworden ist. Allerdings ist in derartigen Fällen eine Überwachung des Neugeborenen notwendig.

4.5 Chlamydien-Infektionen bei Männer und Frauen

4.5.1 Chlamydien Proktitis

Die Chlamydien Proktitis ist ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild, da klinische Beschwerden häufig als durch intestinale Ursachen verursacht missinterpretiert werden.

Genotypisierungen zeigten ein vermehrtes Aufkommen der Genovare E und F bei heterosexuellen PatientInnen, wohingegen die Genovare G, D und J vor allem ein gehäuftes Auftreten bei MSM zeigen. Diese Beobachtungen unterstützten die Hypothese eines möglichen Gewebetropismus der verschiedenen Genovare.(154, 155)

In GUM Kliniken (Genito Urethral Medicine) in Großbritannien liegt der Anteil der nicht durch *C. trachomatis* L1, L2 und L3 Genovare, jedoch durch *C. trachomatis* A-K verursachte Proktitiden bei ca. 15%.(156) Es können bis zu 80% asymptomatische Infektionen nachgewiesen werden. Davon weisen 67% keine zeitgleiche urethrale Infektion auf.(33, 157, 158)

Die Transmission erfolgt durch ungeschützten Sexualkontakt (oral, vaginal, anal) sowie durch die Verwendung von Sextoys durch mehrere Personen ohne entsprechende Schutzmaßnahmen (Kondom, Abwaschen). Personen mit häufig wechselnden sexuellen Partnern können mit mehreren Genovaren von *C. trachomatis* gleichzeitig infiziert sein. Die Verwendung eines Kondoms kann das Infektionsrisiko um 60% reduzieren. (159, 160)

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 7 bis 42 Tage. Die Infektion verläuft in bis zu 60% der Fälle asymptomatisch ohne klinisch relevante Beschwerden.

Neben analem Pruritus oder Missempfindungen kann es zum Auftreten von perianalen Erytheme oder Ekzemen kommen. Weitere mögliche Symptome sind hellrote, blutig tingierte oder mukoiden Stuhlauflagerungen. Starke Blutungen treten selten in Erscheinung. Bei starken inflammatorischen Reaktionen kann es durch reflektorische Obstipation zu einer Abnahme der Stuhlmenge- und frequenz sowie zu generalisierter Abdominalgie bei aszedierenden Infektionen kommen.

Proktoskopisch zeigt sich meist eine entzündete Mukosa mit purulenten Auflagerungen und fallweise pflastersteinartigem Schleimhautödem.

Differentialdiagnostisch sollte an das Vorliegen zusätzlicher Infektionen wie etwa *Clostridium difficile*, Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter*, *Mycobacterium avium* intracellulare, Lues, Kryptosporidien, Isospora, Mikrosporidien, *Giardia lamblia*, *Candida*, Herpes simplex, CMV, HIV, *Entamoeba histolytica*, Enterobius- und Strongyloides-Befall gedacht werden. Neben infektiologischen Ursachen ist jedoch auch an das Vorliegen einer intestinalen Ischämie – etwa durch Substanzmissbrauch (Kokain, Metamphetamin) mit daraus resultierender Vasokonstriktion und an chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und M. Crohn zu denken. Allergisch-toxische oder irritative Schleimhautreaktionen durch Spülungen und Gleitmittel stellen die dritte Gruppe der Differentialdiagnosen dar. Als Allergene wirken hier vor allem Öl, Silikon und Kunststoffe sowie Duftstoffe, Latex und Metalle die im Rahmen von nicht-genital penetrierenden Sexualpraktiken zur Anwendung kommen.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt durch die Bestätigung mittels Nukleinsäure-Amplifikation (NAAT). Die Testsysteme sind für Rektalabstriche nach den Herstellerangaben meist nicht zugelassen, erwiesen sich in Studien aber hinsichtlich der Sensitivität anderen Verfahren als überlegen.(161, 162) (siehe Kap. 4 Labordiagnostik) Es muss mit Mehrfachinfektionen durch verschiedene Genovaren von *C. trachomatis* gerechnet werden.

Frauen und Männer mit akuten genitourethralen Chlamydien-Infektionen sollten auf das Vorliegen einer rektalen *C. trachomatis*-Infektion gescreent werden. Dies gilt insbesondere, wenn das Beschwerdebild einer Proktitis, Unterbauchschmerzen und/oder eine inguinale Lymphadenopathie mit einer passenden Sexualanamnese (rezeptiver Analverkehr, auch mit Sextoys) innerhalb der letzten drei Monate assoziiert sind. Neben klinischer Inspektion mit rektaler digitaler Untersuchung sollte eine (hochauflösende) Anoskopie durchgeführt werden.

Bei positivem NAAT-Nachweis sollte eine weiterführende Typisierung erfolgen, die zumindest LGV und non LGV Stämme differenziert (unterschiedliche Therapiedauer).

Therapie der Chlamydien Proktitis (non-LGV Stämme): Die Behandlung führt zur Ausheilung der Infektion und beugt dem Fortschritt von Gewebeerstörungen vor.

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 2x100 mg p.o. pro Tag für 7 Tage.

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 1,5g p.o. Einmalgabe oder Erythromycin 4x500 mg p.o. pro Tag für 14 Tage

Doxycyclin ist Azithromycin deutlich überlegen.(103) Die Behandlung mit Azithromycin kommt ggf. bei Patienten mit zu erwartender schlechter Compliance in Betracht.

Behandlung der SexualpartnerInnen: Die SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate sollen klinisch untersucht und auf urethrale, rektale, zervikale bzw. pharyngeale *C. trachomatis* Infektionen getestet werden (mit NAAT) und ggf. antibiotisch behandelt werden. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer analen Gonorrhoe ist eine Therapie mit Ceftriaxon 1g i.v/i.m in Kombination mit Azithromycin 1x 1,5 g p.o. einmalig indiziert.

4.5.2 Chlamydien Pharyngitis

Die oropharyngeale-urogenitale Übertragung von *C. trachomatis* im Rahmen der ungeschützten oralen Sexpraktiken ist ausreichend in der Literatur beschrieben und stellt ein Infektions-Reservoir dar.

Daten zur Häufigkeit oropharyngealer *C. trachomatis*-Infektion in der derzeitigen Literatur nur begrenzt abgebildet. Größere Kohortenberichte zeigen eine Prävalenz von rund 1,68% bis 2,28% asymptomatischer pharyngealer Infektionen (v.a. im MSM Bereich). (39, 158, 163, 164)

Da *C. trachomatis* nahezu alle epithelialen Zellen infizieren kann, ist bei entsprechender Exposition auch das oropharyngeale Epithel betroffen. Das Vorkommen von *C. trachomatis* L1-L3 am Mundwinkel wurde bisher in einem Case Report nachgewiesen.(165, 166)

Eine Ko-Infektion von *C. trachomatis* und oraler Gonorrhoe ist zu beobachten.(167)

Die Oropharyngeale-urogenitale Übertragung von *C. trachomatis* im Rahmen der ungeschützten oralen Sexpraktiken ist ausreichend in der Literatur beschrieben und stellt ein Infektions-Reservoir dar.(67) (168)

Klinik: Die meisten Infektionen verlaufen klinisch stumm. Treten klinische Symptome auf, sind diese meist als unspezifische entzündliche Schleimhautreaktionen erkennbar. Eine milde begleitende zervikale Lymphadenopathie ist möglich.

Diagnostik: Der Nachweis von *C. trachomatis* sollte mittels NAAT (161, 162) erfolgen.

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 2x100 mg p.o. pro Tag für 7 Tage.

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 1,5g p.o. Einmalgabe oder Erythromycin 4x500 mg p.o. pro Tag für 14 Tage

Behandlung der SexualpartnerInnen: Die SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate sollen klinisch untersucht und auf urethrale, rektale, zervikale oder pharyngeale *C. trachomatis* getestet werden (mit NAAT) und ggf. antibiotisch behandelt werden. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Gonorrhoe ist eine Therapie mit Ceftriaxon 1g i.v/i.m in Kombination mit Azithromycin 1x 1,5 g p.o. einmalig indiziert.

4.5.3 Lymphogranuloma venereum (LGV)

Klinik: Die klinischen Befunde können in frühe und späte Läsionen eingeteilt werden. Nach einer Inkubationszeit von 1-6 Wochen bildet sich eine schmerzlose kleine Papel oder eine primäre Erosion, die rasch zu einem flachen Ulkus wird. Später schwellen die regionären Lymphknoten stark an und bilden große, später konfluierende, von entzündlicher Hautreaktion umgebene Lymphknotenabszesse (Bubo). Dies sind auch die ersten Erscheinungen, die den Patienten zum Arzt führen; das primäre Ulkus bleibt oft unbeachtet. Die Lymphknoten können innerhalb weniger Tage einschmelzen und nach außen durchbrechen. Diese Fisteln bestehen wochenlang, wenn keine Behandlung einsetzt. Durch Beteiligung immer neuer Lymphknoten entstehen derbe, plattenförmige Infiltrate. Durch Verlegung der zuführenden Lymphwege werden die abhängigen Partien chronisch ödematös und reagieren mit einer Lymphstauung (Elephantiasis, Esthiomène).

Die rektalen Infektionen durch LGV-Stämme bei MSM, aber auch bei Frauen gehen meist mit einer Proktosigmoiditis einher. Differentialdiagnostisch ist dann die Unterscheidung von einem Inflammatory bowel syndrome besonders wichtig. (169, 170)

Selten kommen extragenitale resp. extraanale Lokalisationen des LGV vor. So berichten Trebing (171) von einem 36-jährigen Mann, der einen Tumor der Lippe und zervikal Lymphadenopathien aufwies. Die Erreger konnten im Gewebe mittels PCR nachgewiesen werden. Auch Fälle von oropharyngealer Infektion mit LGV und zervikalen Lymphomen sind berichtet. (172-174) Ein Fall einer seronegativen Polyarthrititis mit LGV bei einem HIV-positiven Mann wurde von Kober (174) mitgeteilt.

Diagnostik: Die Diagnose gründet sich auf den mikrobiologischen Nachweis der Erreger durch den Nachweis der Chlamydien-DNA mit Hilfe von NAAT und anschließender Identifizierung der LGV-assoziierten Serovare, bzw. Genotypen L1-L3. Im Blut sind hohe Titer von Chlamydien-IgG und -IgA nachweisbar. Eine typische Histologie der Veränderungen gibt es nicht. (175)

Therapie: Die Behandlung führt zur Ausheilung der Infektion und beugt dem Fortschritt von Gewebeerstörungen vor. Eingeschmolzene Lymphknotenabszesse können eine chirurgische Entlastung notwendig machen. Es können Narben zurückbleiben.

Therapie der ersten Wahl: Doxycyclin 2x100 mg p.o. pro Tag für 21 Tage (176)

Therapie der zweiten Wahl: Azithromycin 1,5g p.o. Tag 1, 8, 15 oder Erythromycin 4x500 mg p.o. pro Tag für 21 Tage (177)

Nachsorge: Eine Beobachtung ist erforderlich, bis alle klinischen Zeichen verschwunden sind.

Behandlung der Sexualpartner: Die Sexualpartner der letzten 6 Monate sollen klinisch untersucht und auf urethrale, rektale, zervikale oder pharyngeale *C. trachomatis* getestet werden (mit NAAT) und ggf. antibiotisch behandelt werden. Ist eine Testung nicht möglich, sollte auch ohne Labornachweis eine Therapie erfolgen.

HIV Infektion: Behandlung wie oben angegeben, bei Heilungsstörungen längerfristige Therapie erforderlich.

Tabelle: Klinisches Bild von Lymphogranuloma Venereum (LGV)

KLINISCHES BILD	
Frühes LGV: Primäre Infektion	Nach 7 Tagen Inkubationszeit vier Typen von Läsionen: Papeln, erodierte Knoten, herpetiforme Erosionen, Urethritis und Proktitis. Primäre Läsionen fehlen oft oder bleiben unentdeckt; sie können spontan abheilen. DD.: Herpes genitalis, Lues I, Ulcus molle, Leishmaniose
Frühes LGV: Inguinales Stadium (sekundär)	Folgt den primären Läsionen nach mittlerer Inkubationszeit von 20 Tagen, Auftreten erst 5 Monate später möglich. Typisch ist eine gering schmerzhaftige inguinale Lymphknotenschwellung (Bubo) unilateral. Einschmelzung und Ruptur ist möglich, aber meist Ausheilung ohne Ruptur. In 20% Veränderung der femoralen Lymphknoten, durch das Leistenband von inguinalem Bubo getrennt (Groove Zeichen).
Frühes LGV: Anogenitorektales Stadium (sekundär)	Bei Männern: Folge von posterior urethralen oder rektalen Primärläsionen. Bei Frauen: Folge von posterior vaginalen, zervikalen oder rektalen Primärläsionen. Frühe Symptome sind Proktokolitis und lymphatische Proliferationen.
Spätes LGV	Persistierenden Schwellungen von Penis und Skrotum, der Vulva und chronischen Ulzerationen. Bei vorausgehender Proktokolitis chronische perianale Ulzerationen und rektale Strikturen möglich.

4.5.4 Okuläre Infektion

Das Trachom (griech.: trachys, rauh) ist eine chronisch verlaufende Konjunktivitis, die auch als „ägyptische Körnerkrankheit“ bekannt ist. Namensgebend sind die konjunktivalen Follikel (Granulome) im aktiven Stadium der Erkrankung. Die Übertragung erfolgt meist durch Schmierinfektionen, oft ist die erkrankte Mutter die Infektionsquelle. Fliegen sind wichtige Vektoren.(178)

Klinisch findet sich im Akutstadium eine follikuläre Konjunktivitis, die im Verlauf in eine vernarbende Konjunktivitis übergeht. Durch narbige Kontraktur der Lidinnenseiten drehen sich die Lidkanten nach innen (Entropium) und die Wimpern scheuern auf der Hornhaut (Trichiasis). Typische Komplikationen sind sekundäre Keratitiden mit Pannusbildung, limbalen Herbert-Gruben und Hornhautvernarbung/Leukom mit konsekutiver Visusminderung. Der Krankheitsverlauf korreliert mit der Zahl und Intensität der Krankheitsepisoden.

Die Einschlußkörperchenkonjunktivitis des Erwachsenen ist eine häufige Ursache einer chronischen einseitigen Konjunktivitis. Sie wird durch *C. trachomatis* Serotypen D-K verursacht. Primär befinden sich die Erreger im Urogenitaltrakt; allerdings kann die Infektion dort asymptomatisch verlaufen. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion und sexuellen Kontakt, auch in nicht gechlortem Wasser von Whirlpools oder Bädern. Sie wird daher auch als Schwimmbadkonjunktivitis bezeichnet.(178)

Anamnestisch berichten die Patienten über eine chronisch-verlaufende Konjunktivitis, die nur mäßig auf die verordneten topischen Antibiotika anspricht. Klinisch findet sich typischerweise eine follikuläre Konjunktivitis, die von einer Keratitis punctata superficialis begleitet sein kann. Selten kann es auch hier zu Vernarbungen der Bindehaut kommen.

Diagnostik: Die Diagnose Trachom (Serovare A-C) ist nach den Kriterien der WHO in Endemiegebieten klinisch zu stellen und erfordert bei klinisch voll ausgeprägtem Krankheitsbild keinen mikrobiologischen Nachweis von *C. trachomatis* bzw. spezifischer Antikörper.(179)

Da die Konjunktivitis im Anfangsstadium des Trachoms, sowie durch die Serovare D-K, relativ unspezifisch verlaufen kann, sollte bei Verdacht ein Erregernachweis erfolgen. Nach Tropfanästhesie wird von der tarsalen Bindehaut ein Abstrich mittels Bürstchen oder speziell angerauten Tupfern durchgeführt. Spezialtransportmedien stehen zur Verfügung. Am sensitivsten ist der Chlamydiennachweis mittels NAAT. Antigennachweise (Immunfluoreszenz, immunchromatografischer Schnelltest) sind weder ausreichend sensitiv noch ausreichend spezifisch.(180)

Therapie: Die okuläre *C. trachomatis*-Infektion muss mit einer systemischen Antibiose behandelt werden. Grund sind der biphasische Lebenszyklus des Erregers, die genitale Infektionsquelle sowie die Unterhaltung der okulären Infektion durch im Pharynx lokalisierte *C. trachomatis*.(178) Sulfonamide, Tetracycline, Fluoroquinolone, Rifamycine und Makrolide sind prinzipiell gegen *C. trachomatis* wirksam, erfordern jedoch zumeist eine mehrwöchige Therapie.(181). Als Mittel der ersten Wahl wird daher systemisches Azithromycin gegen okuläre *C. trachomatis*-Infektionen empfohlen. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der guten Gewebepenetration werden ausreichende Wirkspiegel mit einer einmaligen oralen Dosis von 1g erreicht.(182) So wird bei der Massentherapie bei Trachom verfahren. In endemischen Gebieten werden jährliche Azithromycingaben für insgesamt 3 Jahre verabreicht. Alternativ wird die Behandlung mit Doxycyclin (2x100 mg/Tag) empfohlen, wenn die tägliche Einnahme über eine Woche gesichert ist. Darüber hinaus ist beim Trachom die topische Azithromycingabe (2x/d für 3 Tage) möglich. Die Antibiotikatherapie bei Trachom reduziert zwar die Infektionsraten, nicht jedoch die Raten von

aktivem Trachom und Trachom-assoziiierter Bindehautvernarbung.(183) Hohe Re-Infektionsraten, persistierende Infektionen und schlechte hygienische Zustände sind wahrscheinlich dafür verantwortlich. Daher ist die Antibiotikatherapie auch nur ein Arm der sogenannten „SAFE“-Strategie (Surgery, antibiotics, face washing and improved hygiene, environmental improvements), um die Erblindung durch Trachom bis 2020 zu eliminieren.(184))

Bei guter Compliance im Rahmen einer Einschlußkörperchenkonjunktivitis ist die 3-tägige Gabe von je 500 mg Azithromycin zu empfehlen.(178) Eine zusätzliche lokale Antibiotikatherapie kann unterstützend verabreicht werden, ist aber nicht zwingend.(181) Jedoch ist die Mitbehandlung des Sexualpartners obligat, um Primärinfektionen des Partners zu verhindern und Reinfektionen des Infizierten zu vermeiden.(181) Bei chronischen Infektionen kann eine wiederholte Antibiotikakur notwendig werden.(181)

Therapie der ersten Wahl: Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig oder 0,5g/Tag über 3 Tage, Doxycyclin 2x100mg/Tag 7 Tage,

Therapie der zweiten Wahl (als alleinige Therapie nur für Trachom): Azithromycin topisch (2x pro Tag, 3 Tage)

4.5.5 Die Chlamydien-induzierte reaktive Arthritis

Die *Chlamydia trachomatis*-induzierte reaktive Arthritis (Ct-REA) entwickelt sich nach einer primär extraartikulären *C. trachomatis*-Infektion. Von der Eintrittspforte werden die Erreger in die Gelenke disseminiert, wo sie in aberranter Form persistieren und somit aus dem Gelenk nicht anzüchtbar sind. (181a) Eine antibiotische Therapie erfolgt bei nachgewiesenem *C. trachomatis* Infekt an der Eintrittspforte, die Arthritis wird primär symptomatisch behandelt (s.u.).

Die *Chlamydia trachomatis* induzierte reaktive Arthritis gehört zu den häufigsten reaktiven Arthritiden mit einer Inzidenz von ca. 4,6/100000. Die Prognose ist zumeist gut, bei über 70% kommt es zu einer spontanen Remission innerhalb eines Jahres.

Klinisch imponiert ca. 1 - 4 Wochen nach einer vorausgehenden zumeist urogenitalen *C. trachomatis* Infektion eine asymmetrische Oligoarthritis (2-4 entzündete Gelenke) mit Betonung der unteren Extremität. Typisch sind ein Befall der kleinen Zehengelenke und eine Daktylitis. Die auslösende urogenitale Infektion muss nicht symptomatisch sein.

Die Diagnostik stützt sich nach Ausschluss anderer Ursachen auf das typische klinische Gelenksbefallsmuster und den Nachweis des auslösenden Erregers. Hierzu gelten folgende Grundprinzipien: Eine positive *C. trachomatis* Serologie (IgA und IgG nachweisbar) plus eine anamnestisch 1-4 Wochen der Arthritis vorausgehende urogenitale Infektion (Dysurie, Ausfluss etc.) legt eine Ct-REA nahe, wohingegen die positive Serologie ohne Anamnese einer vorausgehenden Urogenitalinfektion nicht als Beweis einer Ct-REA gilt. Auch ein urogenitaler Nachweis von *C. trachomatis* wird bei typischer Arthritis als ausreichender Hinweis für die Diagnose einer Ct-REA gewertet. Als modernste Diagnostik mit hoher Posttestwahrscheinlichkeit gilt der zumeist PCR-gestützte Nachweis intraartikulärer *C. trachomatis*.

Antibiotika werden zur Behandlung der noch aktiven *C. trachomatis* Infektion der Eintrittspforte eingesetzt. Diverse Antibiotikatherapien der reaktiven Arthritis hatten keinen Effekt auf den Verlauf der Arthritis. Lediglich eine 6-monatige Kombinationstherapiestudie (RCT, Doxycyclin 200 mg täglich plus Rifampin 300mg/täglich oder Azithromycin 500 mg täglich für 5 Tage gefolgt von Azithromycin 500 mg zweimal pro Woche plus Rifampin 300mg/Tag, 27 Patienten Verum, 15 Patienten Placebo) bei PCR-positiver *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* induzierter Arthritis zeigte einen signifikanten Effekt auf die Arthritis. (181b) Aktuell werden Antibiotika zur Therapie der Ct-REA außerhalb von Studien jedoch nicht empfohlen.

Klinik: Oligoarthritis, mit Betonung der unteren Extremität, kleine Zehengelenke, Daktylitis nach vorausgehender oder noch aktiver extraartikulärer *C. trachomatis* Infektion.

Diagnostik: Der Nachweis von *C. trachomatis* sollte mittels NAAT im Urin oder in der Synovialflüssigkeit erfolgen. Positive Serologie (IgA und IgM) nur hinweisend bei Klinik einer der Arthritis vorausgehenden urogenitalen Infektion.

Therapie der urogenitalen Infektion: (s.o.)

Therapie der Arthritis bei *C. trachomatis* induzierter Arthritis:

Symptomatisch mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika, ggf. Glukokortikoide, bei chronifiziertem Verlauf Sulfasalazin. Antibiotika für die Ct-REA aktuell nur im Rahmen von Studien empfohlen.

4.5.6 *C. trachomatis* Infektionen bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch

Sexualisierte Gewalt ist potentiell mit dem Risiko sexuell übertragbarer Infektionen (STI) verbunden. Der Stellenwert einzelner STI ist abhängig von ihrer Häufigkeit, der Möglichkeit anderer, nicht-sexueller Übertragungswege und der Qualität der verfügbaren Testsysteme. Von größter Bedeutung für die Opfer sexueller Übergriffe sind HIV, *T. pallidum*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* und *T. vaginalis* Infektionen. Die Untersuchung der Opfer auf sexuell übertragbare Erreger verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele: den Nachweis einer Infektion als Therapieindikation und die Sicherung von Beweismitteln für gerichtliche Untersuchungen. Da oftmals keine auffälligen Befunde in der körperlichen Untersuchung festgestellt werden und viele STI keine Symptome verursachen, ist auch bei symptom-freien Opfern eine mikrobiologische Diagnostik anzustreben. (185) Die Fallbearbeitung bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch beinhaltet die Anamnese, die vollständige körperliche Untersuchung und die forensische Untersuchung/Laboruntersuchung, einschließlich der Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Infektionen (STI), und setzt die Kooperation verschiedener medizinischer Disziplinen voraus (Rechtsmedizin, Mikrobiologie, Gynäkologie, ggf. auch Dermatologie, Urologie und Pädiatrie). (186)

Die Berücksichtigung von *C. trachomatis* Infektionen in der Nachsorge und Betreuung bei sexuellem Missbrauch basiert auf der relativ hohen Prävalenz in der Bevölkerung und der überwiegend durch Sexualkontakte übertragenen Infektion (vaginal, anal, oral, oder durch gemeinsame Benutzung von Sexspielzeug). Im Rahmen der forensischen Ermittlungen müssen allerdings nicht-sexuelle Übertragungswege ausgeschlossen werden. Chlamydien können auch durch Schmierinfektion übertragen werden. Dieser Übertragungsweg liegt in erster Linie der Chlamydien-Konjunktivitis zugrunde, wobei die Erreger in der Regel aus dem Urogenitaltrakt stammen. Darüber hinaus ist die perinatale Transmission als nicht-sexueller Übertragungsweg zu berücksichtigen. Das Übertragungsrisiko bei Müttern mit urogenitaler Chlamydien Infektion beträgt ca. 50% (150). Bei Kindern mit konnataler Infektion sind Chlamydien in Abstrichproben der Konjunktiven und des Respirationstrakts und zum Teil auch in rektalen und vaginalen Abstrichproben nachweisbar (150) und die bakterielle DNA kann dort mehrere Jahre persistieren. Bei Missbrauchsopfern unter 3 Jahren muss daher eine konnatale Infektion ausgeschlossen werden. (187)

Diagnostische Vorgehensweise

Der Nachweis von *C. trachomatis* bei präpubertären Kindern ist hochverdächtig für sexuellen Kindes-Missbrauch. (188) Bei sexuell erfahrenen Erwachsenen oder Jugendlichen ist der Nachweis von *C. trachomatis* im Rahmen der Abklärung eines sexuellen Missbrauchs nur beweiskräftig, wenn gezeigt werden kann, dass die Infektion nicht vor dem Delikt akquiriert wurde. Als Bestandteil der Beweiskette sollte das für die STI-Diagnostik entnommene Untersuchungsmaterial sicher aufbewahrt werden. Im Fall eines positiven Tests sollte ein Vergleich der beim Opfer und der vermeintlichen

Indexperson identifizierten Chlamydien DNA-Sequenzen durchgeführt werden (z.B. durch Sequenzierung oder RFLP-Analyse, siehe 5.1.2.4). Bei negativem Ergebnis der Erstuntersuchung ist in jedem Fall eine Kontrolluntersuchung des Opfers in 1-2 Wochen anzustreben.

Um *C. trachomatis* Infektionen beim Opfer rechtzeitig zu erkennen und zu therapieren und um die gravierenden Konsequenzen falsch-positiver Ergebnisse zu minimieren sind Nachweisverfahren mit höchster Sensitivität und Spezifität erforderlich. (189) NAATs haben die höchste diagnostische Sensitivität für *C. trachomatis*, bei einer ebenfalls hohen Spezifität, die mit der Zellkultur vergleichbar ist. Dementsprechend sind auch bei Missbrauchsoffern *C. trachomatis* Infektionen durch NAATs mit höherer Sensitivität als durch die Kultur nachgewiesen worden. (190) (191) Im Rahmen der Untersuchungen zur Abklärung eines sexuellen Missbrauchs werden für die Diagnostik von *C. trachomatis* daher NAATs für die Analyse aller in Frage kommenden Proben empfohlen (zervikale, vulvo-vaginale, urethrale, anorektale, oropharyngeale Abstrichproben und Erststrahlurin).

Positive NAAT-Ergebnisse müssen mit einem zweiten Test bestätigt werden, da *C. trachomatis* Infektionen bei Opfern sexuellen Kindesmissbrauchs mit 0.5-3.5% nicht häufig sind (192) (187) und in Populationen mit niedriger Infektionsprävalenz der positive Vorhersagewert auch für Tests mit hoher Spezifität relativ niedrig ist. (193) (194) Als Bestätigungstest kann ein NAAT mit anderer Zielregion eingesetzt werden, der mit einer zweiten Probe derselben Lokalisation durchgeführt werden sollte.

Kommerzielle *C. trachomatis*-NAAT sind zwar für pharyngeale und anorektale Proben nicht zugelassen, waren in vergleichenden Analysen entsprechender Proben von Erwachsenen aber deutlich sensitiver als die Zellkultur (161) (162) und können nach geeigneter Qualitätssicherung für die Labordiagnostik eingesetzt werden. (195)

Bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch von Kindern sollten nur nicht-invasiv gewonnene klinische Materialien (Erststrahlurin, vulvo-vaginale, anorektale oder oropharyngeale Abstrichproben) untersucht werden. Aufgrund begrenzter Erfahrungen der NAAT Analyse extragenitaler Proben von Kindern kann bei anorektalen Proben die Zellkultur als zusätzliches diagnostisches Verfahren durchgeführt werden. Bei oropharyngealen Proben wird die Zellkultur nicht empfohlen, da eine Anzucht nur selten erfolgreich ist. Antigentests (EIAs und Schnelltests) sind aufgrund ihrer unzureichenden Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Abklärung von sexuellem Missbrauch generell nicht geeignet. (189)

Therapie

Bei sexuellem Missbrauch Jugendlicher und Erwachsener wird eine präsumtive Therapie empfohlen, die *C. trachomatis*, Gonokokken und Trichomonaden erfasst.

Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v.

plus

Azithromycin 1,5 g p.o.

plus

Metronidazol 2g oral

jeweils als Einmaldosis

Die Empfehlung der präsumtiven Therapie basiert darauf, dass die o.g. drei Erreger die häufigsten therapierbaren STI repräsentieren und die Opfer sexuellen Missbrauchs nur teilweise zu Nachfolgeuntersuchungen erscheinen. (196) Bei labordiagnostisch gesicherter *C. trachomatis* Infektion gelten die in Kapitel 6 angegebenen Therapieempfehlungen.

Bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch von Kindern wird aufgrund der niedrigen Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Gonokokken, Chlamydien und Trichomonaden (197) (187) (192) eine präsuntive Therapie nicht generell empfohlen. In bestimmten Situationen (große Besorgnis der Eltern, keine Laboruntersuchung möglich, hohes Infektionsrisiko, z.B. bei Indexpersonen mit bekannter STI) sollte aber eine antibiotische Prophylaxe in Betracht gezogen bzw. angeboten werden:

Kinder < 45 kg Körpergewicht (KG)

Ceftriaxon 20-50 mg/kg KG (max. 125 mg) i.v./i.m. einmalig

plus

Erythromycin 30-50 mg/kg KG, verteilt auf 4 Einzeldosen p.o. (einmalig)

oder Azithromycin 10mg/kg KG p.o. über 3 Tage

plus

Metronidazol 50-75 mg/kg KG einmalig (max. 2 g)

Kinder > 45 kg KG

Ceftriaxon 0.5-1.0 g i.v./i.m. einmalig

plus

Azithromycin 1 g p.o. einmalig

plus

Metronidazol 2 g oral, einmalig

Bei labordiagnostisch gesicherter *C. trachomatis* Infektion wird bei Kindern folgende Therapie empfohlen:

Kinder < 45 kg KG

Erythromycin 10 mg/kg KG, 4x tgl. p.o. über 14 Tage ^{*1}

Kinder > 8 Jahre oder > 45 kg KG

Azithromycin 1g p.o. einmalig

oder

Doxycyclin 100 mg 2 x tgl. p.o. über 7 Tage

oder

Erythromycin 500 mg 4 x tgl. p.o. über 7 Tage

oder

Erythromycin 500 mg 2 x tgl. p.o. über 14 Tage

^{*1}: Bei Erythromycin Therapie von Neugeborenen < 2 Wochen besteht das Risiko der hypertrophen Pylorusstenose (122)

5. Labordiagnostik

Zahlreiche diagnostische Verfahren stehen für den Nachweis von *C. trachomatis* Infektionen zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität und Einsatzmöglichkeiten unterscheiden. Diese beinhalten neben direkten Verfahren, die auf der Kultur der Erreger oder dem Nachweis struktureller Bestandteile (Antigene, DNA, RNA) basieren, auch indirekte Verfahren, mit denen Antikörper gegen *C. trachomatis* nachgewiesen werden können. Darüber hinaus können *C. trachomatis* Infektionen zytologisch und histologisch diagnostiziert werden.

5.1 Direkte Nachweisverfahren

Die Diagnose lokaler epithelialer *C. trachomatis* Infektionen erfolgt üblicherweise durch direkten Erregernachweis durch Anzucht der Bakterien in der Zellkultur, Antigentests (EIA, DFA, Schnelltests), DNA- oder RNA-Hybridisierungstests (Gensonden) und die heutzutage überwiegend eingesetzten Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT). Letztere gelten als Methode der Wahl und haben die Kultur als Gold-Standard in der Chlamydien-Diagnostik abgelöst.

5.1.1 Kultur

C. trachomatis kann in verschiedenen Zell-Linien angezüchtet werden (Mc Coy, HeLa 229 oder Buffalo Green Monkey Kidney). Am besten geeignet sind Abstrichmaterialien (Zervix, Urethra, Anus/Rektum oder Konjunktiven), wobei die Entnahme und der Transport des Untersuchungsmaterials die Verwendung von Spezialtupfern und Transportmedien erfordern. Die Anzucht aus Urin ist ebenfalls möglich, gelingt aber nur in einem kleineren Teil positiver Proben und ist daher zum Ausschluss einer Infektion nicht geeignet.(198) *C. trachomatis* infizierte Zellen bilden intrazytoplasmatische Einschlüsse, die 2-3 Tage nach Infektion durch Giemsa- oder Jod-Färbung sichtbar gemacht werden können. Durch die Verwendung Fluoreszenz-markierter Antikörper gegen LPS oder MOMP wird eine deutliche höhere Sensitivität und Spezifität erreicht.(199)

Aufgrund der sehr hohen Spezifität galt die Anzucht von *C. trachomatis* in der Gewebekultur lange Zeit als der Gold-Standard in der Chlamydien-Diagnostik. Die Abhängigkeit von vitalen Erregern limitiert jedoch die Nachweisrate, die selbst in Laboren mit ausgewiesener Expertise bestenfalls bei 60-80% liegt.(200) Die Anzucht wird zudem durch inadäquate Materialgewinnung und Transport, Zell-toxische Substanzen im Untersuchungsmaterial oder in den Abstrichtupfern und Überwucherung der Zellkultur durch die Begleitflora beeinträchtigt. Weitere Nachteile der Kultur sind der hohe Zeit- und Arbeitsaufwand und die relativ lange Dauer von 2-3 Tagen bis zur Mitteilung der Ergebnisse. Beschleunigen lässt sich die Kultur auf etwa 24 Stunden durch Verwendung von Zellen, die auf Deckgläschen kultiviert wurden (shell vial culture).

5.1.2 Molekularer Erregernachweis

Die Nukleinsäuren von *C. trachomatis* (DNA oder RNA) können durch Nukleinsäure-Hybridisierung oder Amplifikationstests (NAAT) nachgewiesen werden. Einige Hybridisierungstests sind ebenfalls mit einem Amplifikationssystem ausgestattet, wobei aber im Gegensatz zu den NAAT nicht die Ziel DNA sondern das Hybridisierungssignal amplifiziert wird. Kommerzielle Tests, wie PACE 2 (Gen-Probe) oder HCII (Digene/Qiagen) haben wie die NAATs eine hohe Spezifität, sind diesen aber in der diagnostischen Sensitivität unterlegen und werden daher heute nur noch selten eingesetzt.

5.1.2.1 Hybridisierungstests

Der PACE-2 Hybridisierungstest verwendet eine Chemilumineszenz-markierte DNA Sonde, die mit der *C. trachomatis*-spezifischen Sequenz der 16S rRNA hybridisiert.(201) Die analytische und klinische Sensitivität des Gensonden Tests ist höher als die der Antigen EIAs. Im Vergleich zur Kultur liegt die Sensitivität für zervikale Abstriche bei etwa 80%.(202-204)

Der *C. trachomatis* Hybrid Capture Test (HC-II, Digene/Qiagen) ist ein Signalamplifikationstest, der auf der Hybridisierung von RNA Sonden an spezifische DNA-Sequenzen des 16S rRNA-Gens und des kryptischen Plasmids basiert. In einer Multicenter Studie wurde für die Untersuchung zervikaler Abstriche eine Sensitivität von 97,7% und Spezifität von 98,2% im Vergleich zur Kultur beschrieben.(205) Die relativ hohe Sensitivität konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden.(206) Nach Abklärung diskrepanter Ergebnisse mittels PCR ergab sich eine im Vergleich zur Kultur höhere Sensitivität für den HC-II Test.

Lange Zeit galt die Zellkultur als Goldstandard in der *C. trachomatis* Diagnostik und wurde aufgrund der hohen Spezifität als Referenzmethode in der Evaluierung neuer Tests verwendet. Die Sensitivität der Kultur ist, wie oben beschrieben, jedoch begrenzt. Infolgedessen wird die Sensitivität von Tests die weniger empfindlich sind als die Kultur überbewertet (d.h. die tatsächliche Sensitivität ist niedriger) während für Tests mit höherer Sensitivität als die Kultur die Spezifität unterbewertet wird (d.h. die tatsächliche Spezifität ist höher). Die Zellkultur stellt somit keine geeignete Referenzmethode dar. Als Referenz wird heute ein erweiterter Standard (Kultur-positiv oder mindestens zwei weitere Kultur-unabhängige Tests positiv) oder der „infizierte Patient“ verwendet (eine Probe positiv in mindestens 2 Tests oder ein Test positiv in mindestens 2 Proben desselben Patienten).(207)

5.1.2.2 Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT)

NAATs haben die höchste Sensitivität zum Nachweis von *C. trachomatis* Infektionen bei einer Spezifität, die nahezu der Kultur entspricht und sollten deshalb vorrangig in der *C. trachomatis* Diagnostik eingesetzt werden. Die meisten *C. trachomatis* NAATs basieren auf der Polymerase Kettenreaktion (PCR), darüber hinaus ist in einzelnen Assays auch das Prinzip der “strand displacement amplification” (SDA) oder “transcription-mediated amplification” (TMA) realisiert. Die gegenwärtig verwendeten NAATs sind in der Regel real-time Verfahren, bei denen die Ergebnisse aufgrund der Detektion der Amplifikationsprodukte während der Amplifikation schneller vorliegen. Kommerzielle NAATs erfassen alle *C. trachomatis* Genotypen (Serovare), enthalten meistens eine Inhibitionskontrolle und sind vielfach als Kombinationstests verfügbar, die gleichzeitig *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* nachweisen können. Einige Hersteller bieten voll-automatisierte Systeme an, die die Nukleinsäure Extraktion, Amplifikation, Detektion und Auswertung beinhalten und auf denen die entsprechenden NAATs für Hochdurchsatz Analysen eingesetzt werden können. Da auch *C. trachomatis*-Stämme Rekombinationen ihrer Nukleinsäuren realisieren(208) sollte bei der Auswahl eines Testsystems darauf geachtet werden, dass nicht nur eine Zielsequenz im Chromosom oder im kryptischen Plasmid genutzt wird, sondern möglichst Zielsequenzen aus verschiedenen Regionen der Nukleinsäuren amplifiziert und nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist eine regelmäßige Überprüfung der genutzten Verfahren mit aktuellen Stämmen im Rahmen der internen und externen Qualitätskontrolle dringend zu empfehlen.

Als erster kommerzieller NAAT für *C. trachomatis* wurde 1998 Cobas Amplicor CT (Roche) zugelassen. Der Test basiert auf der Amplifikation einer hoch-konservierten 207 Basen-Sequenz des kryptischen Plasmids. Eine Modifikation des Tests ermöglicht als Duplex PCR die gleichzeitige Untersuchung auf *Neisseria gonorrhoeae* (Cobas Amplicor CT/NG). Mit diesem Test ist *C. trachomatis* in endozervikalen Abstrichproben mit einer im Vergleich zur Kultur höheren Sensitivität nachweisbar.(209) In einer Multicenter Studie wurde für Cobas Amplicor CT/NG eine Sensitivität von

89,7% und 89,2% für Zervixabstriche und Urin weiblicher Patienten, bzw. 88,6% und 90,3% für Urethralabstriche und Urin von Männern bei einer jeweils hohen Spezifität von 98,4-99,4% beschrieben.(210) Nachdem Stämme mit einer Deletion im Plasmid (Schwedische Variante von *C. trachomatis*, Serovar E / nvCt) nicht erkannt und viele Proben falsch negativ getestet wurden, werden jetzt andere Zielgene verwendet.

Neben PCR werden mit SDA und TMA auch zwei isothermale Amplifikationsverfahren in kommerziellen NAATs verwendet. Der Nachweis von *C. trachomatis* mit ProbeTec ET (Becton Dickinson) basiert auf der Amplifikation einer Region des kryptischen Plasmids mittels SDA. Wie beim Cobas Amplicor existiert ein Duplex Assay, mit dem gleichzeitig auch *N. gonorrhoeae* detektiert werden kann. Die Methode wurde in einer Multi-Center-Studie mit der Kultur, DFA und einem inzwischen nicht mehr verfügbaren NAAT, der auf der Ligase-Ketten-Reaktion beruht, verglichen. Die Sensitivität für den Nachweis in Urinproben von Männern war mit 93,1% höher als mit Cobas Amplicor. Bei Frauen war die Nachweisrate in Zervixabstrichen mit 92,8% ähnlich, während sie in Urinproben nur 80,5% betrug.(211) Dem APTIMA Combo 2 Test (AC2) von Gen-Probe/Hologic liegt die Methodik der TMA zugrunde. Der Test basiert auf der Amplifikation von 23S-RNA Sequenzen von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae*, die jeweils in hoher Kopienzahl vorliegen. Der Test wurde ebenfalls in einer Multi-Center-Studie untersucht.(212) Die Sensitivität für den Nachweis von *C. trachomatis* war in Urin- und Zervixabstrichen von Frauen mit 94,7% und 94,2%, sowie in Urin- und Urethralabstrichen von Männern mit 97,0, und 95,2% ähnlich hoch. Im Vergleich zu den Studien mit Cobas Amplicor und ProbeTec ET ist die Nachweisrate mit AC2 höher, insbesondere in Urinproben. Die hohe klinische Sensitivität und Spezifität des Tests ist auch in anderen Studien bestätigt worden.(213, 214) Ein neuerer Amplifikationstest ermöglicht die Untersuchung einzelner Proben auf *C. trachomatis* und Gonokokken in weniger als 90 Minuten. Der Test basiert auf einer real-time PCR in einem geschlossenen System, in dem nach Applikation der Probe in eine Kartusche alle Schritte (Probenextraktion, Amplifikation und Detektion) automatisiert ablaufen.(215) Dieser PCR-basierte Schnelltest unterscheidet sich von Antigen-basierten Schnelltests (siehe 5.1.3.) in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und ist den Standard NAATs hinsichtlich Sensitivität und Spezifität nicht unterlegen.(216)

Beim direkten Vergleich verschiedener NAATs in klinischen Studien findet sich meistens eine hohe Übereinstimmung der Testergebnisse.(217-220) In der Analyse von 496 Abstrich- und Urinproben mit verschiedenen NAATs wurden konkordant positive Ergebnisse in 93,7-100% und konkordant negative Ergebnisse in 98,2-100% gefunden.(217) Diskrepante Ergebnisse im Rahmen der Untersuchungen mit mehreren NAATs können aus verschiedenen Gründen auftreten: unterschiedliche analytische Sensitivität der NAATs, Variabilität der Zielregion und mit dem Untersuchungsmaterial assoziierte Faktoren (Erregerkonzentration, DNA-Extraktion und Eliminierung von Inhibitoren).

Analytische Sensitivität: Verfahren, deren Zielregion in mehreren Kopien pro Zelle vorliegt (16S-rRNA oder kryptisches Plasmid) haben in der Regel eine höhere analytische Sensitivität als solche, die auf sog. „single copy targets“ basieren. Die Nachweisgrenzen kommerzieller *C. trachomatis* NAATs liegen bei 6-15 Elementarkörperchen (EK)/ml bzw. 0.025 bis 2 Inclusion-forming units (IFU)/ml. Diese Angaben sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da nicht jedes EK eine IFU verursacht. In einem direkten Vergleich von Cobas Amplicor und APTIMA AC2 wurden Nachweisgrenzen von 0.5 EK/Test bzw. 0.008 EK/Test ermittelt, die auf eine deutlich höhere analytische Sensitivität des AC2 Test für *C. trachomatis* hinweisen, die in Proben mit niedriger Erregerkonzentration relevant sein kann und die vermutlich für die in einigen klinischen Studien beschriebene höhere Nachweisrate des AC2 verantwortlich ist.(207)

Veränderung/Deletion der Zielregion: Im Jahr 2006 wurde in Schweden eine *C. trachomatis* Variante (nvCT) mit einer 377b-Deletion im kryptischen Plasmid entdeckt, die die Zielregion einiger kommerzieller NAATs betraf und von diesen Tests daher nicht erfasst wurde.(221) Inzwischen sind diese Tests modifiziert worden, indem eine andere oder eine zusätzliche Sequenz als Zielregion verwendet wird, die auch den Nachweis der schwedischen Variante sicherstellt.(222) In mehreren

aktuellen kommerziellen NAATs werden zwei unterschiedliche Zielregionen (meistens Plasmid- und genomische DNA) amplifiziert. Diese „dual target assays“ haben eine höhere Sicherheit hinsichtlich der Detektion möglicher neuer Varianten und Plasmid-freier Varianten, die vereinzelt beschrieben worden sind.(223-225) Darüber hinaus ist *C. trachomatis* in der Lage, Genabschnitte im Chromosom zu rekombinieren, wenn Wirtszellen gleichzeitig mit unterschiedlichen Serovaren von *C. trachomatis* infiziert sind. Solche Mehrfachinfektionen werden gelegentlich bei Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern sowie MSM gefunden. Eine Rekombination zwischen einem Stamm des Serovars L2 und einem Stamm des Serovars D wurde kürzlich als besonders virulente Variante eines LGV-Stammes beschrieben.(12)

Extraktionsverfahren: Von großer Bedeutung für die Sensitivität der NAATs ist die Effizienz der Nukleinsäure-Isolierung, die sowohl die Ausbeute Erreger-spezifischer DNA/RNA und die Eliminierung inhibitorischer Substanzen betrifft. Als NAAT-Inhibitoren kommen u.a. Hämoglobin, β -HCG, Harnstoff-Kristalle und Nitrite in Betracht.(226) Durch die Verwendung beschichteter „magnetic beads“ können Nukleinsäuren mit höherer Ausbeute und in besserer Qualität extrahiert werden und die diagnostische Sensitivität erhöht werden.(207) Der APTIMA Test (Hologic) verwendet Magnetkugeln mit target capture Sonden für die Isolierung Erreger-spezifischer RNAs. Inhibierte Proben treten beim APTIMA Test seltener auf als bei Amplicor und ProbeTec ET. Sie wurden in nur 0,3% der Urinproben, 1,3% der Vaginalabstriche und 1,7% der Zervikalabstriche beobachtet.(207) Im Gegensatz zum APTIMA Test werden Proben mit Inhibitoren in den anderen NAATs aber durch entsprechende Inhibitionskontrollen erkannt. Die aktuellen Versionen der CT/NG-NAATs von Roche, BD und auch anderen Herstellern enthalten ebenfalls bead-basierte Extraktionssysteme mit verbesserter DNA-Extraktion. Diese Systeme sind automatisierbar und werden in Hochdurchsatzsystemen, wie Cobas 4800 (Roche), m2000 (Abbott), Tigris DTS/Panther (Hologic) und ProbeTec CTQ Viper XTR (BD) eingesetzt. Mit diesen Systemen sind *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* mit vergleichbarer Sensitivität (96-100%) und Spezifität (99,5-100%) in Urinproben nachweisbar.(227)

Sollte für den Fall eines Chlamydiennachweises eine Typisierung der *C. trachomatis*-DNA angestrebt werden, ist dafür ein Aliquot des Originalmaterials am besten geeignet. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, entsprechende Probenaliquots bis zur Befundauswertung mit dem Einsender aufzubewahren. DNA-Extrakte verschiedener kommerzieller Verfahren sind für eine molekularbiologische Typisierung oft nicht geeignet. Demgegenüber haben sich Chelex-Extrakte von Originalproben als stabil und für die molekularbiologische Typisierung von *C. trachomatis*-DNA im Rahmen forensischer Fragestellungen als geeignet erwiesen.

5.1.2.3 Untersuchungsmaterial

NAAT-Analysen können praktisch in allen klinischen Materialien durchgeführt werden; neben Abstrichproben (urethral, zervikal, vaginal, anorektal, konjunktival) auch in Urin, Sperma, Synovialflüssigkeit oder Gewebe. Kommerzielle NAATs sind für Urin, Urethral- und Zervikalabstriche, und vielfach auch für Vaginalabstriche zugelassen. Bei Urinproben ist es wichtig die erste Portion (ca. 10-20 ml Erststrahlurin) zu verwenden, da die Konzentration der Bakterien mit zunehmender Urinmenge stark abnimmt.(228) Die Untersuchung von Morgenurin ist nicht erforderlich und auch der Zeitabstand nach dem letzten Wasserlassen scheint keinen großen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit zu haben, sollte aber sicherheitshalber mindestens eine Stunde betragen.(229-231) Die Analyse nicht-invasiv gewonnener Materialien hat vor allem im Rahmen von Screening-Untersuchungen bei asymptomatischen Personen große Bedeutung. Bei Männern sind *C. trachomatis* durch NAATs in Erststrahlurin und urethralen Abstrichproben mit ähnlicher Sensitivität nachweisbar.(211, 232) Erststrahlurin gilt somit als Material der ersten Wahl für urogenitale Infektionen bei Männern. Dagegen findet sich bei Frauen in zervikalen und vaginalen Abstrichproben eine höhere *C. trachomatis*-Konzentration als im Urin.(87) Bei urogenitalen Infektionen der Frau sind

Urinproben den Abstrichproben daher nicht überlegen. Vaginale Abstrichproben haben zudem den Vorteil, dass sie selbst entnommen werden können und nicht unbedingt einen Arztbesuch erfordern. In einer Untersuchung parallel gewonnener Abstriche (vaginal und zervikal) und Urinproben asymptomatischer Frauen war die Nachweisrate mittels NAAT bei selbst-entnommenen Vaginalabstrichen am höchsten.(233) Untersuchungen bei Patienten mit *Mycoplasma genitalium* Infektionen haben gezeigt, dass die Sensitivität durch die Kombination von Zervikal- und Vaginalabstrich noch gesteigert werden kann.(234) Die Abstrichprobe sollte deshalb zuerst zervikal, dann vaginal und am Ende im Vestibulum mit demselben Tupfer entnommen werden. Für den sicheren Nachweis / Ausschluss einer Chlamydiensalpingitis sind wegen der häufig kompletten Aszension des Erregers neben zervikalen (und urethralen) Proben laparoskopisch gewonnene Tubenabstriche unerlässlich.(235)

Die Untersuchung gepoolter Urinproben, wie sie das Screening in Deutschland vorsieht, ist aus verschiedenen Gründen nicht empfehlenswert: 1. Die Untersuchung von Pools aus 4 Proben verursacht einen Sensitivitätsverlust von ca. 10%;(236) 2. Pooling geht mit einem erhöhten Risiko für Übertragungsfehler, Probenverwechslung und Kontaminationen einher, das mit den Qualitätsstandards der mikrobiologischen Diagnostik nicht vereinbar ist;(237) 3. Kommerzielle NAATs sind nicht für die Untersuchung gepoolter Proben zugelassen, 4. Die neueste Generation kommerzieller *C. trachomatis* NAATs sind vollautomatisierte Systeme, die für den hohen Durchsatz einer großen Anzahl von Einzelproben entwickelt wurden.

Zur Abklärung einer *C. trachomatis*-assoziierten Konjunktivitis, anorektaler oder pharyngealer Infektionen, inkl. LGV ist die Untersuchung entsprechender Abstrich- oder Gewebeproben notwendig. Kommerzielle NAATs haben für diese Materialien zwar keine Zulassung, mehrere Studien zeigen aber eine im Vergleich zur Kultur deutlich höhere Sensitivität der NAATs in rektalen und pharyngealen Abstrichproben.(161, 162) In der Diagnostik okulärer *C. trachomatis* Infektionen (Konjunktivitis, Trachom) sind NAATs der Zellkultur und Antigentests ebenfalls überlegen(180, 238, 239) und sollten vorrangig für den Nachweis von *C. trachomatis* in okulären Materialien eingesetzt werden.(240) Die NAAT Analyse von Synovialflüssigkeit ist für die diagnostischen Abklärung einer reaktiven Chlamydien Arthritis geeignet.

5.1.2.4. Typisierung

Die Bestätigung eines LGV erfordert neben dem Nachweis von *C. trachomatis* in urogenitalen, anorektalen oder pharyngealen Proben die Identifizierung des Genotyps (Serovar) L1, L2 oder L3, z.B. durch Genotyp-spezifische PCRs, pmpH-basierte PCRs, mit denen LGV und non-LGV Stämme differenziert werden, oder durch Sequenzanalyse des *OmpA* Gens.(241-243)

Bei gemischten Infektionen mit verschiedenen Serovaren, die gelegentlich bei Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern vorkommen, gestaltet sich die Typisierung mittels Sequenzierung der einzelnen Stämme kompliziert, da die MOMP-PCR gleich große Amplifikate mit unterschiedlicher Sequenz erzeugt, die sich bei der Sequenzierung nicht voneinander unterscheiden lassen. Diese Amplifikate lassen sich aber mit Hilfe von Restriktionsenzymen (Restriction fragment length polymorphism, RFLP) in verschieden große Abschnitte zerlegen, die eine Zuordnung zu spezifischen Referenzproben zulassen. Als Restriktionsenzyme werden nacheinander *AluI* und *HpaII* verwendet. Die Methode erfordert Referenzstämme zum Vergleich und wird von Konsiliarlabor für Chlamydien angeboten.

5.1.3 Antigentests

Der Einsatz von Antigentests in der *C. trachomatis* Diagnostik war in den 1980er und 1990er Jahren vor der Entwicklung kommerzieller NAATs weit verbreitet. Diese Tests sind in ihrer diagnostischen

Genauigkeit den NAATs jedoch deutlich unterlegen und sollten für den Nachweis von *C. trachomatis* Infektionen heute nicht mehr eingesetzt werden.

Antigentests beinhalten klassische Enzym-Immunoassays (EIA) und verschiedene point-of-care (POC) Methoden wie Direct Fluorescent Antibody Test (DFA), Optical Immunoassay (OIA) und immunchromatographische Schnelltest. EIAs zum Nachweis von *C. trachomatis* Antigen beruhen ausnahmslos auf der Verwendung monoklonaler oder polyklonaler Antikörper gegen LPS, das im Vergleich zum MOMP besser löslich ist und auch in größerer Konzentration vorliegt. Aufgrund von Kreuzreaktionen mit dem LPS Gram-negativer Bakterien können falsch-positive Ergebnisse auftreten. Durch die Verwendung blockierender monoklonaler Antikörper zur Verifizierung positiver Ergebnisse kann die Spezifität der Tests erhöht werden.(244) Die Sensitivität der kommerziellen Antigen EIAs ist niedriger als die der Zellkultur.(202) Durch die Einführung eines Signal Amplifikationssystem (IDEIA-PCE, Dako) oder der Chemilumineszenz-basierten Detektion (ACCESS-Test, Sanofi) konnte die analytische Sensitivität der EIAs erhöht werden. In klinischen Studien haben diese Tests aber weiterhin eine niedrigere Sensitivität als NAATs.(245, 246) Für die Analyse sind urethrale und zervikale Abstrichproben am besten geeignet. Einige EIAs sind auch für Urinproben evaluiert worden, die Empfindlichkeit ist aber generell niedrig und liegt meist unter 80% im Vergleich zur Kultur.(202)

Andere, ebenfalls auf Antigen-Nachweis basierende Tests können als POC Test an Ort und Stelle durchgeführt werden Diese Tests basieren auf dem mikroskopischen Nachweis in Abstrichproben unter Verwendung Fluoreszenz-markierter Antikörper (DFA), optischer Interferenz (OIA), oder dem Prinzip der Immunchromatographie und liefern in der Regel bereits innerhalb von 15 bis 30 Minuten Ergebnisse. Die einfache Handhabung ohne hohen apparativen Aufwand ermöglicht den Einsatz unabhängig von einem zentralen Labor. Infolge der unmittelbar vorliegenden Ergebnisse können therapeutische Maßnahmen sofort ohne Wiedervorstellung des Patienten initiiert werden. Dem gegenüber steht allerdings eine vielfach unzureichende Sensitivität und Spezifität.(247-249)

Einige Schnelltests besitzen eine CE-Kennzeichnung, die aber nur auf die Herstellung nach vorgegebenen Qualitätsrichtlinien (EG-Richtlinie 98/79/EC für In-vitro-Diagnostika) hinweist und keine Rückschlüsse auf die Testqualität und -funktionalität zulässt. So wurde für einen CE-markierten Schnelltests in mehreren Studien eine Sensitivität von nur 12-25% bei einer Spezifität von 80-92% ermittelt.(248, 250) Eine bessere Leistungsfähigkeit wurde für einen Schnelltest beschrieben, der von Diagnostics for the Real World (DRW) und der Universität Cambridge mit der Unterstützung von Wellcome Trust entwickelt wurde. In einer systematischen Evaluation von *C. trachomatis* Schnelltests des britischen Health Technology Assessment (HTA) Programms schnitt dieser Test von allen Schnelltest am besten ab mit einer Sensitivität 77% und 80% für Urin bzw. Vaginalabstriche und einer Spezifität von jeweils 99%.(249) In einer unabhängig vom Hersteller durchgeführten klinischen Evaluierungsstudie erwies sich der Test jedoch als weniger leistungsstark, mit einer Sensitivität und Spezifität von 41% und 89% in Urinproben von Männern, bzw. 74% und 96% in Vaginalabstrichen von Frauen.(251) Antigen-basierte Schnelltests sind den NAATs generell deutlich unterlegen und sollten daher weder im Screening asymptomatischer Personen noch bei klinischen Verdachtsfällen für die *C. trachomatis* Diagnostik eingesetzt werden. Im Internet wird eine Vielzahl von Schnelltesten zum Nachweis von *C. trachomatis* auf der Basis von Antigennachweisen angeboten, deren Sensitivität und Spezifität, soweit überhaupt durch seriöse Studien belegt, so schlecht sind, dass sie weder für eine Selbsttestung, noch für Testungen im Rahmen klinischer Diagnosestellung empfohlen werden können.

5.1.4 Bestätigungstest

In Populationen mit niedriger Chlamydien-Prävalenz haben positive Ergebnisse auch bei Verwendung von Tests mit hoher Spezifität einen niedrigen Prädiktivwert. Mit dem Ziel unnötige antibiotische Behandlungen und psychosoziale Folgen zu minimieren wurde vom CDC 2002 und vom HPA 2004 empfohlen positive NAAT-Ergebnisse durch eine zweite Untersuchung zu bestätigen, z.B. durch

Untersuchung derselben oder einer neuen Probe mit demselben oder einem anderen NAAT. Bei niedriger Erregerkonzentration muss ein nicht bestätigtes positives Ergebnis aber nicht unbedingt falsch-positiv sein sondern kann auch ein falsch-negatives Resultat des Bestätigungstests darstellen, insbesondere wenn der erste Test eine höhere analytische Sensitivität hat als der Bestätigungstest.(252) Bei sehr niedriger Erregerkonzentration kann aufgrund der stochastischen Verteilung in einzelnen Aliquots eine nicht ausreichende Erregermenge vorliegen (bei einer Konzentration von 10 EK/ml wird nicht in jedem 100µl Aliquot ein EK vorliegen). Generell wird die Bestätigung positiver NAAT-Ergebnisse nicht empfohlen; eine Ausnahme stellen Untersuchungen im Rahmen gerichtsmedizinischer Analysen bei sexuellem Missbrauch dar.

5.1.5 Therapiekontrolle

Die antibiotische Therapie der akuten Infektion mit Azithromycin oder Doxycyclin hat eine sehr hohe Heilungsrate.(253) Trotzdem erscheint eine Therapiekontrolle im Regelfall ratsam. Ein Therapieversagen kann auf persistierende Erreger (aberrante Dauerformen) Non-Compliance oder die Re-Infektion durch unbehandelte Partner zurückzuführen sein. Unter bestimmten Umständen wie Infektion in der Schwangerschaft, non-Compliance oder weiterbestehender Symptomatik wird die Therapiekontrolle grundsätzlich empfohlen. Sie sollte als NAAT frühestens 8 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt werden, um nicht residuale DNA abgetöteter Erreger nachzuweisen. Der optimale Zeitpunkt für die Therapieverlaufskontrolle mittels NAAT ist nicht klar, zumal es im Intervall zu einer erneuten Infektion kommen kann. Während in einer Studie 2 Wochen nach Doxycyclin-Therapie keine *C. trachomatis* DNA in Endozervikalabstrichen mehr nachgewiesen werden konnte, waren in einer anderen Studie 25% der Endozervikalabstriche 3 Wochen nach Therapieende weiterhin PCR-positiv.(254, 255) Die Differenzen sind vermutlich auf die unterschiedliche Sensitivität der in den beiden Studien verwendeten in house PCR-Tests zurückzuführen.

5.2 Serologie

Serologische Verfahren sind zur Diagnose bei akuten Infektionen des unteren Genitaltrakts ungeeignet, da die Antikörper-Antwort erst nach Wochen bis Monaten nachweisbar wird, zum Teil nur schwach ausgeprägt ist und Kreuzreaktionen mit anderen Chlamydien aufweisen kann. Der Antikörpernachweis ist zum Nachweis unkomplizierter anogenitaler *C. trachomatis*-Infektion, zur Feststellung der Lokalisation der Infektion und als Screening-Test für *C. trachomatis* nicht geeignet und sollte für diese Fragestellungen nicht verwendet werden.

Dagegen verursachen invasive/aszendierende Infektionen meistens eine nachweisbare systemische Immunantwort. In diesen Fällen haben die Erreger das Epithel durchquert und sind in Abstrichproben oftmals nicht mehr nachweisbar. Die Untersuchung von Blut auf *C. trachomatis* Antikörper findet daher im Rahmen der diagnostischen Abklärung chronisch-invasiver Infektionen und postinfektiöser Komplikationen (PID, LGV, reaktive Arthritis) Verwendung. Mehrere Umstände begrenzen aber die Aussagekraft des Nachweises von Antikörpern gegen *Chlamydia trachomatis*:

1. Viele serologische Testverfahren verwenden ganze Elementarkörperchen, chlamydiale Lipopolysaccharide oder MOMP als Antigen. Damit ist eine Unterscheidung der Antikörperspezifität für *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* oder andere Chlamydien oft nicht möglich.
2. Patienten mit einer durch NAAT nachgewiesenen Infektion müssen nicht Antikörper positiv sein, da die Antikörperantwort erst nach bis zu 8 Wochen messbar wird. Andererseits können positive Antikörperreaktionen auch aus einer früheren Infektion stammen.
3. Hersteller neuer serologischer Testverfahren ziehen in der Regel Seren zur Evaluierung heran, die mittels anderer, bereits etablierter serologischer Verfahren als reaktiv oder nicht reaktiv definiert wurden. Dabei wird vergessen, dass der Nachweis von Antikörpern gegen

Chlamydia trachomatis der **Diagnose einer bestehenden Infektion** dienen soll und nicht allein dem Nachweis von Antikörpern. Also dürften nur Seren von Patienten für die Evaluierung neuer serologischer Testverfahren herangezogen werden, bei denen mittels anderer Methoden, z.B. NAATs, die Infektion gesichert wurde.

4. Die häufig fachferne Interpretation von Ergebnissen serologischer Testverfahren führt beim Nachweis von Antikörpern gegen *C. trachomatis* zur Diagnose: "bestehende oder persistente Infektion". Dies veranlasst vielfach die Behandlung eines Antikörpertiters mit wiederholten Antibiotika-Kuren, in der Hoffnung, dass die "bestehende oder persistente Infektion" verschwindet und der Antikörpertiter absinkt, was dann nachfolgende Kontrollen beweisen sollen, aber nicht können.

Der Mikroimmunfluoreszenztest (MIFT) galt lange Zeit als Referenzmethode der Chlamydien-Antikörperbestimmung. Als Antigenquelle dienen Formalin-fixierte Elementarkörperchen. Der Nachweis gebundener Antikörper erfolgt mit Fluoreszenz-markierten Zweit-Antikörpern. Nachteilig ist die mangelnde Standardisierung sowohl der Antigenherstellung, wie auch des subjektiven Ablesens der Fluoreszenzsignale und der relativ hohe Zeit- und Arbeitsaufwand. Die Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR) war Standardmethode in der LGV-Serologie, ist aber ebenso nicht standardisierbar, sehr zeit- und arbeitsintensiv und zudem relativ unempfindlich. Aus diesen Gründen ist die Komplementbindungsreaktion für keinen Einsatzbereich mehr akkreditierbar. In der Routine Diagnostik sind MIFT und KBR inzwischen weitgehend durch Enzym-Immuno-Assays (EIA) ersetzt worden, mit denen aufgrund der Automatisierbarkeit ein höherer Durchsatz möglich ist.(256) Als Antigene werden Peptide, LPS oder rekombinante Antigene verwendet. LPS-basierte EIAs haben eine höhere Sensitivität als Momp-EIAs oder der MIFT.(257) LPS-Antikörper sind möglicherweise auch früher nachweisbar, da LPS ein T Zell-unabhängiges Antigen darstellt. Andererseits ist aufgrund der großen Ähnlichkeit der LPS-Moleküle keine Differenzierung zwischen verschiedenen *C. trachomatis* Spezies möglich.

Weitere immunogene *C. trachomatis* Proteine sind durch 2D-Gelelektrophorese und der Entschlüsselung der *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* Genome identifiziert worden.(258, 259) Diese beinhalten neben verschiedenen Membran-assoziierten Proteinen (Pmps, Omps) auch zytoplasmatische Proteine, wie TARP, CPAF oder pgp3, das eine besonders hohe Spezifität für *C. trachomatis* hat.(260) Die Verwendung solcher Spezies-spezifischen Proteine in Immunoblots oder Line-Assays erlaubt eine bessere Differenzierung *C. trachomatis*-, *C. pneumoniae*- und *C. psittaci*-spezifischer Immunreaktionen. Unter Verwendung eines Proteom-Arrays, in dem 908 der 918 offenen Leserahmen des *C. trachomatis* Genoms als GST-Fusionsproteine exprimiert werden, konnten durch den Vergleich der Antikörperprofile in Seren von Patienten mit tubarer Sterilität, normaler Fertilität und akuter Chlamydien Infektion Antigene charakterisiert werden, die präferentiell mit den Seren der verschiedenen Patientenkollektive reagierten.(261, 262) Durch solche Genom-weiten Analysen ist eine weitere Verbesserung der Chlamydien Serologie zu erwarten und möglicherweise auch die Identifizierung von Personen mit persistierender Infektion und einem Risiko für Komplikationen

5.3 Histologie/Zytologie

Chlamydien im zytologischen Abstrich

C. trachomatis befallen Drüsenepithelien, Urothelien sowie unreife Metaplasiezellen und Bindegewebszellen LGV zudem auch Monozyten.

Der zytologische Abstrich muss zur Diagnostik guterhaltenes Zellmaterial aus Endozervix und oder Urethra enthalten, was nicht immer gegeben ist.

Lichtmikroskopisch sind *C. trachomatis* noch nachweisbar und zwar als charakteristische intrazytoplasmatische Einschlüsse. Mit der Papanicolaou Färbung stellen sich Einschlusskörperchen als feine intrazelluläre Einschlüsse mit einem zyanophilen Mittelpunkt dar.

Zum Nachweis einer *C. trachomatis*-Infektion eignet sich der zytologische Abstrich wegen 30% falsch positiver und falsch negativer Befunde nicht. Wenn man jedoch bei der zytologischen Diagnostik chlamydienverdächtige Areale erkennt, sollte man darauf im Befund hinweisen, damit eine weitere spezifische Abklärung erfolgen kann.

5.4 Zusammenfassung der Empfehlungen zur Diagnostik von *C. trachomatis* Infektionen

1. Der direkte Erregernachweis sollte mit NAATs erfolgen. Die Chlamydien-Kultur wird aufgrund der niedrigeren Sensitivität nicht empfohlen. Hybridisierungstests und Antigentests einschließlich POC-Tests sind aufgrund der niedrigeren Sensitivität und Spezifität nicht geeignet.
2. Alle kommerziellen NAATs sind geeignet. Keine Amplifikationstechnik und kein Anbieter können hervorgehoben werden. Das NAAT Verfahren sollte abhängig von Labor-spezifischen Faktoren ausgewählt werden (Automation, Probenvolumen, Kosten). Vielmehr wird empfohlen das verwendete System entsprechend der Mikrobiologischen Standards(237) durchzuführen und regelmäßig mit aktuellen Stämmen im Rahmen der internen und externen Qualitätssicherung zu überprüfen.
3. Bei urogenitalen Infektionen sind bei Männern Erststrahlurin und bei Frauen Abstriche (am besten kombinierte Zervikal-, Vaginal- und Vestibulumabstriche) für NAATs am besten geeignet.
4. Bei anorektalen oder pharyngealen Infektionen sowie bei Konjunktivitis sollten auch rektale, pharyngeale bzw. konjunktivale Abstrichproben mittels NAAT untersucht werden, auch wenn diese Untersuchungsmaterialien in den Testbeschreibungen nicht ausdrücklich erwähnt werden.
5. Die Untersuchung gepoolter Urin- oder Abstrichproben wird nicht empfohlen
6. Die Bestätigung positiver NAAT-Ergebnisse durch einen zweiten Test wird nur für Untersuchungen im Rahmen gerichtsmedizinischer Fragestellungen (sexueller Missbrauch) empfohlen.
7. Eine Therapiekontrolle erscheint zwar auch im Regelfall ratsam, ist aber nur unter bestimmten Bedingungen grundsätzlich empfohlen (z.B. Schwangerschaft, V. auf Therapieversagen oder Non-Compliance) Sie sollte frühestens 8 Wochen nach Beendigung der Therapie mit einem NAAT durchgeführt werden.
8. Serologische Verfahren zur Bestimmung von Antikörpern gegen *C. trachomatis* sind nur bei chronisch-invasiven Infektionen sinnvoll. Zur Diagnose einer akuten Infektion durch *C. trachomatis* trägt die Serologie nicht bei. Zur Abklärung von Genitalgeschwüren kann die Antikörperbestimmung gegen *C. trachomatis* beitragen, da bei invasiven Infektionen durch L-Serovare bereits in diesem Stadium der Infektion hohe Antikörperspiegel im IgG beobachtet werden können.

6. Therapie

Bislang existieren keine klaren Hinweise auf eine stabile homotypische Antibiotikaresistenz bei Chlamydien als Ursache für ein Therapieversagen.(263) In den meisten Fällen beruht der ausbleibende Behandlungserfolg auf Reinfektionen, schlechter Compliance oder dem Nachweis von DNA abgestorbener Bakterien bei zu früh durchgeführter Therapieverlaufskontrolle. In einzelnen Fällen könnte auch die suboptimale Dauer und Dosierung der Therapie dafür verantwortlich sein.(101)

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass neben den Elementarkörperchen (EK) und Retikularkörperchen (RK) aberrante RKs vorkommen, die eine persistierende Form lebender, aber teilungs-inaktiver und nicht infektiöser Chlamydien darstellen, die im Rahmen der Chlamydien Stress-Response gebildet werden.(264) Neben Nährstoffmangel und immunologischen Faktoren können diese persistierenden aberranten Formen auch durch Zellwand-aktive Antibiotika induziert werden. Die Induktion der Persistenz von *C. trachomatis* durch verschiedene Penicilline ist sowohl in der Zellkultur als auch im Tiermodell gezeigt worden. (265, 266) Diese aberranten Retikularkörperchen haben einen eingeschränkten Stoffwechsel, der auch Zielstrukturen der Antibiotikatherapie betrifft. Deshalb erscheinen diese Bakterien phänotypisch Antibiotika-resistent. Vermutlich ist dies ein häufiger Grund für ein Therapieversagen, insbesondere bei persistenten Infektionen. Aufgrund der potentiellen Induktion persistierender Infektionen sind Beta Laktam Antibiotika in den folgenden Therapieempfehlungen weitgehend ausgespart worden. Eine Ausnahme ist die Empfehlung von Ceftriaxon, bzw. Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam in der empirischen Therapie bei PID, aufgrund weiterer differentialdiagnostisch zu berücksichtigender Erreger, wie Gonokokken und Erreger der bakteriellen Vaginose. Die Messung der Antibiotikaresistenz bei Chlamydien ist schwierig und in der Routinediagnostik nicht etabliert. Dazu ist die Isolierung der Erreger in der Zellkultur erforderlich und die anschließende Kultivierung in Medien mit unterschiedlichen Antibiotika-Konzentrationen. Diese Untersuchungen sind nur in wenigen spezialisierten Laboren möglich und erfolgen nicht nach einer standardisierten Methode. Die Ergebnisse der Resistenztestung werden von zahlreichen Faktoren, wie der verwendeten Zelllinie und der Infektionsdosis der Chlamydien beeinflusst und können daher erheblich variieren. Insbesondere die unterschiedliche Antibiotikaaufnahme und das unterschiedliche Wachstumsverhaltens der Chlamydien in den verwendeten Zellkulturen erschweren die Interpretation der in vitro Resistenzdaten.(263)

Im Gegensatz zu verschiedenen internationalen Leitlinien wird für die einmalige orale Gabe von Azithromycin auch eine Dosierung von 1.5 g empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf dem schlechteren Ansprechen der 1 g Einzeldosis im Vergleich zu Doxycyclin (2x100mg/Tag, 7 Tage) (102) und der in Deutschland verfügbaren Packungsgröße von 1.5 g. Zudem wird in der Leitlinie der Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten (109) ebenfalls eine Azithromycin-Dosierung von 1.5 g in der Kombination mit Ceftriaxon (1 g) empfohlen, die darauf abzielt, zusätzlich vorliegende Chlamydien mit zu erfassen.

Therapietabelle (s. folgende Seiten)

Behandlungsanlass	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl	Diagnostik	Kommentar
Asymptomatische Infektionen (Männer und Frauen)	Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7d	*Azithromycin 1,5g p.o. einmalig	NAAT in Erststrahlurin oder zerviko-vaginalem Abstrich	Hinweis: Nachweisrate ist bei Frauen in Abstrichproben höher als in Erststrahlurin
Männer Urethritis	Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7d	*Azithromycin 1,5g p.o. einmalig	NAAT in Erststrahlurin oder Urethralabstrich	- Sexualpartner_innen, mindestens der letzten 6 Monate, sind in das Management einzubeziehen
Prostatitis, Vesikulitis, Epididymitis und MAGI	Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7d (bei Epididymitis und MAGI 14 Tage)	Ofloxacin 200 mg 2x tgl. p.o. für 14 Tage		
C. trachomatis bei nicht schwangeren Frauen 1) akute Zervizitis und Urethritis 2) Kalkulierte Therapie bei PID (leichte Form) PID (schwere Form)	Doxycyclin 100 mg 2x tgl. p.o. 7d Ceftriaxon i.m. 1 g einmalig gefolgt von Doxycyclin 100 mg 2x tgl. ggf. plus Metronidazol 400 mg 2x tgl. über 14 Tage Ceftriaxon i.m. 2 g/Tag i.v. plus Metronidazol 2x500 mg/Tag (i.v. oder p.o.) Therapie-dauer abhängig vom klinischen Verlauf (7-14 Tage) plus Doxycyclin 2x100mg/Tag (p.o.)	*Azithromycin 1g oder 1,5g p.o. einmalig Moxifloxacin 400 mg tgl. über 14 Tage <i>oder</i> Amoxicillin/Clavulansäure 2-3 x 875mg / 125mg/Tag p.o. plus Doxycyclin 100 mg 2x tgl. ggf. plus Metronidazol 400 mg 2x tgl. über 14 Tage Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g alle 8h i.v. Therapiedauer abhängig vom klinischen Verlauf (7-14 Tage) plus Doxycyclin 2x100mg/Tag (p.o.)	NAAT in zerviko-vaginalem Abstrich	- Partneruntersuchung/ Therapie ist obligat - ggf. Kontrollabstrich frühestens 8 Wo. nach Beginn der antibiotischen Therapie Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/ Tazobactam sind für Gonokokken ungeeignet. Gonokokken Infektion sind bei aufsteigenden Infektionen aber schwer auszuschließen, da der Direktnachweis der Erreger in diesen Fällen nicht sicher gelingt
Genitale Infektionen in der Schwangerschaft und Stillzeit	*Azithromycin 1,0 g oder 1,5 g p.o. einmalig	**Erythromycin 4x500 mg tgl p.o. 7d oder **Erythromycin 2x500 mg tgl p.o. 14d	NAAT in zerviko-vaginalem Abstrich	- Behandlungsbeginn möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung - Partneruntersuchung/ Therapie ist obligat - Therapieerfolgskontrolle (NAAT) -8 Wochen nach Behandlungsbeginn
Infektion bei Neugeborenen	Erythromycin (als Ethylsuccinat in einer Dosierung von 40-50, als Estolat von 30-40 mg/kg oral pro Tag) für 14 Tage	Azithromycin (10mg/kg KG einmalig oder 1x tgl. 3d)	NAAT in Abstrichmaterial (konjunktival oder nasopharyngeal) oder Trachealaspirat	

Chlamydien Proktitis (non LGV)	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. 7d Bei gleichzeitigem Vorliegen einer analen Gonorrhoe: Ceftriaxon 1g i.v./i.m in Kombination mit Azithromycin 1x 1,5 g p.o. einmalig	Azithromycin 1,5g p.o. einmalig oder Erythromycin 500 mg 4xtgl. p.o. 14d	Bestätigung mittels NAAT Bei positivem NAAT-Nachweis weiterführende Typisierung, die mind. LGV und non LGV Stämme differenziert (wg. unterschiedlicher Therapiedauer)	Azithromycin ist Doxycyclin unterlegen und sollte nur in bestimmten Fällen eingesetzt werden (z.B. bei non Compliance)
Chlamydien Pharyngitis	Doxycycline 100 mg 2xtgl. p.o. 7d Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Gonorrhoe: Ceftriaxon 1g i.m in Kombination mit Azithromycin 1,5g p.o. einmalig	Azithromycin 1,5g p.o. einmalig oder Erythromycin 500 mg 4xtgl. p.o. 14d	Bestätigung mittels NAAT	
Lymphogranuloma venereum (LGV)	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. 21d	Azithromycin 1,5g p.o. Tag 1, 8, 15 oder Erythromycin 500 mg 4xtgl. p.o. 21d	Nachweis der Chlamydien-DNA durch NAAT und anschließende Identifizierung der LGV-assoziierten Serovare, bzw. Genotypen L1-L3. Im Blut sind hohe Titer von Chlamydien-IgG und -IgA nachweisbar	
Okuläre Infektion Trachom Einschlußkörperkonjunktivitis des Erwachsenen	Azithromycin 1,5g p.o. einmalig Azithromycin 1,5g p.o. einmalig <i>oder</i> Doxycycline 100 mg 2xtgl. p.o. 7d <i>oder</i> Azythromycin 500 mg/Tag p.o 3d	topische Azithromycingabe (2x tgl. 3d)	NAAT in Abstrich von tarsaler Bindehaut; Entnahme mittels Bürstchen oder speziell angerauten Tupfern nach Tropfanästhesie	Diagnose Trachom (Serovare A-C) in Endemiegebieten klinisch stellen, erfordert bei klinisch voll ausgeprägtem Krankheitsbild keinen mikrobiologischen Nachweis von <i>C. trachomatis</i> bzw. spezifischer Antikörper
Urethritis bei C. trachomatis induzierter Arthritis	Symptomatisch mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika, ggf. Glukokortikoide, bei chronifiziertem Verlauf Sulfasalazin. Antibiotika für die Ct-REA aktuell nur im Rahmen von Studien empfohlen		NAAT im Urin oder in der Synovialflüssigkeit; Positive Serologie (IgA und IgM) nur hinweisend bei Klinik einer der Arthritis vorausgehenden urogenitalen Infektion	

* Bei Co-Infektion mit *M. genitalium* besser Azithromycin p.o. über 5 Tage (Tag 1: 500 mg; Tage 2–5: 250 mg)

** Cave: Kontraindikation Erythromycinstolat in der Schwangerschaft wegen Hepatotoxizität

7. Prävention

7.1 Primäre Prävention

Im bundesweiten vom Bundesministerium für Gesundheit und dem G-BA geförderten Laborsentinel waren von September 2010 bis Ende August 2013 3.9% von insgesamt 2.498.590 Untersuchungen auf *C. trachomatis* positiv.(36) *C. trachomatis* Infektionen waren zahlenmäßig und prozentual die am weitesten verbreitete sexuell übertragbare Infektion (STI) durch Bakterien in Deutschland.(35, 267) Die weite Verbreitung korreliert aber nicht mit dem Bewusstsein in der Bevölkerung für diesen Erreger(268) und damit auch nicht mit der Inanspruchnahme des Chlamydien-Screenings für junge Frauen bis 25 Jahren.(36)

Die Aufklärung zu *C. trachomatis* und zum Angebot eines jährlichen Screenings für junge Frauen bis 25 Jahre muss in unterschiedlichen Zielgruppen (Jugendliche, Öffentlichkeit, Gesundheitswesen) mit unterschiedlichen Mitteln intensiver kommuniziert werden.

7.1.1 Jugendliche und junge Erwachsene

Die verfügbaren Daten zur Prävalenz von *C. trachomatis* in Deutschland bestätigen, dass die *C. trachomatis*-Infektion eine Erkrankung des Jugendalters ist.(268) Jugend ist per se aus den unterschiedlichsten Gründen ein Risiko für sexuell übertragbare Infektionen.(269)

Viele Jugendliche nehmen früh sexuelle Beziehungen auf,(270) von der Existenz anderer sexuell übertragbarer Infektionen als AIDS ist Jugendlichen in der Regel wenig bekannt.(268, 271) Die Angaben zum Kondomgebrauch bei Jugendlichen variieren: Beim 1. Mal benutzt zwar ein hoher Prozentsatz der Jugendlichen Kondome, aber in dem Maße, wie die Mädchen Antikonzipation mit der Pille betreiben, haben die Jungen auf den Kondomgebrauch wieder verzichtet.(268) Obwohl 90% der Jugendlichen wussten, dass man sich mit Kondomen gut vor STI schützen kann, benutzten nur 50% beim Sex Kondome.(272) In einer aktuellen Studie der BZgA gaben 31% der Befragten mit mehreren Sexualpartnern im Jahr an, „gelegentlich“ oder „nie“ Kondome zu benutzen.(271)

Damit aber sexuelle Gesundheit nicht schon auf der Wissensebene scheitert, müssen die Anstrengungen zur Prävention von *C. trachomatis*-Infektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen intensiviert werden.

7.1.2 Öffentlichkeit

Da nur diejenigen Männer und Frauen sich durch Kondomgebrauch schützen oder um ein Screening auf *C. trachomatis* nachsuchen werden, die sich der Existenz dieser Infektion bewusst sind, bedarf es der Intensivierung der Aufklärung der Bevölkerung generell. Öffentliche Kampagnen zur Sexuellen Gesundheit und zur Motivation zum Kondomgebrauch sollten *C. trachomatis* prioritär in ihren Themenkatalog mit aufnehmen, dies nicht zuletzt im Interesse der generativen Gesundheit angesichts der momentanen demografischen Entwicklung in Deutschland. Die aktuelle AIDS-Kampagne „machs mit“ der BZgA beginnt deshalb die Thematisierung auch anderer STI als HIV zu integrieren.

7.1.3 Gesundheitswesen

Auch im Bereich der Professionellen im Gesundheitswesen (Ärzte, Öffentlicher Gesundheitsdienst, Krankenschwestern, Hebammen, Beratungsstellen, Gesundheitserzieher) mangelt es derzeit vielerorts noch am konkreten Bewusstsein dafür, wie weit verbreitet mittlerweile Infektionen mit *C. trachomatis* sind.(267) Dabei variieren die Erwartungen und Bedürfnisse des jeweiligen Auditoriums in der Aufklärung und Beratung zu *C. trachomatis* je nach Alter, Geschlecht, sozialer Herkunft,

intellektueller Erreichbarkeit, sexueller Orientierung und ethnischer Herkunft und wollen im Interesse des Aufklärungserfolges berücksichtigt sein.(273)

7.1.4 Intensivierung der primären Prävention

Jugendliche sind über Broschüren oder Beratungsangebote mit Komm-Struktur (Beratungsstellen) nur in Einzelfällen zu erreichen. Die zugehende Prävention und personalkommunikative Angebote über Lehrer und externe Fachkompetenz sind zu präferieren, hier bietet sich der Setting-Ansatz Schule an.

Dass sich über Aufklärung zu *Chlamydia trachomatis* prinzipiell ein erheblicher und anhaltender Wissenszugewinn erreichen lässt, konnte nachgewiesen werden.(273) Darüber hinaus sollte im Rahmen der kontrazeptiven Beratung insbesondere zur hormonellen Kontrazeption immer die Notwendigkeit der zusätzlichen Kondombenutzung thematisiert werden, um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass Jugendliche sich mit der Pille in falscher Sicherheit wiegen.

Auch sollte die Aufklärung über *C. trachomatis* in Deutschland über öffentliche Aufklärungskampagnen (BZgA) und Medien (Jugendmedien, TV) intensiviert werden. Eine zweite Tranche der „Machs mit“-Kampagne der BZgA stellt sich dieser Anforderung an die Prävention von *C. trachomatis*.

7.2 Sekundäre Prävention

Bemühungen um Sekundärprävention zielen auf das Erkennen und Behandeln von sowohl bereits entstandener Erkrankung, wie auch auf das Verhindern von Reinfektionen.(274)

Für alle Menschen in Situationen mit erhöhtem Risiko für sexuell übertragbare Infektionen wurden von der Deutschen STI-Gesellschaft kürzlich entsprechende Empfehlungen erarbeitet.(275)

Sekundärprävention beinhaltet:

- wie bei Primärprävention: weiterhin die entwicklungsbegleitende, aufsuchende Beratung junger Menschen z.B. in Schulen und Betrieben
- nicht stigmatisierende Beratung zu Risikokonstellationen
- Empfehlung für die Verwendung von Kondomen bei der Verhütung
- Screening und eventuelle Therapiekontrolle
- Medikamentöse Behandlung von infizierten Menschen und deren Sexualpartnern

7.2.1 Schwangere

In der Schwangerschaft ist die sekundäre Prävention im Zusammenhang mit Chlamydien durch die im Rahmen der Schwangerenvorsorge etablierten Maßnahmen fest implementiert (Beratung und obligatorisches Screening zu Beginn einer Gravidität). Siehe hierzu auch Kap. 4.3, 4.4.4 und 7.2.4.

7.2.2 Jugendliche und junge Erwachsene

Jugendliches Alter stellt einen der stärksten Prädiktoren für eine sexuell übertragbare Infektion dar. Das persönliche Risikobewusstsein ist in dieser Altersgruppe oft gering ausgeprägt. Daten aus einer Longitudinalstudie in den USA(276) zeigen, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur 14% aller untersuchten Jugendlichen und nur ein Drittel der Infizierten eine Risikokonstellation für sich wahrgenommen hatten.

7.2.3 Gesundheitswesen

Bei jedem Patient/innenkontakt in der gynäkologischen, urologischen, dermatologischen und/oder STI-Sprechstunde sollte systematisch zu noch nicht stattgefundenem Screening nachgefragt und ggf. eine Empfehlung ausgesprochen werden.(277) Eine Beratung zur Kontrazeption sollte immer die Empfehlung zur Anwendung von Kondomen, am besten in Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva, beinhalten.

7.2.4 Screening

Schwangere: Das routinemäßige Chlamydien-Screening in der Schwangerschaft wurde mit Wirkung vom 1.5.1995 erstmals in den Mutterschaftsrichtlinien verankert. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) vom September 2007 sieht dafür die Untersuchung von Erststrahlurin mittels NAAT vor.(278) Bei Erststrahlurin handelt es sich nicht zwangsläufig um Morgenurin: Gemeint ist vielmehr die jeweils erste Harnportion einer Miktion. Der Abstand zur vorhergehenden Blasenentleerung sollte mindestens eine Stunde betragen. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebots kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, in dem Proben von bis zu 5 Patientinnen gemeinsam getestet werden können. Wie in Kapitel 5.1.2.3 beschrieben wird aufgrund des Verlusts an diagnostischer Sicherheit von der Untersuchung gepoolter Urinproben abgeraten

Das Screening ist den Richtlinien zufolge Bestandteil der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung.

Im Zeitraum 2008-2013 wurde im Rahmen des Chlamydien Screenings in der Schwangerschaft ein Positiven-Anteil von 2,5% ermittelt. Der Positivenanteil bei Frauen im Alter von 30 Jahren und älter, die mit Anlass „Screening in der Schwangerschaft“ getestet wurden, lag unter 1%.(36)

Screening ≤ 25 Jahre: Seit 2008 soll auch nicht-schwangeren Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr einmal jährlich ein Chlamydien-Screening angeboten werden. Diese Bestimmung findet sich in der „Richtlinie des GBA zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch“ Die Untersuchung erfolgt nach oben beschriebenen Modalitäten des Screenings in der Schwangerschaft (NAAT Analyse von Urinproben). Die Richtlinie sieht zur Förderung der Akzeptanz des Screenings auch die Weitergabe eines Informationsblattes an die Patientinnen durch die Ärztin bzw. den Arzt vor. Im Gegensatz zum Screening der bis zu 25-jährigen weist die in der Richtlinie ebenfalls vorgesehene obligatorische Chlamydiendiagnostik vor jedem Schwangerschaftsabbruch keine Altersbegrenzung auf.(279) Das jährliche Screening wird nur von insgesamt 11% der Frauen <25 Jahre wahrgenommen. Der Anteil positiver Tests lag bei 5% und war am höchsten in der Altersgruppe 15-19 Jahre und der 20-24 Jährigen mit 6,8% bzw. 6%.(36)

Männer: Das Screening von Männern ist im GBA-Beschluss nicht vorgesehen, wird aber für sexuell aktive Männer im Alter von 18-25 Jahren ebenso durch die NAAT Untersuchung einer Erststrahlurinprobe einmal pro Jahr empfohlen. Insbesondere sexuell aktive MSM sollten regelmäßig auf urogenitale, anorektale und pharyngeale *C. trachomatis* Infektionen untersucht werden (wenigstens einmal pro Jahr). Im Rahmen dieser Untersuchungen sollten auch andere STI berücksichtigt werden (HIV, Syphilis, HBV, HCV).

Evidenz: Das Risiko für eine PID erscheint mit insgesamt 10-15% nach einem Jahr geringe, als oft angenommen. Es gibt deutliche Hinweise auf eine Reduktion von PID durch Teilnahme am Screening. Jedoch gibt es bislang keine starke Evidenz bezüglich Beeinflussung der Prävalenz. Auch ist die hierfür notwendige Teilnahmerate am jährlichen Screening bislang unbekannt.

Zur Erkennung von Re-Infektion, Neu-Infektion oder Behandlungsversagen ist das Screening wichtig.(280)

Ko-Infektionen: Bei positivem Befund und entsprechender Anamnese und Risikoverhalten/-konstellation (Jugendliche, MSM, Sexarbeiter/innen, Menschen aus Ländern mit hoher STI-Prävalenz, häufige Partnerwechsel), sollte eine Untersuchung auch auf andere Infektionen angeboten werden, wie zumindest Hepatitis B, Gonorrhoe, Syphilis, HPV und HIV. Bei persistierenden oder häufiger rekurrenden *C. trachomatis*-Infektionen sollte auch eine *M. genitalium* Infektion abgeklärt werden, da hier Resistenzen nach Behandlung mit Azithromycin beobachtet wurden.(281)

Umgekehrt empfiehlt sich u.a. für Personen mit häufigen Risikokontakten, insbesondere für Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM), anlässlich einer GO-Untersuchung oder eines HIV-Tests ein Screening auf *C. trachomatis* und andere STI mindestens im Urin.

Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für HIV-Infektion bei vorbestehender CT-Infektion wird beschrieben.(124)

Erweiterung: Die Verbesserung der Abdeckung des Screenings für Frauen unter 25 Jahren und die evtl. Erweiterung auf bis zu 27 Jahren sollte forciert werden.

Negative Folgen eines Screenings: Derzeit sind keine nachhaltigen Nebenwirkungen durch ein Screening verbürgt. Allerdings müssen die potentielle Unannehmlichkeit der Untersuchung und der Probeentnahme, ggf. die psychische Belastung und Stigmatisierung durch eine sexuell übertragbare Erkrankung sowie die potentielle sexuelle Zurückhaltung und Belastung des Partners in der Aufklärung über das Screening berücksichtigt werden.(282)

7.2.5 Prävention von Reinfektion

Reinfektionen sind häufig. Ein systematischer Review(283) zeigt eine Reinfektionsrate bei erwachsenen Frauen in den USA von knapp 14% innerhalb eines guten Jahres nach Stellung der Erstdiagnose, mit Trend zu deutlich höheren Raten bei den Jüngeren.

Bei positivem Screening und damit notwendiger antibiotischer Behandlung sollte der Sexualpartner in das Management einbezogen werden. Eine Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten wird aufgrund der hohen Prävalenz beim Partner grundsätzlich empfohlen.(284)

Das Bewusstsein für *C. trachomatis*-Infektionen und deren mögliche Folgen sollte in den Zielgruppen verstärkt werden. Hierzu sind breit angelegte Informationskampagnen in der Bevölkerung durch die BZgA und durch Aufklärung in Schulen und Betrieben notwendig.(36, 285)

8. Interessenkonflikt

Interessenkonflikt:

Die korrespondierenden Autorinnen versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht.