



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen

Abschlussbericht
des Unterausschusses
„Familienplanung“ des
Gemeinsamen
Bundesausschusses

30. Januar 2008

© Unterausschuss Familienplanung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Kontaktadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	5
2.	Abkürzungen.....	9
3.	Methodik des Bewertungsverfahrens.....	10
4.	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	13
4.1.	Kurzzusammenfassung des Berichtes der Themengruppe zur Nutzenbewertung.....	13
5.	Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors	17
5.1.	Infektionshäufigkeit in Deutschland	17
5.2.	Testmethode/Pooling	18
5.3.	Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs).....	18
5.3.1.	Literaturgewinnung und –bewertung zum Pooling	19
5.3.2.	Fazit der Literaturbewertung zum Pooling	19
5.3.3.	Kostenaspekte eines Pooling im deutschen Versorgungskontext.....	20
5.3.4.	Vergleichende Kostenmodellierungen einer Pooling-Strategie	21
5.3.5.	Literatur zum Pooling	22
5.3.6.	Synopse der Literatur zu einem Pooling von Proben zur Testung auf Chlamydia trachomatis-Infektionen.....	24
5.4.	Abschließende Empfehlung zur Testmethode	37
5.5.	Überprüfung der Wirtschaftlichkeit.....	37
6.	Gesetzlich vorgegebene Rechte zur Abgabe von Stellungnahmen	38
6.1.	Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V.....	39
6.2.	Stellungnahme der anhöpfungspflichtigen Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V.....	39
7.	Abwägung.....	40
8.	Beschlussfassung des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V und Inkrafttreten....	42
9.	Verlauf der Beratungen.....	43
10.	Anhang	44
10.1.	Kriterien für die Beurteilung von Screening-Programmen des „National Screening Committee“ Großbritanniens (und Übersetzung)	44
10.2.	Beratungsantrag und Begründung zum Chlamydien-Screening	48
10.3.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger.....	55
10.4.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt.....	56
10.5.	Fragenkatalog vom 11. Mai 2004	57
10.6.	Liste der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas.....	59
10.7.	Beschluss des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V zu den	60
10.8.	Tragende Gründe	66
10.9.	Nichtbeanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit.....	71

10.10.	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	72
10.11.	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	76
10.12.	Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Chlamydien-Screenings.....	81

1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für etwa 70 Millionen Versicherte. Der G-BA legt fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden. Rechtsgrundlage für die Arbeit des G-BA ist das fünfte Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V).

Die Überprüfung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit eines Screenings auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen gemäß § 135 Abs. 1 und § 25 SGB V beruht auf einem Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 3. Dezember 2003. Das Beratungsthema wurde am 29. Mai 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Beratung zur Nutzenbewertung und medizinischen Notwendigkeit erfolgte ab April 2004 in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses (UA) Familienplanung und ab 1. Januar 2006 in einer sektorenübergreifenden Themengruppe (TG) des G-BA bis Mai 2006. Laut § 15 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hat die nach § 14 Abs. 2 VerfO für die Bewertung einer Methode zuständige TG aufgrund eigener Recherchen den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit zu überprüfen und über das Ergebnis einen Bericht zu erstellen. Dieser Bericht wurde in der TG am 5. Mai 2006 vorgelegt (siehe Anhang, Pkt. 10.12) und konsentiert.

Die eingegangenen Stellungnahmen, vorliegenden HTA-Berichte und andere Informationssynthesen einschließlich Leitlinien sowie die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den sachverständigen Stellungnehmenden benannt und durch Eigenrecherche identifiziert, wurden detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung in den Bundesausschussgremien bewertet.

Beratungsergebnisse (hier entnommen aus dem Bericht der TG)

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen eines Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Der Nutzen eines Screenings ist für nicht schwangere Frauen in einem Hochrisikokollektiv¹ mit hoher Evidenz (Evidenz 1b lt. VerfO §18(2)) belegt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie aus den USA (Scholes, Stergachis et al.1996) belegt in diesem Kollektiv eine über 50%ige Reduktion von Pelvic Inflammatory Disease-Fällen (PID) in der gescreenten Gruppe nach Ablauf eines Jahres.

¹ Hochrisikokollektiv in der Studie: Anhand eines Fragebogens wurden Kriterien wie Alter unter 25 Jahren, Afroamerikanische Ethnie, Nulligravidität, Durchführung von Vaginalduschen im letzten Jahr, zwei oder mehr Sexualpartner im letzten Jahr abgefragt. Für jedes Kriterium wurde eine Punktezahl vergeben. Diese Punkte wurden zu einem Score zusammengeführt, wobei unverheiratete Frauen mit einem Score über drei Punkte für die Studie ausgewählt wurden.

Daten epidemiologischer Studien aus Schweden zeigen hiermit übereinstimmende Ergebnisse. So wurde in Schweden seit Mitte der 80er Jahre ein Screening-Programm etabliert. Eine kontinuierliche Senkung der PID-Fälle zeigte sich ab 1987, dabei war der größte Effekt in der Altersgruppe der 15-19jährigen zu verzeichnen. Darüber hinaus liegen epidemiologische Hinweise für die Reduktion der Prävalenz urogenitaler Chlamydia trachomatis-Infektionen durch ein Screening vor.

Zu den bisher nicht mit ausreichender Evidenz beantwortbaren Fragen gehört das optimale Testintervall, wobei die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Informationssynthesen ein jährliches Screening empfiehlt (das vorliegende Randomized Controlled Trial (RCT) von Scholes, Stergachis et al. aus 1996 bezieht sich hinsichtlich der PID-Reduktion auf einen Zeitraum von einem Jahr nach Durchführung des Screeningtests).

Ob eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des RCT (Scholes, Stergachis et al., 1996) auf unter 25-jährige Frauen ohne weitere Risiken im deutschen Kontext gegeben ist, lässt sich derzeit nicht endgültig beantworten. Gleichwohl halten die Autoren der Informationssynthesen und Stellungnahmen übereinstimmend den Faktor "Alter unter 25 Jahren" für den validesten Indikator zur Aufnahme in ein Screeningprogramm. Screeningprogramme, die auf ein Hochrisikokollektiv zielen, werden aufgrund der begrenzten Validität von Sexualanamnesen als nicht umsetzbar angesehen. Überwiegend wird daher ein opportunistisches Screening von sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren empfohlen.

Dieser Einschätzung schließt sich die Themengruppe an. Da die Erkrankung zudem ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt, die Erkrankung meist asymptomatisch verläuft, ein zuverlässiges Testverfahren zur Diagnostik vorhanden ist, sowie eine wirksame Behandlung der genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion möglich ist, sind wesentliche Kriterien (siehe z.B. NSC Kriterien im Anhang 10.1) erfüllt, die bei der Einführung von Screeninginterventionen zu berücksichtigen sind. Belastbare Daten fehlen für Deutschland insbesondere zur Prävalenz, Inzidenz, insgesamt auch zur Krankheitslast und zum natürlichen Krankheitsverlauf.

Die Themengruppe empfiehlt, bei Implementierung eines opportunistischen Screenings für sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren eine wissenschaftliche Evaluation vor allem zur Frage der Prävalenz in Deutschland durchzuführen. Ein Kommunikationskonzept zur Aufklärung über die Erkrankung, Ansteckungsmöglichkeiten, primärpräventiver Schutz durch Kondombenutzung etc. wird als sinnvoll erachtet. Dabei wäre zu prüfen, ob dieses Kommunikationskonzept auch weitere sexuell übertragbare Krankheiten berücksichtigen kann.

Als unzureichend werden von der TG die derzeit vorliegenden Daten für die Einführung eines flächendeckenden Screenings für alle Männern und Frauen ohne Beschränkung in Deutschland bewertet.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen eines Screening auf Chlamydia trachomatis-Infektion vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Die eingegangenen Stellungnahmen enthalten keine Empfehlung zur Frage eines Screenings auf Chlamydia trachomatis vor Schwangerschaftsabbruch.

Die vorliegenden Studien belegen jedoch überzeugend (Evidenzlevel Ib gemäß VerFO) Nutzen und Notwendigkeit der Therapie von Chlamydien-Infektionen bei einem Schwangerschaftsabbruch. Die Prävalenz der Infektion schwankt altersabhängig und ist insbesondere in den jungen Altersgruppen hoch (in den bewerteten Studien bis zu 16%). Das Risiko für eine PID im Zusammenhang mit dem Abort ist bei unbehandelter Infektion erheblich (in den bewerteten Studien bis 43%).

Die Frage, ob eine generelle prophylaktische Antibiose einer Strategie mit Testung und gezielter Behandlung überlegen ist, lässt sich aus den bewerteten Studien nicht beantworten.

Die Testung ermöglicht eine Partneruntersuchung und -behandlung, so dass Reinfektionen bzw. Neuinfektionen weiterer Partner vermieden werden können. Bei alleiniger Blindprophylaxe entfällt diese Option. Daher ist eine Testung auf Chlamydia trachomatis bei allen Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch sinnvoll.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen eines Screening auf Chlamydia trachomatis-Infektion in der Schwangerschaft

Weder bei der Einzelauswertung der aus den HTAs gewonnenen Primärstudien noch bei der Aktualisierungs-Recherche ab 1998 konnten Studien mit hochwertigen Belegen für den Nutzen des Chlamydien-Screenings im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge gefunden werden. Ebenso fanden sich keine Studien, auf deren Basis der optimale Testzeitpunkt während der Schwangerschaft evidenzbasiert festzulegen wäre. Es kann allenfalls gefolgert werden, dass für ein Screening bei der ersten Vorsorge der stärkste Nutzenbeleg vorliegt.

Als Studie mit der höchsten Aussagekraft hinsichtlich der Nutzenbewertung ist die von Ryan, Abdella et al. 1990 anzusehen. Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit einem prospektiv erhobenen Anteil. Eine eindeutige Zuordnung zu einer Evidenzklasse gemäß VerFO ist nicht möglich. Es ergaben sich hier Hinweise für einen Nutzen von Screening und Behandlung bei der ersten Vorsorgeuntersuchung hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen (niedriges Geburtsgewicht, vorzeitiger Blasenprung (Premature Rupture of Membranes, PROM)). Die Studie von Cohen, Veille et al. aus 1990, die retrospektiv durchgeführt wurde, unterstützt diese Ergebnisse. Die Aussagekraft der übrigen Studien ist aufgrund methodischer Mängel und des gewählten Studienansatzes wesentlich schwächer. Es finden sich Hinweise zum Nutzen von Screening und Behandlung hinsichtlich der Reduktion von Neugeboreneninfektionen, die sich jedoch alle ausschließlich auf den mikrobiologischen Nachweis der Erreger bei den Kindern beziehen, nicht auf die Frage des Krankheitswertes eines solchen Befundes.

Der Nutzen von Testung und Behandlung zur Vermeidung von Neugeboreneninfektionen lässt sich anhand der hierzu gefundenen Studien nicht mit ausreichender Sicherheit belegen. Eine Änderung des bisher empfohlenen Testzeitpunktes (erste Vorsorgeuntersuchung) im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge kann aufgrund der Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

Zusammenfassende Bewertung zum Testgütevergleich

Die ausgewerteten HTA-Berichte und Meta-Analysen zum Testgütevergleich führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT - Nucleic Acid Amplification Test) den anderen evaluierten Testmethoden überlegen sind. Es ergibt sich kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zwischen den Testergebnissen aus Urin- und Zervikalproben.

Eine Meta-Analyse vergleicht die auf der RNA-Amplifikation beruhenden Methoden mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Methoden weisen eine ähnliche Testgüte im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität auf. In allen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass die Testgütekriterien von der Art des untersuchten Kollektivs abhängen. Mehrheitlich wird auch das Problem der Bestätigungstests bei diskrepanter Analyse angesprochen, wobei hierfür bei den NAATs keine einheitliche Lösung genannt wird.

Es existiert eine robuste Datenlage zu Poolingverfahren mit NAAT's, bei Verwendung gepoolter Proben von bis zu fünf Einzelpersonen sind keine relevanten Veränderungen der Testgüteparameter zu erwarten sofern die erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen eingehalten werden.

Umfassende Abwägung gemäß § 14 der Verfahrensordnung

Der Unterausschuss Familienplanung hat den Bericht der Themengruppe zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit und zum Nutzen kritisch geprüft, umfassend beraten und das Ergebnis bestätigt.

Zur Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wurden Informationssynthesen aus internationalen Analysen ausgewertet. Diese ergaben Hinweise auf eine ökonomische Effektivität eines opportunistischen Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren, insbesondere auch bei Mitbetrachtung der möglichen Folgeerkrankungen, die zum Teil erst Jahrzehnte später z.T. erhebliche Kosten verursachen können.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V sowie der anhörungsberechtigten Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V wurde zu den vorbereiteten Entwürfen für die Beschlussunterlagen eingeholt und berücksichtigt.

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zum Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen fanden am 13.09.2007 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien (siehe Anhang 10.7 und 10.8). Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss (siehe Anhang 10.9) wurde am 21. Dezember 2007 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.10) und nach Veröffentlichung (die derzeit vorbereitet wird) im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht (wird nach Veröffentlichung als Anhang 10.11 eingepflegt). Der Beschluss ist seit dem 01. Januar 2008 in Kraft.

2. Abkürzungen

AG	Arbeitsgemeinschaft / Arbeitsgruppe
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (mit dem letzten Regierungswechsel)
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bis Ende 2005
BUB	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention - eine Regierungsorganisation des Department of Health and Human Services.
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIA	Enzyme Immuno Assay, Enzym-Immunoassay
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GF	Geschäftsführung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTA	Health Technology Assessment
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LCR	Ligase Chain Reaction, Ligase-Kettenreaktion
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test, Nukleinsäure-Amplifikationstest
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PROM	Premature Rupture of Membranes, Vorzeitiger Blasensprung
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
Sens.	Sensitivität
SGA	Small for Gestational Age
SGB	Sozialgesetzbuch
Spez.	Spezifität
STD	Sexually Transmitted Disease, sexuell übertragbare Krankheit
TG	Themengruppe
UA	Unterausschuss
VDGH	Verband der Diagnostica-Industrie
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation
QS	Qualitätssicherung

3. Methodik des Bewertungsverfahrens

Nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.4 SGB V beschließt der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Bei Aufnahme der Beratungen zur Überprüfung eines Screenings auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen am 10. Februar 2004 wurden die Richtlinie nach § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinie) herangezogen. Danach hat der G-BA Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Für die Entscheidung war die VerfO des G-BA vom 20. September 2005 maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der VerfO bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Einteilung der Publikationen nach Evidenzklassen wurde an die Klassifizierung der VerfO angepasst.

Die Beratungen zur Nutzenbewertung und medizinische Notwendigkeit wurde zunächst in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses „Familienplanung“ durchgeführt und seit dem 1. Januar 2006 in einer sektorenübergreifenden Themengruppe (TG) abgeschlossen (siehe Anhang 10.12).

Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen

Nach Vorrecherchen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zum Stand der wissenschaftlichen Datenlage, insbesondere zum Nutzen des Screenings junger, sexuell aktiver Frauen (unabhängig vom Vorliegen einer Schwangerschaft), wurde das Thema dem Unterausschuss im Jahre 2003 durch die KBV einfühend vorgestellt und die Notwendigkeit einer Beratung erläutert. Der Beratungsantrag gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinie (seit dem 1. Oktober 2005 gemäß § 11 Abs. 2 der VerfO des G-BA) wurde am 3. Dezember 2003 seitens der KBV an den Bundesausschuss gestellt (Anhang 10.2.). Im zuständigen Unterausschuss „Familienplanung“ wurde das Thema einvernehmlich priorisiert und am 10. Februar 2004 eine AG (gemäß § 7 (4) der BUB-Richtlinie), seit dem 1. Januar 2006 eine TG zur Bearbeitung des Themas eingerichtet.

Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen

Gemäß § 6 der BUB-Richtlinie bzw. §13 VerfO veröffentlicht der G-BA die zur Beratung anstehenden Themen im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet, um insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt erfolgte am 11. Juni 2004 (Anhang 10.4),

die Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 100 (S. 11495) erfolgte am 29. Mai 2004 (siehe Anhang 10.3).

Gezielt informiert über die prioritäre Beratung des Themas „Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“ wurden die unter Bezug auf § 92 Abs. 1b SGB V in § 134a SGB V genannten Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger mit Schreiben vom 7. Dezember 2004.

Zur Strukturierung der zu erwartenden Stellungnahmen wurde von dem UA ein Fragenkatalog gemäß § 6 (3) BUB-Richtlinie (siehe Anhang 10.5.) erstellt, der allen anfragenden Institutionen zur Verfügung gestellt wurde.

Aufgrund der Veröffentlichung sind 3 Stellungnahmen eingegangen:

Institution	Absender		Eingangsdatum
Verband der Diagnostica-Industrie e.V., VDGH	Dierk Meyer-Lüerßen VERBAND DER DIAGNOSTICA-INDUSTRIE e. V. Münchener Str. 49 60329 Frankfurt	Literaturverzeichnis, Anlagen (71 Publikationen)	27.08.2004
DIGENE Deutschland GmbH	Peter Brauer, General Manager DIGENE Deutschland GmbH	Anlage 1: Literaturverzeichnis mit 24 Publikationen) Anlage 2: Daten zur Testgüte des DIGENE Testverfahrens (Nukleinsäurehybridisierungsassay aus Zervixabstrichen)	11.08.2004
Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München	Prof. Dr. med. habil. Klaus Friese, Direktor der 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, Dr. med. Ioannis Mylonas, Leiter der Abteilung für Infektiologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, LMU München	Literaturverzeichnis mit 72 Referenzen	08.03.2005

Bewertung von Screeninguntersuchungen

Besondere Anforderungen werden an die Bewertung von sogenannten Screeninguntersuchungen gestellt. Screening bedeutet Testung von asymptomatischen, gesund erscheinenden Personen auf eine bestimmte Erkrankung. Alle medizinischen Testverfahren haben eine begrenzte Genauigkeit und führen daher zu einem bestimmten Anteil an falsch positiven bzw. falsch negativen Testergebnissen. Darüber hinaus kann die Testprozedur selbst körperliche oder seelische Belastungen beinhalten. Screeningverfahren betreffen in der Regel große Populationen. Die Einführung einer Massentestung klinisch gesunder Personen hinsichtlich bestimmter Zielerkrankungen erfordert daher eine sorgfältige Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden. Kriterien für eine solche Abwägung bei Screeningverfahren wurden erstmals 1968 von Wilson und Jungner formuliert. Verschiedene internationale Organisationen, die sich mit Prävention und insbesondere mit Screeningverfahren beschäftigen, haben diese Kriterien konkretisiert und weiterentwickelt. Die Bearbeitung des Themas orientierte sich inhaltlich an den vom englischen National Screening Committee (NSC) formulierten Kriterien (Original und Übersetzung in Anhang 10.1.).

Detaillierte Angaben zum Bewertungsverfahren (z.B. Informationsgewinnung und Bewertung) können dem im Kapitel 10.12 beigefügten Bericht der Themengruppe zur Nutzenbewertung entnommen werden. Entsprechend einer Klarstellung des G-BA ist zur Vermeidung von Missverständnissen darauf hinzuweisen, dass die Studienbewertung nur einen Teilaspekt der Bewertung darstellt, da der G-BA über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen, entscheidet. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

4. Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Detaillierte Angaben zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit durch die Themengruppe können dem in Anhang 10.12 beigefügten Bericht der Themengruppe entnommen werden.

4.1. Kurzzusammenfassung des Berichtes der Themengruppe zur Nutzenbewertung

Chlamydia trachomatis (Serotypen D-L) gehört weltweit zu den häufigsten Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD-sexually transmitted diseases). In den Industriestaaten sind Chlamydien die häufigsten bakteriellen Erreger von Urogenitalinfektionen. Eine Übertragung ist durch sexuellen Kontakt (oral, anal, vaginal), durch Schmierinfektionen sowie perinatal möglich.

Die Infektion verläuft bei Frauen in 70 bis 80% der Fälle asymptomatisch. Bei klinisch symptomatischer Chlamydien-Infektion können z. B. folgende unspezifische Symptome auftreten: zervikaler Fluor, Zwischenblutungen, Blutungen direkt nach dem Verkehr, Schmerzen beim Wasserlassen oder gelegentliche Unterbauchbeschwerden. Relevante Folgeerkrankungen einer genitalen Chlamydiose bei der Frau können Endometritis, Salpingitis und Peritonitis sein (diese entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens werden auch als Pelvic Inflammatory Disease, PID, bezeichnet). In der Folge können Sterilität durch Tubenfunktionsstörungen/Tuberverschluss, Extrauterin gravidität bzw. chronische Unterbauchschmerzen resultieren. In seltenen Fällen kann es zu Perihepatitis, reaktiver Arthritis bis hin zum Reiter-Syndrom kommen. Das Risiko für spätere Fertilisationsstörungen wird nach einer einmaligen Episode einer PID mit ca. 15% angegeben (Weström 1994).

Bei infizierten Schwangeren wird in etwa 60% der Fälle eine Infektion des Neugeborenen verursacht (sog. Neugeborenen-Chlamydiose). Das Krankheitsbild kann u. a. als Konjunktivitis oder Pneumonie in Erscheinung treten. Es gibt darüber hinaus Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasensprung, kindliches Untergewicht („small for gestational age“ = SGA) und andere Schwangerschaftskomplikationen.

Bei einem Schwangerschaftsabbruch kann es bei einer bestehenden Chlamydien-Infektion zu aufsteigenden Infektionen (u. a. Endometritis post abortum) kommen.

Urogenitale Chlamydiosen können bei Männern als Urethritis, als Epididymitis, Prostatitis auftreten, aber auch asymptomatisch verlaufen. Als mögliche Folge der Infektion der akzessorischen Keimdrüsen wird Infertilität diskutiert. Allerdings fehlen hier bislang aussagekräftige Studien, die den Kausalzusammenhang zwischen nachgewiesener genitaler Chlamydien-Infektion und späterer Infertilität evaluieren. In seltenen Fällen kann eine reaktive Arthritis bis zum Reiter-Syndrom auftreten.

Insgesamt bergen genitale Chlamydiosen bei Männern und bei Frauen die Gefahr der Reinfektion beim Sexualpartner.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Chlamydia trachomatis-Prävalenz variiert in unterschiedlichen Populationen. Da viele der veröffentlichten Daten aus selektierten Patientengruppen stammen, sind Interpretation und generelle Übertragbarkeit limitiert. Die WHO gibt in der Publikation „Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections (2001)“ Prävalenzraten von unter 3% bis zu 27% in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe an.

Risikofaktoren variieren je nach untersuchter Population. Beschrieben werden u. a. mehr als zwei Sexualpartner in den letzten zwölf Monaten bzw. neuer Partner seit weniger als drei Monaten, Verkehr ohne Kondom, Frauen mit bestimmten Symptomen bei der klinischen Untersuchung, Wohngegend (ländlich oder Stadt). Risikofaktoren, die sich auf das Sexualverhalten beziehen, sind im Allgemeinen nicht zuverlässig zu erheben.

Die größte Übereinstimmung laut nationaler und internationaler Daten findet sich beim von der Sexualanamnese unabhängigen Risikofaktor „sexuell aktive Frau unter 25 Jahren“ sowie „Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch“.

Prävalenz in Deutschland:

Um eine Abschätzung der Prävalenz u. a. von Chlamydien in Deutschland zu ermöglichen, wurde im Auftrag des BMGS (seit 1. Januar 2006 „BMG“) eine Prävalenzstudie bei asymptomatischen Patientinnen in Berlin durchgeführt (Koch, Kirschner et al. 1997). Im Studienkollektiv (Frauen zwischen 20 und 40 Jahren) wurde eine Chlamydien-Prävalenz von 3,6% ermittelt. Prädiktor für eine Infektion war neben der Anzahl der Sexualpartner in den letzten 5 Jahren auch das Alter der Patientin (20-24 Jahre). Die Infektionsraten waren sowohl bei Ledigen als auch Verheirateten 20- bis 24-Jährigen fast doppelt so hoch wie in den höheren Altersgruppen. Die Prävalenzraten nahmen mit steigendem Alter stark ab. Ausgehend von den in der Studie erhobenen Daten wird die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland auf etwa 300.000 Fälle pro Jahr geschätzt.

Eine aktuelle Querschnittsbeobachtung bei jungen Mädchen im Alter von 14 bis 21 Jahren in Berlin (Gille, Klapp et al. 2005) ergab Prävalenzen von 3,6% (15-Jährige), 10% (17-Jährige), 8% (19-20-Jährige). Die Prävalenz der Chlamydien-Infektion war abhängig von der Anzahl der Sexualpartner.

Diagnostik

Die serologische Testung auf spezifische Antikörper wird bei akuten urogenitalen Chlamydien-Infektionen nicht empfohlen, da Antikörper mit Verzögerung gebildet werden und nach einer abgelaufenen Infektion lange persistieren können. Für den Nachweis einer Chlamydien-Infektion ist deshalb der direkte Erregernachweis die Methode der Wahl. Die Auswahl der geeignetsten Methode differiert in Abhängigkeit des klinischen Bildes und der individuellen diagnostischen Zielstellung. Als Nachweismethoden für Chlamydien kommen beispielsweise die Kultivierung des Erregers, Enzymimmunoassays (EIA), Tests mit fluoreszierenden Antikörpern sowie Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Ligase-Kettenreaktion (LCR) in Frage.

Alle diese Tests haben Vor- und Nachteile, die bei der Interpretation der Testergebnisse beachtet werden sollten. Falsch negative Ergebnisse fördern eine weitere Verbreitung der Krankheit und verzögern eine rechtzeitige Behandlung, falsch positive Ergebnisse können die Betroffenen unnötig psychisch belasten und eine überflüssige Therapie einleiten.

Die größte Testgenauigkeit weisen die Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) auf.

Derzeitiger Versorgungsstatus

Bei einem Verdacht auf eine Chlamydien-Infektion stehen für die kurative Versorgung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung alle oben genannten Testverfahren zur Verfügung.

Ein Screening auf Chlamydia trachomatis bei Schwangeren (Antigennachweis aus der Zervix mittels Immunfluoreszenz, Immunoassay mit photometrischer Auswertung und/oder mittels Gensondentest [Nukleinsäurennachweis ohne Amplifikation unter Verwendung markierter Sonden] bzw. Schnelltests mittels vorgefertigter Testträger) ist seit 1995 Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien.

Therapie

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion lässt sich wirksam behandeln. Standardtherapien sind je nach klinischer Situation (z. B. Schwangerschaft, Allergien etc.) Tetrazykline, Makrolide, Penicillinderivate. Antibiotikaresistenzen sind bei Chlamydien selten. Die Gabe von Azithromycin kann bei unkomplizierter genitaler Chlamydien-Infektion in einer Einzeldosis (1 g) erfolgen. Bei diagnostizierter genitaler Chlamydien-Infektion sollte der Arzt mit dem Patienten/der Patientin besprechen, dass eine Beratung und Untersuchung des Partners/der Partnerin notwendig ist. Wegen des (Re-)Infektionsrisikos wird eine gleichzeitige Mitbehandlung empfohlen.

Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Der Nutzen eines opportunistischen Screenings bei Frauen in Risikogruppen (insbesondere Alter unter 25 Jahre) ist mit hoher Evidenz belegt. Testung und nachfolgende Behandlung führen zu einer signifikanten Reduktion von Folgeerkrankungen. Ein geeignetes Testintervall lässt sich aus den vorliegenden Unterlagen zwar nicht unmittelbar ableiten, jedoch liegt eine Studie mit hoher Aussagekraft (RCT) vor, die eine signifikante PID-Reduktion im Zeitraum eines Jahres nach Testung nachweist [Scholes D, Stergachis A et al., 1996]. Damit lässt es sich – auch unter Verweis auf das Vorgehen in anderen Industrienationen – begründen, dass ein opportunistisches Screening-Programm mit einem Anspruch der Versicherten auf eine jährliche Testung im Rahmen der Richtlinien zur Empfängnisverhütung und zum Schwangerschaftsabbruch in das deutsche Versorgungssystem eingeführt wird.

Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Es liegen überzeugende Belege für den Nutzen eines Screenings bei Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch vor. Die hierzu bewertete Literatur belegt angesichts des hohen Risikos aufsteigender Genitalinfektionen in Zusammenhang mit

dem Abbruchgeschehen die Notwendigkeit von Testung und Behandlung einer Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung bei dieser Zielgruppe sollte ebenfalls im Rahmen der Richtlinien zur Empfängnisverhütung und zum Schwangerschaftsabbruch etabliert werden.

Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge

Es gibt Hinweise für den Nutzen eines Screenings bei Schwangeren, der optimale Zeitpunkt der Untersuchung während der Schwangerschaft lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht schlüssig ableiten.

Die Datenlage zum Nutzen des Screenings im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge ist jedoch insgesamt schwach. Es gibt Hinweise, dass durch Testung und Behandlung bestimmte Schwangerschaftskomplikationen reduziert werden können. Die Auswahl des geeigneten Test-Zeitpunktes im Schwangerschaftsverlauf ist abhängig von den Ereignissen, die vermieden werden sollen. Liegt der Schwerpunkt auf unerwünschten Ereignissen, die während der Schwangerschaft vorkommen (Vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburt, Abort), so ist ein früher Zeitpunkt sinnvoll. Steht die Vermeidung der Erregerübertragung über die Geburtswege intra partum im Vordergrund, müsste ein nahe am Geburtstermin gelegener Test- bzw. Therapiezeitpunkt gewählt werden. Die in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehene Testung im ersten Trimenon gewährleistet ein frühzeitiges, umfassendes Management. Für eine Änderung des Testzeitpunktes liegen keine ausreichenden Belege vor.

Das bereits bestehende Chlamydien-Screening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien ist allerdings hinsichtlich des zu verwendenden Testverfahrens entsprechend anzupassen, da die bisher dort festgelegten Testverfahren (Antigennachweis oder Nukleinsäurenachweis ohne Amplifikation) nicht mehr dem aktuellen medizinischen Versorgungsstandard entsprechen.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors

Die Beurteilung eines populationsbezogenen Nutzens hängt insbesondere davon ab, welche Erkrankungsprävalenz in der zu screenenden Population zugrunde gelegt wird, welche Inzidenz man bei den Folgeerkrankungen annimmt und über welche Zeiträume man die Analyse anlegt, da bestimmte Folgeerkrankungen erst mit einer erheblichen Zeitverzögerung (z. B. tubare Sterilitäten ggf. erst nach mehr als zwei Jahrzehnten) auftreten oder diagnostiziert werden.

5.1. Infektionshäufigkeit in Deutschland

Wie schon ausgeführt, variiert nach Angaben der WHO die Prävalenzrate von unter 3% bis zu 27% in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe.

Daten aus Deutschland liegen aktuell mit der Veröffentlichung von Gille, Klapp et al. aus 2005 für 14- bis 21-jährige Mädchen eines Berliner Stadtteils vor und sind mit 10% für die 17-Jährigen angegeben. Daten einer Veröffentlichung von Koch, Kirschner et al. aus 1997 betrachten eine ältere Zielpopulation (20- bis 40-jährige Frauen) und liegen bei 3,6%. Ergänzend zu diesen vorliegenden Veröffentlichungen wurde von der Stabsstelle Methodik und Information eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, die jedoch keine aktuelleren Informationen erbrachte. Eine darüber hinaus durchgeführte Anfrage beim Robert-Koch-Institut (RKI) lieferte ebenso keine neueren Daten. Im Epidemiologischen Bulletin des RKI Nr. 39 von 2004 wird die Anzahl der Neuerkrankungen an genitaler Chlamydiose mit etwa 300.000 pro Jahr angegeben. In einer Sentinel-Untersuchung im Zeitraum von November 2002 - Juli 2004 wurden dem RKI 645 Patienten mit einer Chlamydien-Infektion gemeldet, wovon 437 (67,8%) Frauen waren. Der Altersmedian lag bei 26 Jahren (RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 39, Sept. 2004). In der Publikation von Hoyme UB 1992 wurde eine Prävalenz von *Chlamydia trachomatis* für gynäkologische Patientinnen von 5-10%, für Schwangere von 1-8%, für Patientinnen in der Sprechstunde für sexuell-übertragbare Erkrankungen von 20-30% und für Kontrollgruppen von 0-5% angenommen. In einer Untersuchung von Eggert-Kruse, Rohr et al. 1997 an 1303 Frauen mit verminderter Fruchtbarkeit, die keine Symptome einer genitalen Infektion aufwiesen, konnten in 20,8% der Fälle IgG-Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen werden.

Eine zusätzliche Handsuche der AG identifizierte zwei weitere Studien von Stock, Guillen-Grima et al. aus 2001 und Heise, Abrokat et al. aus 1998.

Die aus diesen Veröffentlichungen abzuleitenden Prävalenzraten bewegen sich um 5%. Offen bleibt aber die Repräsentativität dieser Daten für die Gesamtbevölkerung. Zusammenfassend kann nur festgestellt werden, dass die Prävalenzrate abhängig vom individuellen Risikoprofil ist.

(Literatur siehe Bericht der TG im Anhang, Pkt. 10.12)

5.2. Testmethode/Pooling

Die zum Testgütevergleich vorliegenden Informationssynthesen führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass NAATs den anderen evaluierten Testmethoden in der Screeningsituation überlegen sind. Demgegenüber stehen wirtschaftliche Überlegungen angesichts der deutlich höheren Kosten der NAAT im Vergleich zu EIA und anderer nicht amplifizierender Verfahren.

Die international diskutierte Strategie eines Poolings ist hinsichtlich der Testgenauigkeit durch eine robuste Studienlage belegt. Für Deutschland ist ein Pooling bereits für die Untersuchung auf HIV-/Hepatitisviren im Rahmen der Herstellung von Blutkonserven erprobt.

Zum Zweck eines Screenings ist ein Proben-Pooling gemäß Studienlage eine zuverlässige, kostengünstige und sichere Methode, die keine wesentlichen Einschränkungen der Testgüte zur Folge hat.

5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Die Frage eines kostengünstigen Einsatzes von NAATs ist angesichts ihrer Überlegenheit hinsichtlich der Testgüte einerseits und der deutlich erhöhten Kosten andererseits insbesondere bei einer Verwendung innerhalb eines Screening-Programms mit hohen anfallenden Probenzahlen von Bedeutung. Beim Pooling werden mehrere Proben unterschiedlicher Probanden vermischt (Pool) und mit einem einzigen Testkit untersucht. Fällt der Test negativ aus, so gilt dieses Ergebnis für alle beteiligten Probanden. Bei positivem Testausfall müssen die Proben aller Probanden einzeln mit je einem Testkit untersucht werden.

Dieses Vorgehen kann dann ökonomische Vorteile bieten, wenn

- die Testgüte sich nicht wesentlich verschlechtert
- keine wesentlichen Zeitverzögerungen wegen der Nachtestung entstehen
- die Prävalenz der Erkrankung so niedrig ist, dass sich durch Nachtestung von positiven Pools kein Mehrverbrauch von Testkits ergibt
- der logistische Aufwand die Vorteile der Kit-Einsparung nicht aufhebt
- notwendige QS Maßnahmen im Vergleich zur Einzeltestung nicht wesentlich komplexer werden.

Zum Pooling bei Testung auf Chlamydien liegen inzwischen zahlreiche Studien vor, der Bericht des Centers for Disease Control and Prevention, 2002 (CDC-Bericht) weist ebenfalls auf diese Möglichkeit hin.

In Deutschland existieren Erfahrungen im Bereich der Testung von Blutkonserven auf diverse Erreger (z. B. Hepatitis B, C, HIV) mittels Pooling und Testung mit NAATs, wobei dort wegen der niedrigen Prävalenz der Zielerkrankungen wesentlich größere Pools (bis zu 96 Proben) verwendet werden als bei den vorliegenden Studien zum Pooling bei Chlamydien (Paul-Ehrlich-Institut, 2001, Bekanntmachung vom 23. April 2001 über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Verminderung des Risikos von HIV-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma, Bundesanzeiger Nr.90 vom 16. Mai 2001, S. 9506).

5.3.1. Literaturgewinnung und –bewertung zum Pooling

Die AG führte eine systematische Recherche zum Thema Pooling bei Chlamydien-Testung durch.

Ziel der Suche war die Beantwortung der Frage, ob und in welchem Ausmaß die Testgüte von NAATs durch Verwendung von Pooling beeinflusst wird

Die Primärsuche ergab 176 Quellen. Eingeschlossen in die Beurteilung im Volltext wurden Studien, die eigene Daten zu Testgütekriterien bei Verwendung von Pooling-Verfahren im Vergleich zur Individualtestung enthielten.

Folgende Kriterien zur methodischen Bewertung der Studien wurden für die spezielle Fragestellung (Individualtestung versus Pooling) als relevant ausgewählt und standardisiert ausgewertet:

Studiendesign, Verwendung der Individualtestung als Referenztest bei allen Proben, Verblindung, Angabe von Konfidenzintervallen, Reproduzierbarkeit, Schätzung der erforderlichen Studiengröße (Power-Kalkulation), Darstellung von Interessenkonflikten, Angaben zur Studienpopulation.

Bei Studien, die ökonomische Analysen einschlossen, wurde dieser Aspekt in einer kurzen narrativen Form bewertet.

Im Anhang werden die Resultate der beurteilten Studien und die Studienqualität anhand oben definierter Kriterien synoptisch dargestellt.

5.3.2. Fazit der Literaturbewertung zum Pooling

Insgesamt wurden 14 Studien eingeschlossen, bei denen verschiedene NAATs (vorwiegend PCR und LCR) untersucht wurden. Referenztest war der Einzeltest. Gepoolt wurden zwischen vier bis zehn Proben.

Aussagen zu wiederholten Anwendungen (Reproduzierbarkeit) finden sich nicht. In den meisten Studien hat Pooling die Testgüte weder bei Endozervicalproben noch bei Urinproben beeinflusst.

In einigen Studien wird über eine Reflextestung bei diskrepanten Ergebnissen zwischen Einzeltest und Pooling, sowie eine Anpassung des Sample to cut off (S/CO) berichtet. Aufgrund des in allen Studien verwendeten Algorithmus (Sämtliche Proben eines positiven Pools werden per Individualtest nachgetestet), ergeben sich in allen Studien keine Spezifitätsverluste durch Pooling.

Kosteneinsparungen sind abhängig von der in der Population vorhandenen Chlamydia trachomatis-Prävalenz und der verwendeten Pool-Größe. Die Prävalenzen in den Studienpopulationen variierten zwischen 1,8 und 10%. Kosteneinsparungen werden in einigen Studien nur anhand der Reduktion der Anzahl der verwandten Testkits beschrieben, so dass der Wert der konkreten Einsparungen nicht berechnet werden kann. Beim Pooling ist von einem Mehraufwand an (Labor)-Logistik und Zeit auszugehen. Zudem sind zusätzliche QS-Maßnahmen bei Implementierung des Poolings erforderlich.

Unter Beachtung der in den Studien angegebenen qualitativen Voraussetzungen sind durch das Pooling nur geringfügige Einbußen bei Sensitivität und Spezifität zu erwarten. Auch bei pessimistischer Einschätzung ist eine deutlich bessere Testgüte der NAATs im Pooling im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden nicht-amplifizierenden Methoden gegeben. Bei Anwendung des beschriebenen Pooling-

Algorithmus (Individualtestung aller Proben eines positiv getesteten Pools) ist bzgl. der Spezifität kein Unterschied gegenüber Einzeltestung zu erwarten. Die Ergebnisse der Studien sind übertragbar auf die deutsche Versorgungssituation.

In Deutschland existieren Erfahrungen im Bereich der Testung von Blutkonserven auf diverse Erreger (z. B. Hepatitis B, C, HIV) mittels Pooling und Testung mit NAATs, wobei dort wegen der niedrigen Prävalenz der Zielerkrankungen bis zu 96 Proben gepoolt werden.

In den eingegangenen Stellungnahmen wird das Thema Pooling von zwei Stellungnehmenden thematisiert. Der VDGH empfiehlt Pooling nicht, da die Testsensitivität beeinträchtigt würde. Auch eine Erhöhung falsch positiver Resultate erscheine unvermeidbar. Die Haftpflicht obliege dem Labor bzw. der Behörde, die das Verfahren zugelassen hat. Daher läge die Verantwortung zur Validierung des Verfahrens bei der zulassenden Behörde bzw. dem Labor. Die Aussagen des VDGH wurden nicht mit Literatur belegt. In der Stellungnahme der LMU München wird ein Hinweis auf die Pooling-Studie von Kacena, Quinn et al. 1998 gegeben. Diese Studie wurde in der Auswertung berücksichtigt (vergleiche Punkt 5.3.5 Nr. 7).

5.3.3. Kostenaspekte eines Pooling im deutschen Versorgungskontext

Die Mehrzahl der oben genannten Studien bewertet die Pooling-Methode als effizient bei bis zu 60% Kosteneinsparungen gegenüber Individualtestung. Einige Studien berücksichtigen hier nur die Anzahl der Tests, andere beziehen auch Kosten für Material, Arbeitszeit, Personal ein. Es wird darauf hingewiesen, dass Pooling besondere Qualitätssicherungsmaßnahmen erfordert und durch Nachtestung positiver Pools zu einer verzögerten Befundmitteilung führen könnte. Die optimale Pool-Größe ist abhängig von der Prävalenz, Pooling ist kostengünstig (bezüglich eingesparter Testkits) bei Prävalenzen bis zu 20%.

Die AG hat hierzu eigene Berechnungen zur Übertragung auf den deutschen Kontext durchgeführt (vergleiche Punkt 5.3.4.). Aus diesen Berechnungen ergeben sich bei einer angenommenen Prävalenz von 5% Einsparungen von mindestens 55%, bei einer 10%igen-Prävalenz mindestens 37% und auch bei einer 15%igen-Prävalenz noch mindestens 22% (Testkits).

5.3.4. Vergleichende Kostenmodellierungen einer Pooling-Strategie

Zur Abschätzung des Einsparpotentials einer Pooling-Strategie wurden die hier folgenden Berechnungen durchgeführt.

Zentrale Fragestellungen dabei waren:

1. Welches ist die optimale Pool-Größe bei einer bekannten Prävalenz?
2. Bis zu welcher Prävalenz können bei einer vorgegebenen Pool-Größe Einspareffekte erzielt werden?

Kosten der Untersuchung ohne Pooling

Zahl der Untersuchungen * Preis

Kosten der Untersuchung mit Pooling:

Zahl der Untersuchungen * Preis/Pool + Zahl Untersuchungen * Preis * Prävalenz * Pool

Gesucht: Maximale Kostenersparnis in Abhängigkeit von der Größe des Pools

$f(\text{Pool}) = \text{Zahl Untersuchungen} * \text{Preis} - (\text{Zahl Untersuchungen} * \text{Preis}/\text{Pool} + \text{Zahl Untersuchungen} * \text{Prävalenz} * \text{Pool} * \text{Preis})$

$f(\text{Pool}) = \text{Zahl Untersuchungen} * \text{Preis} * (1 - (1/\text{Pool}) - \text{Prävalenz} * \text{Pool})$

unter Anwendung der Differentialrechnung, 1. Ableitung:

$f'(\text{Pool}) = 1/(\text{Pool} * \text{Pool}) - \text{Prävalenz}$

bei $f'(\text{Pool}) = 0$ also

$0 = 1/(\text{Pool} * \text{Pool}) - \text{Prävalenz}$

$(\text{Pool} * \text{Pool}) = 1/\text{Prävalenz}$

Pool = Wurzel aus $(1/\text{Prävalenz})$

Bemerkung: Nicht berücksichtigt wurde bei diesen Überlegungen die Wahrscheinlichkeit bei der Verteilung positiver Proben, so dass die optimale Pool-Größe überschätzt - analog die maximale Prävalenz bei fester Pool-Größe unterschätzt - wird.

Gesucht: Optimale Pool-Größe

Pool = Wurzel aus $(1/\text{Prävalenz})$

Prävalenz	1%	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%
Pool	10,00	7,07	5,77	5,00	4,47	4,08	3,78	3,54	3,33	3,16

Prävalenz	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
Pool	3,02	2,89	2,77	2,67	2,58	2,50	2,43	2,36	2,29	2,24

Gesucht: maximale Prävalenz bei feststehender Pool-Größe

Prävalenz = $1/(\text{Pool} * \text{Pool})$

Pool	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prävalenz	25,00%	11,11%	6,25%	4,00%	2,78%	2,04%	1,56%	1,23%	1,00%	0,83%

Kostengegenüberstellung absolut bei bekannter Population und angenommener 100%iger Teilnahmerate

Gegenüberstellung von EIA, PCR mit und ohne Pooling

Population 15-25 Jahre 9.514.500 (stat. Bundesamt 2003)

50% Frauen 4.757.250 (geschätzt)

Kosten EIA per Test 3,85 € 32153 (EBM2000plus, 2005)

Kosten PCR per Test 16,40 € 32826 (EBM2000plus, 2005)

Prävalenz	EIA	PCR	PCR-Pooling - optimal	Pool	zusätzl. Kosten EIA - PCR Pooling optimal	5er Pool	zusätzl. Kosten EIA - PCR 5er Pool	3er Pool	zusätzl. Kosten EIA - PCR 3er Pool
1%	18.315.413	78.018.900	15.603.780	10					
1%	18.300.000	78.000.000	15.600.000	10	-2.700.000	19.500.000	1.200.000		
2%	18.300.000	78.000.000	22.100.000	7	3.800.000	23.400.000	5.100.000		
3%	18.300.000	78.000.000	27.000.000	6	8.700.000	27.300.000	9.000.000		
4%	18.300.000	78.000.000	31.200.000	5	12.900.000	31.200.000	12.900.000		
5%	18.300.000	78.000.000	35.100.000	4	16.800.000	35.100.000	16.800.000		
6%	18.300.000	78.000.000	38.200.000	4	19.900.000	39.000.000	20.700.000		
7%	18.300.000	78.000.000	41.400.000	4	23.100.000	42.900.000	24.600.000		
8%	18.300.000	78.000.000	44.500.000	4	26.200.000	46.800.000	28.500.000		
9%	18.300.000	78.000.000	47.100.000	3	28.800.000	50.700.000	32.400.000		
10%	18.300.000	78.000.000	49.400.000	3	31.100.000			49.400.000	31.100.000
11%	18.300.000	78.000.000	51.800.000	3	33.500.000			51.800.000	33.500.000
12%	18.300.000	78.000.000	54.100.000	3	35.800.000			54.100.000	35.800.000
13%	18.300.000	78.000.000	56.400.000	3	38.100.000			56.400.000	38.100.000
14%	18.300.000	78.000.000	58.800.000	3	40.500.000			58.800.000	40.500.000
15%	18.300.000	78.000.000	61.100.000	3	42.800.000			61.100.000	42.800.000
16%	18.300.000	78.000.000	63.500.000	3	45.200.000			63.500.000	45.200.000
17%	18.300.000	78.000.000	65.500.000	2	47.200.000			65.800.000	47.500.000
18%	18.300.000	78.000.000	67.100.000	2	48.800.000			68.100.000	49.800.000
19%	18.300.000	78.000.000	68.700.000	2	50.400.000				
20%	18.300.000	78.000.000	70.200.000	2	51.900.000				

5.3.5. Literatur zum Pooling

1. Bang D, Angelso L, Schirakow B, Westh H. Comparison of the Becton Dickinson strand displacement amplification and Cobas Amplicor Roche PCR for the detection of Chlamydia trachomatis: pooling versus individual tests. Clin Microbiol.Infect. 2003;9(10):1020-1023,
2. Clark AM, Steece R, Crouse K, Campbell J, Zanto S, Kartchner D, Mottice S, Pettit D. Multisite pooling study using ligase chain reaction in screening for genital Chlamydia trachomatis infections. Sex Transm.Dis 2001; 28(10):565 -568.
3. Currie MJ, McNiven M, Yee T, Schiemer U, Bowden FJ. Pooling of clinical specimens prior to testing for Chlamydia trachomatis by PCR is accurate and cost saving. J Clin Microbiol 2004; 42(10):4866-4867..
4. Diamant J, Benis R, Schachter J, Moncada J, Pang F, Jha HC, Bhatta RC, Porco T, Lietman T. Pooling of Chlamydia laboratory tests to determine the

- prevalence of ocular *Chlamydia trachomatis* infection. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8(2-3):109-117.
5. Gomes JP, Ferreira MA, De Sa AB, Catry MA. Pooling urine samples for PCR screening of *C. trachomatis* urogenital infection in women. *Sex Transm.Infect.* 2001; 77(1):76-77.
 6. Gomes JP, Viegas S, Paulino A, Catry MA. Sensitivity evaluation of the Gen-Probe AMP-CT assay by pooling urine samples for the screening of *Chlamydia trachomatis* urogenital infection. *Int J STD AIDS* 2002; 13(8):540-542.
 7. Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, Madico GE, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):481-485.
 8. Kapala J, Copes D, Sproston A, Patel J, Jang D, Petrich A, Mahony J, Biers K, Chernesky M. Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies for diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2480-2483.
 9. Krepel J, Patel J, Sproston A, Hopkins F, Jang D, Mahony J, Chernesky M. The impact on accuracy and cost of ligase chain reaction testing by pooling urine specimens for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm.Dis* 1999; 26(9):504-507.
 10. Lindan C, Mathur M, Kumta S, Jerajani H, Gogate A, Schachter J, Moncada J. Utility of pooled urine specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men attending public sexually transmitted infection clinics in Mumbai, India, by PCR. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1674-7
 11. Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S. Detection of *Chlamydia trachomatis* in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. *APMIS* 1994; 102(10):797-800.
 12. Morre SA, Meijer CJ, Munk C, Kruger-Kjaer S, Winther JF, Jorgensens HO, van den Brule AJ. Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections by PCR in a low-prevalence population: cost-saving strategy for epidemiological studies and screening programs. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1679-1680.
 13. Morre SA, van Dijk R, Meijer CJ, van den Brule AJ, Kjaer SK, Munk C. Pooling cervical swabs for detection of *Chlamydia trachomatis* by PCR: sensitivity, dilution, inhibition, and cost-saving aspects. *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2375-2376.
 14. Peeling RW, Toye B, Jessamine P, Gemmill I. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for *Chlamydia trachomatis* control programmes. *Sex Transm.Infect.* 1998; 74(1):66-70.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

5.3.6. Synopse der Literatur zu einem Pooling von Proben zur Testung auf Chlamydia trachomatis-Infektionen

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Morre SA, Meijer CJ, Munk C et al.; 2000 Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic Chlamydia Trachomatis Infections by PCR in a low prevalence population: cost saving strategy for epidemiological studies and screening programs. J of Clinical Microbiology Apr. 2000, p. 1679-80	PCR/ gepoolte Urinproben/5er und 10er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 650	4% 26 positive Proben	Sens, Spez. bei 5er Pool: 100% (26/26), 100%. Sens, Spez. bei 10er Pool: 96%(25/26), 100%. Kosteneinsparungen von 61 bzw. 54% gegenüber individueller Testung Nachteil Pooling: Laborlogistik erforderlich für zeitnahes Nachtesten positiver Pools. Keine zugelassene Methode in bestimmten Regionen	Studientyp: Prospektive Kohortenstudie, Alle Proben mit Referenzstandard getestet. Population: Asymptomatische männliche Probanden (Soldaten), keine weiteren Angaben zur Population Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Angegeben für Prävalenzschätzungen mit Pooling, nicht für Testgütevergleich Pooling-Individualtestung Reproduzierbarkeit: Nicht untersucht Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Funding durch niederländischen Präventionsfond angegeben Peer Review (CRD, NHS abstract 20000757): Medizinische Effektivität: Studie liefert hierzu valide Daten (Einschränkung: Keine Power-Kalkulation zur Probenanzahl). Kostenanalyse: Wegen fehlender Angaben zu den Annahmen bei der Kostenanalyse keine Beurteilung dieser Analyse möglich, fragliche Übertragbarkeit auf andere Settings Basiert auf der Anzahl eingesparter Tests. Keine Sensitivitätsanalysen, Grundannahmen nicht angegeben, zusätzliche Personalkosten durch erforderliche zusätzliche QS-Maßnahmen und den Pooling-Prozess nicht berücksichtigt. Fazit TG: Studie liefert valide Daten für Testgütevergleich. Pooling von 5er Pools verändert die Testgüte nicht. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, 1998: Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. J of Clinical Microbiology Feb. 1998; p. 481-85</p>	<p>LCR/gepoolte Urinproben/ 4er und 10er Pools</p>	<p>LCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 1088</p>	<p>10%/ 110 positive Proben</p>	<p>Sens, Spez bei 4er Pool: 100% (48/48), 100%. Sens, Spez bei 10er Pool: 98,4% (61/62), 100%. (Keine Konfidenzintervalle/Signifikanzen angegeben). Der cut off (S/CO) wurde für die Pools gegenüber Einzeltestung von 1,0 um 0,8 auf 0,2 herabgesetzt um Sensitivitätsverluste zu vermeiden. Die erforderliche Reduktion der S/CO wurde über eine Pilotstudie (n = 148, verblindet) ermittelt. Kosteneinsparungen durch pooling von 59% gegenüber individueller Testung, die Einsparungen variieren je nach Poolgröße und Prävalenz (optimale Poolgröße bei Prävalenz 4-20%: 3 oder 4) Nachteile Pooling: Zeitaufwand von 3 Stunden für die Nachtestung der positiven Pools, mögliche Probenverwechslungen durch Pooling. Erfordernis von zusätzlichen Standardabläufen zur Vermeidung von Fehlern, der gesamte Untersuchungsgang wird dadurch jedoch nicht wesentlich komplexer. Änderungen des FDA-zugelassenen Testverfahrens müssen den gesetzlichen QS-Bestimmungen genügen.</p>	<p>Studientyp: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht Population: Asymptomatische weibliche Probanden (U.S. army), Durchschnittsalter 22 Jahre. Hohe CT-Prävalenz. Verblindung: Angegeben für einen Teil der Studie Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht untersucht Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine Angaben Kostenanalyse: Test, Material und Personalkosten berücksichtigt, Sensitivitätstests durchgeführt. Zusätzliche Personalkosten durch erforderliche zusätzliche QS Maßnahmen und den Pooling-Prozess nicht berücksichtigt. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling. Fazit TG: Studie liefert valide Daten für Testgütevergleich, Pooling von 4er Pools verändert die Testgüte nicht. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>KAPALA J, COPES D, A. SPROSTON et al., 2000: Pooling Cervical Swabs and Testing by Ligase Chain Reaction are Accurate and Cost-Saving Strategies for Diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i>. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY July 2000; p. 2480-2483 Vol. 38, No. 7</p>	<p>LCR/ gepoolte Endozervikalproben/ 4er und 8er Pools</p>	<p>LCR/ Einzelprobe (bei diskrepantem Resultat Referenz-PCR & DFA)</p>	<p>N = 1288</p>	<p>4%/ 53 positive Proben</p>	<p>Individualtestung : Sens 96%, Spez. 100% 4er Pools, Sens 96%, Spez. 100% 8er Pools, Sens 94%, Spez. 100%. Kein Unterschied von Spez. und Sens zwischen individueller Testung und 4er Pools. Bei 8er Pools werden die Sens. gegenüber Individualtestung um 2% reduziert.</p> <p>Kosteneinsparungen 55-63% Einsparung Zeit für Testung: 50-65% Pooling kann durch Verdünnung von Inhibitoren zusätzliche zur Steigerung der Sens führen. Absenken des S/CO (sample to cut off) um 0,2 bewirkt keine Sensitivitätssteigerung. Pooling könnte wegen der Nachtestungen zur Verzögerung der Diagnosestellung führen.</p>	<p>Studientyp: Prospektive Kohortenstudie. Alle Proben mit Referenztest untersucht. Population: Weibliche Probanden. Keine weiteren Angaben zu den Charakteristika der Population. (Erste Studie zu Pooling an zervikalen Proben). Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine Angaben Kostenanalyse: Material- und Personalkosten berücksichtigt Keine absoluten Werte (Material, Personal) angegeben. Nur prozentuale Angaben für Kosteneinsparungen. Keine Sensitivitätsanalyse, daher beschränkte Aussagekraft der ökonomischen Aussagen. Peer Review (CRD, NHS abstract 20001179): Med. Effektivität: Daten zeigen gute Testgenauigkeit bei Pooling, Einfluss von Inhibitoren durch Studie nicht zu beantworten. Fazit TG: Valide Daten zum Testgütevergleich insbesondere durch Reflextestung bei diskrepantem Resultat durch zwei andere Testsysteme (PCR/DFA). 4er Pools reduzieren Testgüte nicht, bei 8er Pools 2% Reduktion der Sens. Kostenanalyse: s. o.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Currie MJ, McNiven M, Yee T et al., 2004: Pooling of Clinical Specimens Prior to Testing for Chlamydia trachomatis by PCR Is Accurate and Cost Saving. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY Oct. 2004; p. 4866-4867 Vol. 42, No. 10	PCR/ gepoolte Proben: Vaginal, Endozervikal, Urin/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 2600, (Vaginale Proben: 715, Endozervikale: 885, Urin: 1000)	4,5%/ 117 positive Proben	<p>Urin-Pools: Sens 100%, Spez.100% (keine Änderung versus Individualtest) Vag-Abstrich-Pools: Sens: 90%, Spez.: 100% Endoz. Abstrich-Pools: Sens: 93%, Spez.: 99,9% Bei Pooling, PPW, NPV bei Urin im 5er Pool unverändert gegenüber Einzeltest. (Konfidenzintervalle sind angegeben): Keine signifikanten Unterschiede bei Vaginal/Endozervikalproben. Kein signifikanter Unterschied zwischen Präsenz inhibitorischer Faktoren bei gepoolten versus Einzelproben. Pooling führt zu 60% Reduktion der Testanzahl, 39% Kostenreduktion bezogen auf Anzahl benutzter Reagenzien, andere Materialien und Arbeitszeit der MTA. (Keine S/CO-Reduktion)</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht Population: Keine Angaben Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine näheren Angaben, funding durch ein Krankenhaus Kostenanalyse: Berücksichtigt werden Reagenzienkosten, Materialkosten, Arbeitszeit. Keine Angaben in absoluten Werten für die Grundannahmen, daher keine Rückschlüsse auf Vergleichbarkeit mit anderen Ländern möglich. Fazit TG: Valide Daten zu Testgütevergleich. 5er Pools (Urin) verändern die Testgüte nicht. Bei anderen Proben Reduktion der Sensitivität um bis zu 10%, Unterschied zu Individualtest jedoch nicht signifikant. Von Autoren selbst benannte Einschränkung der Aussagekraft durch unterschiedliche Behandlung der Individual- versus gepoolte Proben: Individuelle Testung immer am Frischmaterial, 60% der gepoolten Urin-Proben und nicht genannter Anteil der Genitalproben wurden dagegen vorher eingefroren (bis zu 4 Wochen). Die Aussagekraft erscheint durch diese Einschränkung nicht wesentlich beeinflusst.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Clark AM, Steece R, Crouse K et al., 2001: Multisite Pooling Study Using Ligase Chain Reaction in Screening for Genital Chlamydia trachomatis Infections Sex. Transm. Dis. Oct. 2001; p. 565-568 Vol 28, No.10	LCR/ gepoolte Endo-Zervikalproben/5er und 10er Pools	LCR/ Einzelprobe	N = 3170/	5,8%/186 positive Proben	<p>Individualtest: Sens.: 98,9%, Spez.: 100%</p> <p>5er Pool : Sens. : 99,5% (185/186), Spez. : 100%</p> <p>10er Pool: Sens.: 98,9% (184/186) Spez.: 100%</p> <p>Kein Unterschied in Sens und Spez. zwischen Individualtest versus 10er Pools, die Sensitivität liegt bei 5er Pools sogar um 0,6% höher als bei Individualtestung. (Keine Angabe zur Signifikanz, keine Konfidenzintervalle).</p> <p>Senkung des S/CO auf 0,2 bei Pooling. Diese Senkung bei gepoolten Proben führt nicht zu signifikanten Änderungen von Sens. und Spez.</p> <p>5er Pooling führt zu Einsparungen von im Mittel 53% bei den Reagenzien, 10er Pooling 47% Einsparung.</p> <p>Bei hohen Prävalenzen reduzieren sich die Einsparungen.</p> <p>Da die Nachtestung positiver Pools das Ergebnis verzögert, können Verzögerungen des Therapiebeginns resultieren.</p> <p>Da Pooling keine zugelassene Methode, ist nach amerikanischem Gesetz das Labor zur Durchführung einer Verifikationsstudie verpflichtet.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Alle Proben mit Referenztest untersucht</p> <p>Verblindung: Keine Angabe</p> <p>Population: Frauen, da Endozervikalproben, keine weiteren Angaben</p> <p>Konfidenzintervalle: Nicht angegeben</p> <p>Reproduzierbarkeit: Nicht getestet</p> <p>Power-Kalkulation: Nein</p> <p>Interessenkonflikte: Keine Angaben</p> <p>Kostenanalyse: Berücksichtigt nur Einsparungen bei Reagenzien, keine absoluten Werte angegeben, nur prozentuale Angaben. Keine Werte für die Kosten der Reagenzien angegeben, daher keine Vergleichsmöglichkeit zu anderen Ländern.</p> <p>Fazit TG: Die Studie liefert valide Daten zum Testgütervergleich. Pooling bewirkt bei 5er und 10er Pools von Zervikalproben keinen Testgüterverlust. Die Aussage, dass die Reduktion des S/CO auf 0,2 keine signifikanten Unterschiede bewirkt, kann anhand des Datenmaterials nicht geprüft werden, da u. a. keine Konfidenzintervalle angegeben werden.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Gomes JP, Viegas S, Pulino A et al., 2002. Sensitivity evaluation of the Gen- Probe AMP-CT assay by Pooling urine samples for the screening of Chlamydia trachomatis urogenital infection. Int J of STD & AIDS 2002;13:540-542</p>	<p>AMP-CT-TMA assay (Gen-Probe/ gepoolte Urinproben/ 4er und 8er Pools</p>	<p>PCR und AMP-CT-TMA assay (Gen-Probe) an Einzelproben</p>	<p>N = 264, davon 33 bereits vorher durch PCR gesicherte positive Proben</p>	<p>1,8% in der Studienpopulation/4 positive Proben im Studienkollektiv, zusätzlich 33 bekannt positive Kontroll.-Proben</p>	<p>Sens. für Individualtestung: 92%, Sens. für 4er Pool 94% (33/35) Sens. für 8er Pool 86,5% (32/37), (Konfidenzintervalle angegeben, keine Angabe zur Signifikanz) 4er Pools beim AMP-CT-TMA (Gen.Probe) sind gegenüber Individualtest mindestens gleich sensitiv. Durch Verdünnung inhibitorischer Substanzen kann das Pooling zusätzliche richtig-positive Ergebnisse liefern</p>	<p>Studiendesign: Evaluationsstudie zu Testsensitivität Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Urinproben von Männern und Frauen, keine weiteren Angaben zur Studienpopulation/Rekrutierung der Proben Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Finanzielle Unterstützung durch Firma Bio- Merieux- Portugal Kostenanalyse: Keine Fazit TG: Es handelt sich um eine Sensitivitätsanalyse eines NAATs mit einer speziellen Amplifikationstechnik („transcription-mediated amplification“, TMA), für die bisher keine Pooling-Studie vorliegt. Studie liefert einen ersten Hinweis dafür, dass bei Pooling bis zu 4 Proben keine Sensitivitätsverluste resultieren könnten, die Aussagekraft wird eingeschränkt durch die geringe Probenanzahl (4 positive Proben im Studienkollektiv) Das Studiendesign lässt keine Aussage zur Spezifität zu. (Durch Hinzufügen von positiven Proben zu allen Pools sind Angaben zur Spezifität nicht ableitbar). 2 der positiven Proben wurden ausschließlich als 8er Pool und Individualtests getestet, nicht mit 4er Pools. Ob diese mit 4er Pool gefunden worden wären, bleibt offen. Daher ist auch die Aussage in Frage zu stellen, dass 4er Pools gegenüber Individualtest mindestens gleiche Sensitivität besitzen. Studie liefert keine valide Aussage zur Eignung des Testsystems für ein Pooling.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Peeling RW, Toye B, Jessamine P et al., 1998: Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for Chlamydia trachomatis control programmes. Sex Transm Infect. 1998 Feb;74(1):66-70.</p>	<p>PCR/gepoolte, archivierte Urinproben/ 5er Pools</p>	<p>PCR/frische Einzelproben</p>	<p>N = 370</p>	<p>5% / 19 positive Proben</p>	<p>Sens.: 95%(18/19), Spez.: 100% bei 5er Pooling an aufgetauten Proben (verglichen mit Individualtestung bei frischen Proben)</p> <p>(Individualtest an allen aufgetauten Proben wurde nicht durchgeführt!)</p> <p>Kosteneinsparungen bei allen Pooling-Strategien, bei Prävalenzen von 5-20% , für 2er und 5er Pools. (Bei Präv. 5% und 5er Pools Einsparung von 53%)</p>	<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht, bei unterschiedlicher Probenbehandlung, s. u. Verblindung: Ja Population:Männl. asympt Probanden aus einer STD Klinik, keine weiteren Angaben zu den Charakteristika der Probanden. Bis zu 6 Monate lang eingefrorene Proben, deren originäre (per Abstrich verifizierte) PCR Ergebnisse vorlagen Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Nicht angegeben Interessenkonflikte: Teil-Finanzierung über eine ärztliche Stiftung (n. n. bez.) Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Modellierungen berücksichtigen ausschließlich Anzahl der Testkits Fazit TG: Die Pooling-Strategie führte zu einem Sensitivitätsverlust von 5% bei unveränderter Spezifität. Die Aussagekraft wird eingeschränkt durch die unterschiedliche Behandlung der Proben: Individualtest an Frischproben, Pooling an bis zu 6 Monate gefrorenen Proben. Autoren weisen auf die Notwendigkeit der Überprüfung dieses Resultats in einer prospektiven Studie an frischen Urinproben hin.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Krepel J, Patel J, Sproston A et al., 1999: The Impact on Accuracy and Cost of Ligase Chain Reaction Testing by Pooling Urine Specimens for the diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections. Sex. Transm. Dis. Oct 1999; p. 504-507 Vol 26, No. 9	LCR/ gepoolte Urinproben/ 4er und 8er Pools (Zwei verschiedene cutoffs im Vergleich)	LCR/ Einzelprobe, DFA für diskrepante Resultate	N = 1220	9%/ 119 positive Proben	<p>Individualtest: Sens.: 98,2% (109/111), Spez.: 100%</p> <p>4er Pool : Sens. : 96,4%(107/111), Spez. :100%</p> <p>8er Pools : Sens.: 97,9% (48/49), Spez. : 100%</p> <p>S/CO auf 0,2 reduziert.</p> <p>Das Pooling kann durch Verdünnung von Inhibitoren zusätzliche Positive identifizieren, aber auch Positive maskieren (Keine Angabe zu Signifikanz, keine Konfidenzintervalle)</p> <p>Keine wesentlichen Änderungen der Testgüte bei Kosteneinsparungen von 38-46%</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Alle Proben mit Referenztest untersucht</p> <p>Verblindung: Keine Angabe</p> <p>Population: Männer und Frauen untersucht (97% Männer), keine Angaben zur Population.</p> <p>Konfidenzintervalle: Nicht angegeben</p> <p>Power-Kalkulation: Keine</p> <p>Reproduzierbarkeit: Nicht getestet</p> <p>Kostenanalyse: Modellierungen berücksichtigen ausschließlich Anzahl der Testkits</p> <p>Fazit TG: Studie liefert valide Daten zu med. Effektivität. Sensitivitätsverlust durch Pooling von bis zu 8 Proben beträgt unter 2% (Bedingung: S/CO auf 0,2 gesenkt). Keine Unterschiede in der Spezität.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Bang D, Angelso L, Schirakow B, Westh H, 2003. Comparison of the Becton Dickinson strand displacement amplification and Cobas Amplicor Roche PCR for the detection of Chlamydia trachomatis: Pooling versus individual tests. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (10): 1020-3.	PCR/SDA gepoolte Abstriche (Urethra, Endozervix, Konjunktiven)/ 3er und 4er Pools (je nach erwarteter Prävalenz) SDA (neues Verfahren – Strangverdrängungssamplifikation + gleichzeitige Fluoreszenz-Detektion)	PCR/ Einzelprobe SDA/ Einzelprobe	N = 492 asymptomatische/ symptomatische Fälle	9,5%/ (37/388 Patienten)	PCR war als Standard definiert, um Sens. und Spez. zu kalkulieren Alle Proben waren vor der Testung gefroren. <u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 133):</u> Sens.: 100% (90-100) Spez.: 98,9% (94,5-99,9) Keine wesentlichen Änderungen der Testgüte bei Kosteneinsparungen von 38% bei 3er Pools und 37% bei 4er Pools. <u>SDA Pool vs. Einzeltest (n = 133):</u> Sens.: 86,5% (71,2-95,5-100) Spez.: 98,9% (94,3-99,9) Autoren: Transportmedium, das verwendet wurde (2-SP) ist nicht vom Hersteller des SDA-Verfahrens empfohlen – ggf. ist dies die Ursache für die reduzierte Sensitivität im Pooling bei SDA. Weitere Untersuchungen sind notwendig.	Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Männer und Frauen untersucht (388 Frauen, 104 Männer), Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Methode wird nicht angegeben. Fazit TG: Die Pooling-Strategie führte bei zwei unterschiedlichen Verfahren zu differenten Ergebnissen. Während beim Pooling mit der PCR die Sensitivität im Vgl. zum Einzeltest unverändert blieb und die Spezifität nur geringfügig abnahm, kam es beim Pooling mit der SDA zu einem erheblichen Sensitivitätsverlust, so dass dieses Verfahren auch von den Autoren unter den in der Studie getesteten Bedingungen nicht für das Pooling empfohlen wird.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Diamant J, Benis R, Schachter J, Moncada J, Pang F, Jha HC, Bhatta RC, Porco T, Lietman T, 2001. Pooling of Chlamydia laboratory tests to determine the prevalence of ocular Chlamydia trachomatis infection. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8 (2-3): 109-17.</p>	<p>LCR gepoolte Abstriche (Konjunktiven)/ 5er Pools</p>	<p>LCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 170</p>	<p>8%/ (14/170 Patienten)</p>	<p><u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 34):</u> Auf Grund von unvollständigen und inkohärenten Ergebnisdaten ist die Berechnung von Sensitivität und Spezifität nicht möglich. Eine Darstellung der Testergebnisse (Individualtest versus Pooling) fehlt. Auffällig ist ein negativer Pool, der 5 Proben von 5 in Folge untersuchten Kindern enthält, die alle im Einzeltest positiv waren (5 falsch negative). Autoren weisen auf Möglichkeit von Entnahmefehler, Verzerrung durch die Reihenfolge der Entnahme für Individual- bzw. Pooling-Probe hin. Keine falsch positiven Pools.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie (split sample design) zur Eignung von Pooling als Testverfahren zur Prävalenzermittlung von CT-Infektionen in der Bindehaut bei Kindern, randomisierte Probandenselektion Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Verblindung der Ergebnisse der klinischen Augenuntersuchung gegen Labortestung. Keine Verblindung zu Pooling versus Einzeltestung angegeben Population: Kinder aus Westnepal, (Teilkollektiv einer laufenden randomisierten Studie zum Vgl. zweier Einnahmestrategien von Azithromycin) Konfidenzintervalle: Nur zu den mit Pooling bzw. Einzeltestung ermittelten Prävalenzen angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Nicht durchgeführt Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie zu einem deutlichen Sensitivitätsverlust führte bei unveränderter Spezifität. Es wurden unterschiedliche Proben für Individualtest/Pooling verwendet (split sample Design). Durch konsekutive Gewinnung der Proben vor Ort (Augenabstriche) möglicherweise Kreuzkontaminationen. Diese Studie bezieht sich nicht auf urogenitale CT-Infektionen. Aussagekraft und Übertragbarkeit wird u. a. eingeschränkt durch o. g. Besonderheiten des Designs, Art der Darstellung (Testergebnisse nicht im Einzelnen angegeben) und die kleine Studiengröße.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Gomes JP et al., 2001 Pooling urine samples for PCR...	PCR gepoolte (Urinproben)/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 330	5,2%/ (17/329 Patienten)	PCR Pool vs. Einzeltest (n = 66): Sens.: 100% Spez.: 100% Kosteneinsparungen von 52% werden angegeben	Studiendesign: Nicht angegeben, wahrscheinlich prospektiv Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Frauen ohne weitere Angaben zur Population Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Methode wird nicht angegeben Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie mit PCR an Urin weder zu einem Sensitivitäts- noch zu Spezifitätsverlusten führte
Lindan C et al., 2005-08-30 Utility of pooled urine specimens for detection...	PCR gepoolte (Urinproben)/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 690	2,2%/ (15/690 Patienten)	PCR Pool vs. Einzeltest (n = 138): Sens.: 92,9% (13/14) Spez.: 98,4% (122/124) Einsparungen an Tests hier 69,1%.	Studiendesign: Teilkollektiv einer laufenden randomisierten Studie zur Verhaltensänderung, prospektive Kohorte Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Männer, die eine STD-Klinik aufsuchten Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Anzahl eingesparter Ansätze Fazit TG: Die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Einzelprobe ändert sich im 5er Urin-Pool von Männern nicht wesentlich, es ergeben sich zudem Hinweise auf erhebliche Kosteneinsparungen, allerdings ist die Prävalenz in der untersuchten Population niedrig, die Übertragbarkeit auf Frauen (Pooling von Urin) ist auch nach Ansicht der Autoren nicht gegeben und muss weiter untersucht werden.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S, 1994. Detection of Chlamydia trachomatis in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. AP-MIS 1994; 102 (10): 797-800.	PCR gepoolte Abstriche (Urethra, Endozervix)/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe Bei Diskrepanzen zwischen Pool und Einzeltestung weiterer Einzeltest	N = 268	7,5%/ (20/268 Patienten)	<p><u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 54):</u> Sens.: 100% vs. 100% Spez.: 99,2% vs. 97,3% 18 positive Pools 1 falsch positiver Pool, kein falsch negativer Pool</p> <p>(Es ist wissenschaftlich nicht unumstritten, die Berechnungen für Sensitivität und Spezifität bei Einzeltest und Pooling nebeneinander zu setzen.) Keine Änderungen der Sensitivität und geringe Einbußen bei der Spezifität bei Kosteneinsparungen (reine Analytikkosten) von 39%.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Symptomatische Frauen (Ausfluss, Bauchschmerzen, Fertilisationsprobleme) Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Anzahl eingesparter Ansätze Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie zu keinem Sensitivitätsverlust führte, größere Studien müssen nach Angaben der Autoren diese Resultate untermauern und insbesondere die Möglichkeit der verminderten Sensitivität im Pool durch Verdünnung untersuchen.</p>

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors
 5.3. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Morre SA, van Dijk R, Meijer CJ, van den Brule AJ, Kjaer SK, Munk C, 2001. Pooling cervical swabs for detection of Chlamydia trachomatis by PCR: sensitivity, dilution, inhibition, and cost-saving aspects. J Clin Microbiol 2001; 39 (6): 2375-6.</p>	<p>2 versch. PCR-Verfahren (Chlamydia PCR und Beta-globin PCR) gepoolte Zervikalabstriche 5er Pools</p>	<p>PCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 500 + 750</p>	<p>unklar</p>	<p>PCR (Chlamydia PCR) Pool vs. Einzeltest (n = 150): Die Berechnungen in der Studie sind nicht vollständig nachzuvollziehen. Mit Pooling wurden 2 positive Fälle mehr im Vgl. zum Individualtest entdeckt, ein Fall war im Pooling falsch negativ. Eine Reduktion der benötigten Testkits um 77% wird angegeben.</p>	<p>Studiendesign: Keine Angaben Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Keine Angaben zur Population Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Prozentuale Anzahl der eingesparten Testkits Fazit TG: 1. Vorliegende Studie hatte als Ziel einerseits die technische Optimierung von Pooling-Strategien (Input von 5-20µl) an 500 Proben mit 2 verschiedenen PCR-Verfahren. 2. Andererseits wurde am optimierten Ansatz durch Pooling von 5 Proben (an weiteren 750 Proben) die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Einzelprobe nach Aussage der Autoren nicht wesentlich verändert. Die Berechnungen in der Studie sind allerdings nicht vollständig nachzuvollziehen. Es ergeben sich Hinweise auf erhebliche Kosteneinsparungen.</p>

5.4. Abschließende Empfehlung zur Testmethode

Um die NAATs kostengünstig im Rahmen von Screeninguntersuchungen einsetzen zu können, bietet sich die Methode des Probenpoolings von bis zu fünf Einzelproben (entweder Urin oder Endozervikalabstriche) an, da bei Einhaltung von geeigneten Qualitätssicherungsmaßnahmen in den durchführenden Laboren bei diesem Verfahren nicht mit wesentlichen Veränderungen der Testgüte zu rechnen ist und die Überlegenheit der NAATs gegenüber anderen Testverfahren mit hoher Aussagekraft belegt ist.

5.5. Überprüfung der Wirtschaftlichkeit

Die Zielgruppe nicht-schwangerer Frauen zwischen 15 und 25 Jahren umfasst, geschätzt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zu 2003, ca. 4,8 Mio. Frauen. Angaben zu Schwangerschaftsabbrüchen liegen für das Jahr 2005 bei 124.000, im Jahr 2004 sind 712.000 Kinder lebend geboren worden. Somit liegt die Zielgruppe eines Chlamydien-Screenings in Deutschland bei etwa 5,7 Mio. Frauen. Die Kosten für ein Screening hängen wesentlich von der verwendeten Testmethode ab und betragen derzeit für EIA 3,85 € (EBM2000plus Nr. 32153) und für die PCR 16,40 € (EBM2000plus Nr. 32826). Die Therapiekosten belaufen sich für Doxycyclin z. Zt. (10 Tabl. à 100 mg) auf etwa 10,50 €. Auch auf Grund der schwer zu schätzenden deutschen Prävalenz lässt sich eine belastbare Voraussage zu den somit entstehenden Kosten nur schwer treffen. Überlegungen zu Kosteneinsparungen durch eine Pooling-Strategie bei den wesentlich teureren NAATs sind in den vorangegangenen Kapiteln ausgeführt.

Zur Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wurden darüber hinaus Informationssynthesen aus internationalen Analysen ausgewertet. Diese ergaben Hinweise auf eine ökonomische Effektivität eines opportunistischen Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren, insbesondere auch bei Mitbetrachtung der möglichen Folgeerkrankungen, die zum Teil erst Jahrzehnte später z.T. erhebliche Kosten verursachen können (siehe auch Bericht der TG Chlamydien-Screening). Hinweise auf eine ökonomische Effektivität einer Untersuchung bei Schwangeren und Frauen vor Schwangerschaftsabbruch liegen vor, deren Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext ist auf Grund zahlreicher fehlender Daten nicht im Einzelnen überprüfbar.

Insgesamt ergab die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit Hinweise auf einen positiven Effekt, insbesondere auch bei Mitbetrachtung der möglichen Folgeerkrankungen, die zum Teil erst Jahrzehnte später z.T. erhebliche Kosten verursachen können und der Verwendung kostenreduzierender Strategien (wie z.B. Pooling) bei Einsatz der präferierten NAATs.

6. Gesetzlich vorgegebene Rechte zur Abgabe von Stellungnahmen

Anhörungsberechtigte Organisation gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Bundesärztekammer Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
--

Anhörungsberechtigte Organisationen nach § 92 Abs. 1b SGB V bei Entscheidungen zu den Mutterschafts-Richtlinien:

Bund Freiberuflicher Hebammen Deutschlands (BfHD) e.V. Kasseler Str. 1 a 60486 Frankfurt
--

Bund Deutscher Hebammen (BDH) Geschäftsstelle Gartenstr. 28 76133 Karlsruhe
--

6.1. Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Die Bundesärztekammer begrüßt in ihrer Stellungnahme die geplante Einführung eines Chlamydien Screenings (1) bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, (2) bei Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch und (3) die Umstellung des schon bestehenden Screening-Verfahrens bei Schwangerschaft auf Nukleinsäure-Amplifikationstests sowie die Erstellung eines Merkblatts und dessen Verankerung in den Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. Die konkreten Änderungsvorschläge und Anmerkungen wurden im Einzelnen beraten und teilweise übernommen.

6.2. Stellungnahme der anhörungspflichtigen Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V

Obwohl die Stellungnahme des Bundes Deutscher Hebammen nach der gesetzten Frist bei der GF eintraf und damit formell nicht zu berücksichtigen war, wurden die angesprochenen inhaltlichen Punkte ausführlich gewürdigt.

7. Abwägung

Der UA Familienplanung hat den Bericht der TG zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit und zum Nutzen sowie das Prüfergebnis zur Wirtschaftlichkeit kritisch geprüft, umfassend beraten und das Ergebnis bestätigt.

In seine umfassende sektorspezifische Beratung hat der Unterausschuss Familienplanung sowohl die auf die Veröffentlichung des Beratungsthemas hin eingegangenen Stellungnahmen, den Bericht zur Nutzenbewertung der Themengruppe „Chlamydien-Screening“, die vorliegenden Daten zur Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit sowie die Stellungnahme der Bundesärztekammer einbezogen und kommt zu den folgenden abschließenden Fazits:

Die Testung auf Chlamydia trachomatis-Infektion und eine nachfolgende Behandlung in der Altersgruppe unter 25 Jahren führen zu einer signifikanten Reduktion von Folgeerkrankungen. Es liegen überzeugende Belege für den Nutzen eines Screenings bei Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch vor. Es gibt Hinweise für den Nutzen eines Screenings bei Schwangeren.

Die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit ergab Hinweise auf einen positiven Effekt, insbesondere auch bei Mitbetrachtung der möglichen Folgeerkrankungen, die zum Teil erst Jahrzehnte später z.T. erhebliche Kosten verursachen können und der Verwendung kostenreduzierender Strategien (wie z.B. Pooling) bei Einsatz der präferierten NAATs. Unter den zur Verfügung stehenden Testmethoden erweisen sich nach derzeitiger Datenlage die Nukleinsäureamplifizierenden Nachweis-Methoden (NAT) als die genauesten, aber auch teuersten Tests. Zum Zweck eines Screenings ist ein Proben-Pooling gemäß Studienlage eine zuverlässige, kostengünstige und sichere Methode, die keine wesentlichen Einschränkungen der Testgüte zur Folge hat. Da die Testkits derzeit für das Poolingverfahren nicht optimiert sind, wird eine längere Frist zur Umstellung vorgesehen.

Als Hilfestellung für die Information der Frau für dieses neu eingeführte Screening im Rahmen der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch soll ein Merkblatt, welches als Anlage den Richtlinien beigelegt wird, erläutern, warum beschwerdefreien Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr in Deutschland ein jährlicher Test auf Chlamydien angeboten wird. Das Merkblatt wurde in Zusammenarbeit mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) erstellt.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V sowie der anhörungsberechtigten Verbände wurde zu den vorbereiteten Entwürfen für die Beschlussunterlagen eingeholt und wurde von der Bundesärztekammer fristgerecht an den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt. Die Bundesärztekammer begrüßt in ihrer Stellungnahme die geplante Einführung eines Chlamydien-Screenings (1) bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, (2) bei Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch und (3) die Umstellung des schon bestehenden Screening-Verfahrens bei Schwangerschaft auf Nukleinsäure-Amplifikationstests sowie die Erstellung eines Merkblatts und dessen Verankerung in den Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. Die konkreten Änderungsvorschläge und Anmerkungen wurden im Einzelnen beraten und teilweise übernommen.

Den Berufsorganisationen der Hebammen und Endbindungspfleger wurde zu den Änderungsempfehlungen der Mutterschafts-Richtlinien Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die Stellungnahme ist nach der gesetzten Frist eingegangen, die angesprochenen inhaltlichen Punkte wurden in der abschließenden Beratung des Unterausschusses Familienplanung ausführlich gewürdigt.

8. Beschlussfassung des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V und Inkrafttreten

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zum Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen fanden am 13.09.2007 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien (siehe Anhang 10.7 und 10.8).

Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 21. Dezember 2007 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.10) und nach Veröffentlichung (die derzeit vorbereitet wird) im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht (wird nach Veröffentlichung als Anhang 10.11 eingepflegt). Der Beschluss ist seit dem 01. Januar 2008 in Kraft.

9. Verlauf der Beratungen

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Familienplanung	03.12.2003	Eingang des Beratungsantrages der KBV
Unterausschuss Familienplanung	10.02.2004	Festlegung im Unterausschuss als prioritär zu beratendes Thema Einsetzung der Arbeitsgruppe
Unterausschuss Familienplanung	11.05.2004	Konsentierung des Fragenkataloges
	29.05.2004	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
	11.06.2004	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt
<i>Beratung des medizinischen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit innerhalb einer Arbeitsgruppe und ab dem 1.1.2006 innerhalb einer sektorübergreifenden Themengruppe bis 5.5.2006; ab 5.5.2006 spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Vertragssektors innerhalb der Arbeitsgruppe</i>		
Themengruppe	05.05.2006	Abschluss Nutzenbewertung
Unterausschuss Familienplanung		Vorlage des Berichtes zur Nutzenbewertung eines Chlamydien Screenings der sektorübergreifenden Themengruppe
Unterausschuss Familienplanung	06.09.2007	Abschlussdiskussion
G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V	13.09.2007	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
	21.12.2007	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
		Veröffentlichung des Beschlusses im Dt. Ärzteblatt wird derzeit vorbereitet

10. Anhang

10.1. Kriterien für die Beurteilung von Screening-Programmen des „National Screening Committee“ Großbritanniens (und Übersetzung)

The NSC Criteria

The Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme

(<http://www.cancerscreening.nhs.uk/>)

The criteria, which are set out below, are based on the classic criteria first promulgated in a WHO Report in 1966 but take into account both the more rigorous standards of evidence required to improve effectiveness and the greater concern about the adverse effects of healthcare; regrettably some people who undergo screening will suffer adverse effects without receiving benefit from the programme.

These criteria have been prepared taking into account international work on the appraisal of screening programmes, particularly that in Canada (2) and the United States (3). It is recognised that not all of the Criteria and questions raised in the Format will be applicable to every proposed programme, but as many as possible should be answered since this will assist the NSC to make quicker and better evidence based decisions.

All of the following criteria should be met before screening for a condition is initiated:

The condition

1. The condition should be an important health problem.
2. The epidemiology and natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood and there should be a detectable risk factor, or disease marker and a latent period or early symptomatic stage.
3. All the cost-effective primary prevention interventions should have been implemented as far as practicable.

The test

4. There should be a simple, safe, precise and validated screening test.
5. The distribution of test values in the target population should be known and a suitable cut-off level defined and agreed.
6. The test should be acceptable to the population.
7. There should be an agreed policy on the further diagnostic investigation of individuals with a positive test result and on the choices available to those individuals.

The treatment

8. There should be an effective treatment or intervention for patients identified through early detection, with evidence of early treatment leading to better outcomes than late treatment.
9. There should be agreed evidence based policies covering which individuals should be offered treatment and the appropriate treatment to be offered.

10. Clinical management of the condition and patient outcomes should be optimised by all health care providers prior to participation in a screening programme.

The screening programme

11. There must be evidence from high quality Randomised Controlled Trials that the screening programme is effective in reducing mortality or morbidity. Where screening is aimed solely at providing information to allow the person being screened to make an “informed choice” (e. g. Down’s syndrome, cystic fibrosis carrier screening), there must be evidence from high quality trials that the test accurately measures risk. The information that is provided about the test and its outcome must be of value and readily understood by the individual being screened.
12. There should be evidence that the complete screening programme (test, diagnostic procedures, treatment/ intervention) is clinically, socially and ethically acceptable to health professionals and the public.
13. The benefit from the screening programme should outweigh the physical and psychological harm (caused by the test, diagnostic procedures and treatment).
14. The opportunity cost of the screening programme (including testing, diagnosis, treatment, administration, training and quality assurance) should be economically balanced in relation to expenditure on medical care as a whole (i.e. value for money).
15. There must be a plan for managing and monitoring the screening programme and an agreed set of quality assurance standards.
16. Adequate staffing and facilities for testing, diagnosis, treatment and programme management should be made available prior to the commencement of the screening programme.
17. All other options for managing the condition should have been considered (e.g. improving treatment, providing other services), to ensure that no more cost effective intervention could be introduced or current interventions increased within the resources available.
18. Evidence-based information, explaining the consequences of testing, investigation and treatment, should be made available to potential participants to assist them in making an informed choice.
19. Public pressure for widening the eligibility criteria for reducing the screening interval, and for increasing the sensitivity of the testing process, should be anticipated. Decisions about these parameters should be scientifically justifiable to the public.

References:

- Department of Health. Screening of pregnant women for hepatitis B and immunisation of babies at risk. Health Service Circular: HSC 1998/127
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. Geneva: WHO, 1968.
- Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. Br Med Bull 1971;27:3-8.
- Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. Lancet 1975;2:357-9.
- Wald NJ (Editor). Antenatal and Neonatal screening. Oxford University Press, 1984.
- Holland WW, Stewart S. Screening in Healthcare. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1990.
- Gray JAM. Dimensions and definitions of screening. Milton Keynes: NHS Executive Anglia and Oxford, Research and Development Directorate, 1996.

Übersetzung der NSC Kriterien (Sander, KBV, 2003)

Die Erkrankung

1. Bei der Erkrankung handelt es sich um ein bedeutendes Gesundheitsproblem.
2. Die Epidemiologie und der Verlauf der Erkrankung, einschließlich der verschiedenen Erkrankungsstadien vom Verdacht bis zur manifesten Erkrankung, sollten bekannt sein. Es sollten ein erkennbarer Risikofaktor oder Marker sowie Frühstadien der Erkrankung bekannt sein.
3. Alle kosteneffektiven Primärpräventionen sollten soweit praktikabel vorhanden sein.

Der Test

4. Es sollte ein einfacher, sicherer, genauer und zuverlässiger Screeningtest vorhanden sein.
5. Die Verteilung der Testwerte in der Zielpopulation sollte bekannt und ein angemessener Grenzwert definiert und akzeptiert sein.
6. Der Test sollte in der Bevölkerung akzeptiert sein.
7. Es sollte eine allgemein akzeptierte Strategie der weiteren Abklärungsdiagnostik von Personen mit positivem Testergebnis bekannt sein und diesen Personen angeboten werden können.

Die Behandlung

8. Es sollte eine effektive Behandlung oder Intervention für die identifizierten Personen vorhanden sein, bei der sicher ist, dass eine frühere Behandlung bessere Ergebnisse zeitigt als eine spätere.
9. Es sollte eine allgemein akzeptierte, wissenschaftlich begründete Übereinkunft dahingehend bestehen, welchen Personen eine Behandlung angeboten werden sollte und was eine angemessene Behandlung beinhaltet.
10. Das klinische Management der Erkrankung und damit das Behandlungsergebnis sollte von allen im Screening-Programm Beteiligten optimiert werden.

Das Screening-Programm

11. Es muss Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, dass das Screening-Programm Mortalität oder Morbidität effektiv senkt.
Wenn ein Screening-Programm nur darauf abzielt, den gescreenten Personen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, muss Evidenz aus hoch qualitativen Studien vorliegen, dass der Test das Risiko genau und sicher misst. Der Test und seine Ergebnisse müssen durch die gescreenten Personen zu verstehen sein.
12. Es sollte belegt sein, dass das komplette Screening-Programm (Test, Abklärungsdiagnostik, Behandlung/Intervention) klinisch, sozialpolitisch und ethisch von der medizinischen Fach – und der breiten Öffentlichkeit akzeptierbar ist.
13. Der Nutzen des Screening-Programms soll den physischen und psychologischen Schaden (hervorgerufen durch den Test, die Abklärungsdiagnostik und Behandlung) überwiegen.
14. Die opportunistischen Kosten des Screening-Programms (Test, Abklärungsdiagnostik, Behandlung, Administration, Fort-/Ausbildung und Qualitätssicherung)

soll in einem ökonomischen ausgewogenem Verhältnis zu den Gesamtausgaben im jeweiligen Gesundheitssystem stehen.

15. Es muss eine Planung zur Organisation und zum Monitoring des Screening-Programms sowie ein akzeptiertes Set von Qualitätssicherungs-Standards vorliegen.
16. Eine adäquate personelle, räumliche und technische Ausstattung für Testung, Abklärungsdiagnostik, Behandlung und Programm-Management muss vor Beginn des Screening-Programms sichergestellt sein.
17. Alle anderen Optionen zum Managen der fraglichen Erkrankung müssen bedacht worden sein (z. B. Verbesserung der Behandlung, Umsetzung) um sicherzustellen, dass keine zusätzlichen kostenintensiven Interventionen eingeführt werden bzw. das derzeitige Interventionen überdurchschnittlich zunehmen.

10.2. Beratungsantrag und Begründung zum Chlamydien-Screening

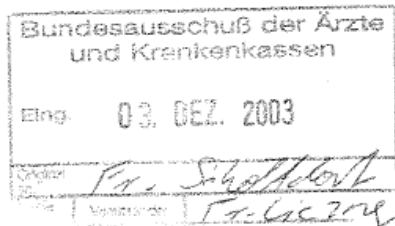


Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss Familienplanung
Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg



Dezernat 2
Versorgungsqualität und
Sicherstellung
Dr. Bernhard Gibis
Reinhardtstr. 18
10117 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1501
Fax: 030 / 40 05 – 1590
bgibis@kbv.de
www.kbv.de/qualitaet

g/mu/sa
24. November 2003

Chlamydien screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

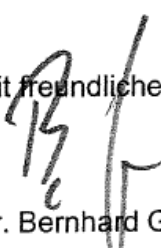
Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt die Beratung des Themas „Chlamydien screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren“ in Anlehnung an die geltenden Verfahrensrichtlinien zu § 135 Abs. 1 SGB V.

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten bestehen Hinweise für den Nutzen eines Screenings auf genitale Chlamydieninfektionen in bestimmten Risikogruppen hinsichtlich der Primärprävention von entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens, die zu ektopischen Schwangerschaften, tubarer Sterilität und anderen schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen können. Aufgrund der Bedeutung tubarer Sterilitäten und den damit verbundenen Aufwändungen ist das Beratungsthema prioritär zu beraten.

Ausführliche Angaben zu Fragen des Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit sind als Anlage beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Bernhard Gibis

Chlamydien-Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

(Dr. M. Mund, KBV, 24.11.2003)

Hintergrund

Die Chlamydia trachomatis Infektion gilt weltweit als häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Die Infektion verläuft weitgehend asymptomatisch und birgt bei der Frau die Gefahr entzündlicher Erkrankungen des kleinen Beckens (Pelvic Inflammatory Disease, PID).

Bis zu 40% der Frauen mit Chlamydieninfektionen entwickeln ein PID. In ca 20% dieser Fälle tritt als Folgekomplikation eine Sterilität ein, in 18% chronische Unterbauchschmerzen und in 9% ektopische Schwangerschaften (1).

Beim Neugeborenen können Konjunktivitis und Pneumonien die Folge einer Infektion über die Mutter sein. In Deutschland ist ein Screening auf Chlamydia trachomatis bei Schwangeren (mittels Antigennachweis mit Enzymimmunoassay oder Gensondentest ohne Amplifikation) seit 1995 Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge.

Die Chlamydia trachomatis-Prävalenz variiert in unterschiedlichen Populationen, eine Gruppe mit hohem Risiko ist die der sexuell aktiven unter 25 jährigen Frauen (> 5%), bei Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch wurden besonders hohe Prävalenzen gefunden ($\geq 8\%$) (1). Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter ab, für Deutschland schätzt das Robert Koch Institut die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 300.000, die durchschnittliche Prävalenz wird mit 2-5% angegeben (2).

Eine Studie aus Berlin (1995-96) ergab bei 20 bis 40 jährigen Frauen eine Prävalenz von 3,6%, in Untergruppen (niedriges Alter) stieg die Prävalenz auf bis zu 20% (3).

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion lässt sich wirksam und kostengünstig behandeln (20), wobei auf die konsequente Partnermitbehandlung Wert zu legen ist. Die antibiotische Behandlung erfolgt in der Regel mit Doxycyclin oder Azithromycin, alternativ mit Erythromycin.

Evidenz

Die Frage des Nutzens eines Screenings auf genitale Chlamydieninfektionen gemäß den Kriterien des englischen National Screening Committee (NSC-Kriterien, (25)) wird international überwiegend positiv beantwortet (8).

Es existiert eine randomisierte, kontrollierte Studie, die zeigen konnte, dass die PID-Inzidenz in der gescreenten Gruppe um 56% niedriger lag als in der ungescreenten Kontrollgruppe (7). Zwei weitere aktuelle randomisierte Studien aus Dänemark zeigen eine PID- Reduktion um 50% (26, 27).

Darüber hinaus existieren Fall-Kontrollstudien (4-6), die darauf hinweisen, dass ein Screening die Prävalenz genitaler Infektionen und PID bei Frauen signifikant senkt. In Schweden existiert seit 1985 ein nationales (opportunistisches) Screeningprogramm. Mit ansteigenden Teilnehmerinnenzahlen zwischen 1985 und 1991 konnte ein Abfall der Prävalenz der Infektion um 60% beobachtet werden (4). Im gleichen Zeitraum nahm die Inzidenz an ektopischen Schwangerschaften ab (5). Ein 1986 in Wisconsin,

USA implementiertes risikoassoziiertes Screeningprogramm führte zu einer Reduktion der Prävalenz der Infektion um 53% im Jahr 1990 (6).

Risikofaktoren für genitale Chlamydieninfektionen

Im Rahmen epidemiologischer Studien konnten insbesondere folgende Risikofaktoren für Chlamydia trachomatis Infektionen identifiziert werden:

- Alter unter 25
- Häufige Partnerwechsel
- Präsenz anderer Geschlechtskrankheiten

Höhere Prävalenzen wurden zudem in folgenden Gruppen festgestellt:

- vor geplantem Schwangerschaftsabbruch
- niedriger sozioökonomischer Status

Die meisten Empfehlungen hinsichtlich eines risikoadaptierten Screenings berücksichtigen die genannten Faktoren.

Testverfahren

Folgende Testverfahren stehen zur Verfügung:

- Zellkultur
- Enzymimmunoassay (EIA), als Labortest und als Schnelltest mit vorgefertigten Trägern
- Immunfluoreszenztest (IFT)
- Nicht amplifizierter Nukleinsäurenachweis (Gensondentest, „Pace2“)
- Polymerasekettenreaktion (PCR), amplifiziertes Testverfahren
- Ligasekettenreaktion (LCR), amplifiziertes Testverfahren (Für die letztgenannten amplifizierten Verfahren eignet sich als Testmaterial der Zervixabstrich oder Urin), für die anderen der Zervixabstrich.

Zahlreiche vergleichende Studien zeigen eine höhere Sensitivität der amplifizierten Testverfahren (PCR, LCR) gegenüber nicht amplifizierten (9 -16), besonders weite Variationen bezüglich Sensitivität und Spezifität zeigen sich bei den laborunabhängigen Schnelltests. (Siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang)

Die Variationen bei den Literaturangaben über Sensitivität und Spezifität sind bei den nicht amplifizierten Testverfahren deutlich größer als bei den amplifizierten.

Die Sensitivität für EIA schwankt (siehe Tabelle 1) zwischen 42 und 70%, die Spezifität zwischen 94 und 100%.

Für die PCR Zervix wird eine Sensitivität zwischen 87,6 und 98% angegeben und eine Spezifität zwischen 98,6 und 99%, für die LCR Zervix eine Sensitivität zwischen 90 und 93,9% sowie eine Spezifität von 98 bis 99%.

In der Mehrzahl der Vergleichsstudien werden Kulturverfahren als Goldstandard verwendet, ein Teil der Studien verwendet mehrere Referenztests. Die Chlamydien-Kultur bietet den Vorteil einer sehr hohen Spezifität, sodass falsch positive Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können, die Sensitivität schwankt jedoch je nach Labor zwischen 50 und 90% (13). Neuere Untersuchungen verwenden als Referenz daher amplifizierte Verfahren.

Kosten-Nutzen Analysen

In einer Kosten-Nutzen-Analyse aus USA werden sieben Screening-Strategien einschliesslich Enzymimmunoassays (EIAs) und amplifizierter Methoden bezüglich der Kosten verglichen. Bei den berücksichtigten Folgekosten einer Chlamydieninfektion wurden Krankheitskosten für Schwangere und nicht Schwangere, Männer und Neugeborene einbezogen. Für den EIA Test wurde eine

Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94,6% zugrunde gelegt, die Chlamydia-trachomatis Prävalenz in dieser Studie lag bei 9%. (n=3.780).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein Screeningprogramm mit amplifizierten Methoden am günstigsten ist (10).

Die Mehrzahl der vorliegenden Kosten-Nutzenanalysen favorisiert ein Screening mit amplifizierten Verfahren.

Da diese Verfahren hohe Kosten verursachen, existieren inzwischen mehrere unterschiedliche Strategien, um die Kosten bei gleichbleibend hoher Sensitivität und Spezifität zu verringern. Zu den evaluierten Methoden gehören Pooling-Strategien, die sowohl für Zervikalabstriche als auch für Urinproben untersucht wurden (17, 18). Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz der weitaus preisgünstigeren, aber weniger sensitiven Enzymimmunoassays (EIAs), und das Nachtesten von Proben, deren Ergebnis in der sogenannten negativen Grauzone liegt, durch amplifizierte Tests (19). Die CDC (1) stellt in ihren aktuellen Empfehlungen fest, dass die vorliegenden Daten für beide Verfahren der Kostenreduktion einen Nutzen andeuten, dass sie jedoch beide einer Erprobung in der Routine bedürfen.

Internationale Leitlinien

Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) empfiehlt (Grad A-Empfehlung) regelmäßiges Screening von Frauen unter 25 Jahren und stellt fest, dass die Evidenz für den Nutzen dieser Maßnahme hinsichtlich der Reduktion von PID gut sei.

Belege für einen Nutzen eines Routinescreenings bei Männern sieht die USPSTF derzeit nicht (21).

Die *Canadian Task Force on Preventive Health Care* empfiehlt (Grad B Empfehlung) jährliches Screening für Hochrisikogruppen (Frauen unter 25 Jahren und in anderen Risikogruppen, z. B. Frauen und Männer mit mehreren Sexualpartnern, bei häufigem Partnerwechsel etc.) (22).

Die *schottischen (SIGN) Leitlinien* empfehlen ein Screening von sexuell aktiven Frauen unter 25 und anderer Hochrisikogruppen (bei Schwangerschaftsabbruch, häufig wechselnde Partner etc.) (23)

Die *Europäischen Leitlinien* für sexuell übertragbare Krankheiten empfehlen als Konsensuspapier von *WHO (World Health Organization)*, *AGUM (Association for Genito-Urinary Medicine)* und *IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections)* ein Screening für Frauen unter 25 und für andere Hochrisikogruppen (wechselnde Partner, vor Schwangerschaftsabbruch etc.) (24).

Zusammenfassung

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten bestehen Hinweise für den Nutzen eines Screeningverfahrens auf genitale Chlamydieninfektionen in bestimmten Risikogruppen hinsichtlich der Primärprävention von entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens, die zu ektopischen Schwangerschaften, tubarer Sterilität und anderen schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen können. Ein opportunistisches Screening wäre in Deutschland im Zusammenhang mit den Untersuchungen und Beratungen zur Empfängnisverhütung denkbar. Aufgrund der Bedeutung tubarer Sterilitäten und den damit verbundenen Aufwänden ist das Beratungsthema prioritär zu beraten"

Anhang 1

Literatur

- (1) R. E. Johnson, W. J. Newhall, J. R. Papp, J. S. Knapp, C. M. Black, T. L. Gift, R. Steece, L. E. Markowitz, O. J. Devine, C. M. Walsh, S. Wang, D. C. Gunter, K. L. Irwin, S. DeLisle, and S. M. Berman. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections--2002. *MMWR Recomm.Rep.* 51 (RR-15):1-38, 2002.
- (2) Robert Koch Institut (RKI). Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch *Chlamydia trachomatis*. *Epidemiologisches Bulletin* 12:1-4, 2001.
- (3) J. Koch and W. Kirschner. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydiae-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. *Infektionsepidemiologisches Bulletin* 97 (II):1-7, 1997.
- (4) B. F. Herrmann, A. B. Johansson, and P. A. Mardh. A retrospective study of efforts to diagnose infections by *Chlamydia trachomatis* in a Swedish county. *Sex Transm.Dis.* 18 (4):233-237, 1991.
- (5) M. Egger, N. Low, G. D. Smith, B. Lindblom, and B. Herrmann. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 316 (7147):1776-1780, 1998.
- (6) D. G. Addiss, M. L. Vaughn, D. Ludka, J. Pfister, and J. P. Davis. Decreased prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin. *Sex Transm.Dis.* 20 (1):28-35, 1993.
- (7) D. Scholes, A. Stergachis, F. E. Heidrich, H. Andrilla, K. K. Holmes, and W. E. Stamm. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N.Engl.J.Med.* 334 (21):1362-1366, 1996.
- (8) UK Department of Health. Summary and conclusions of CMO's Expert Advisory Group on *Chlamydia trachomatis*. 1998.
- (9) M. Chernesky, D. Jang, J. Krepel, J. Sellors, and J. Mahony. Impact of reference standard sensitivity on accuracy of rapid antigen detection assays and a leukocyte esterase dipstick for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in first-void urine specimens from men. *J.Clin.Microbiol.* 37 (9):2777-2780, 1999.
- (10) M. R. Howell, T. C. Quinn, W. Brathwaite, and C. A. Gaydos. Screening women for chlamydia trachomatis in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. *Sex Transm.Dis.* 25 (2):108-117, 1998.
- (11) T. L. Lauderdale, L. Landers, I. Thorneycroft, and K. Chapin. Comparison of the PACE 2 assay, two amplification assays, and Clearview EIA for detection of *Chlamydia trachomatis* in female endocervical and urine specimens. *J.Clin.Microbiol.* 37 (7):2223-2229, 1999.
- (12) W. J. Newhall, R. E. Johnson, S. DeLisle, D. Fine, A. Hadgu, B. Matsuda, D. Osmond, J. Campbell, and W. E. Stamm. Head-to-head evaluation of five chlamydia tests relative to a quality-assured culture standard. *J.Clin.Microbiol.* 37 (3):681-685, 1999.
- (13) J. Schachter. Rapid diagnosis of sexually transmitted diseases--speed has a price. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 4 (3):185-189, 1986.

- (14) S. Schepetiuk, T. Kok, L. Martin, R. Waddell, and G. Higgins. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urine samples by nucleic acid tests: comparison with culture and enzyme immunoassay of genital swab specimens. *J.Clin.Microbiol.* 35 (12):3355-3357, 1997.
- (15) Pol B. Van der, J. A. Williams, and R. B. Jones. Rapid antigen detection assay for identification of *Chlamydia trachomatis* infection. *J.Clin.Microbiol.* 33 (7):1920-1921, 1995.
- (16) E. Van Dyck, M. Ieven, S. Pattyn, L. Van Damme, and M. Laga. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J.Clin.Microbiol.* 39 (5):1751-1756, 2001.
- (17) J. P. Gomes, S. Viegas, A. Paulino, and M. A. Catry. Sensitivity evaluation of the Gen-Probe AMP-CT assay by pooling urine samples for the screening of *Chlamydia trachomatis* urogenital infection. *Int.J.STD AIDS* 13 (8):540-542, 2002.
- (18) J. Kapala, D. Copes, A. Sproston, J. Patel, D. Jang, A. Petrich, J. Mahony, K. Biers, and M. Chernesky. Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies for diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. *J.Clin.Microbiol.* 38 (7):2480-2483, 2000.
- (19) L. Ostergaard and J. K. Moller. Use of PCR and direct immunofluorescence microscopy for confirmation of results obtained by Syva MicroTrak *Chlamydia* enzyme immunoassay. *J.Clin.Microbiol.* 33 (10):2620-2623, 1995.
- (20) C. Y. Lau and A. K. Qureshi. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm.Dis.* 29 (9):497-502, 2002.
- (21) Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. *Am.J.Prev.Med.* 20 (3 Suppl):90-94, 2001.
- (22) H. D. Davies and E. E. Wang. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *CMAJ.* 154 (11):1631-1644, 1996.
- (23) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Genital *Chlamydia Trachomatis* Infection. A National Clinical Guideline (SIGN publication No.42). Anonymous. Anonymous. 2000.
- (24) Stry. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int.J.STD AIDS* 12 Suppl 3:30-33, 2001.
- (25) UK National Screening Committee. The UK National Screening Committee's Criteria for Appraising the Viability, Effectiveness and Appropriateness of a Screening Programme (Appendix C). In: *Second Report of the UK National Screening Committee*, Anonymous 2000, p. 26-27.
- (26) L. Ostergaard, B. Andersen, J. K. Moller, and F. Olesen. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of *Chlamydia trachomatis* in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. *Clin.Infect.Dis.* 31 (4):951-957, 2000.
- (27) B. Andersen, F. Olesen, J. K. Moller, and L. Ostergaard. Population-based strategies for outreach screening of urogenital *Chlamydia trachomatis* infections: a randomized, controlled trial. *J.Infect.Dis.* 185 (2):252-258, 2002.

Anhang 2

Tabelle 1: Testmethoden zum Nachweis von Chlamydia trachomatis/ Labortests

Testmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz	Autor	N =
EIA	42	100	Antigen-Elisa	Van Dyck, 2001	733
LCR/Cervix	90	98			
PCR/Cervix	98	98,6			
EIA	45	100	Kultur	Schepetiuk, 1997	1005
LCR/Urin	75	100			
PCR/Urin	95	99,9			
EIA(auch Schnelltests)	70	94	Kultur	Howell, 1998	18.000 (Metaanalyse aus 23 Studien)
Pace 2	75,9	98,8			
PCR Cervix	87,6	99			
PCR Urin	89,3	99			
LCR Cervix	93,9	99			
LCR Urin	89,7	99			
Kultur	85	100			
IFT(DFA)	75,3	99,92	Kultur	Newhall, 1999	4.980
EIA (3 Tests)	61,1-70,6	99,94-99,96			

Tabelle 2: Testmethoden zum Nachweis von Chlamydia trachomatis/ Schnelltests

Testmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz	Autor	N =
Sure Cell (EIA)	75	100	Kultur und DFA	Van der Pol, 1995	507
Clearview Chlamydia(EIA)	67,7	95,5	LCR/Urin	Chernesky, 1999	128
Chlamydia Abott	70,9	95,5			
Surecell(Kodak)	62,9	100			
Clearview EIA	50	100	3 positive Referenzteste	Lauderdale, 1999	787
Pace 2	80,6	99,9			
LCR Abbott	96,8	99,9			
Gen Probe (amplifiziert)	100	99,9			
Quick Vue EIA (Prävalenz ↓)	25	100	PCR Cervix	Rani, 2002	100
Quick Vue EIA (Prävalenz ↑)	65	100			
EIAs, inklusive unterschiedl. Schnelltests	70	94	Kultur	Howell 1998 (s. Tabelle1)	18.000

10.3. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

Banz. Nr. 100 (S. 11 495) vom 29.05.2004

Bekanntmachungen

□ Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung

[1837 A] **Bekanntmachung**

des Gemeinsamen Bundesausschusses

gemäß § 91 Abs. 5

des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

über ein Beratungsthema zu Überprüfungen

gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Vom 13. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 11. Mai 2004 wird folgendes Thema indikationsbezogen beraten:

„Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges bis zum 30. August 2004 möglichst in elektronischer Form einzureichen an folgende Adresse:

praevention_chlamydien@g-ba.de.

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Siegburg, den 13. Mai 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. H e s s

10.4. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 Abs. 5 SGB V über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 13. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 11. Mai 2004 wird folgendes Thema indikationsbezogen beraten:

„Screening auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen bei Frauen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizini-

schen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges bis zum 30. August 2004 möglichst in elektronischer Form einzureichen an folgende Adresse: praevention_chlamydien@g-ba.de. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Siegburg, den 13. 5. 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. Hess

10.5. Fragenkatalog vom 11. Mai 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Familienplanung“

Fragenkatalog zum Thema: “Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion bei Frauen“

Vorbemerkungen

Die nachstehenden Fragen beziehen sich sowohl auf die Untersuchung schwangerer (im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge) als auch nicht schwangerer Frauen und sollten dementsprechend differenziert (Schwangere/nicht Schwangere) beantwortet werden.

Maßgeblich für die Beratung des Bundesausschusses sind die wissenschaftlichen Belege (Studien und sonstige wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (zitierte Literatur bitte möglichst in Kopie beilegen). Sollten Sie einzelne Fragen nicht beantworten können, bitten wir Sie um entsprechende Kennzeichnung, da auch dies ein wertvoller Hinweis für die Beratungen sein kann.

Epidemiologie

1. Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von genitalen Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen in Deutschland (wenn möglich stratifiziert nach Altersgruppen, z. B. in 5-Jahresschritten)?
2. Welche relevanten Folgeerkrankungen kommen mit welcher Häufigkeit vor und wie ist der ätiologische Zusammenhang zwischen diesen Folgeerkrankungen mit genitalen Chlamydien-Infektionen belegt?
3. Welche Risikofaktoren prädisponieren für genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen?

Testverfahren allgemein

4. Welche Testverfahren stehen zum Nachweis einer genitalen Chlamydien-Infektion zur Verfügung und wie sind Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte) und Reproduzierbarkeit dieser Testverfahren zu bewerten?
5. Ist eine Partner-Diagnostik erforderlich, wenn ja, mit welchem Testverfahren?

Therapie

6. Welche Therapien sind bei Vorliegen einer genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion einzusetzen (bitte konkrete Angaben zu Dosierungen und Dauer)?
7. Wie ist die therapeutische Wirksamkeit belegt und welche Nebenwirkungen hat die Therapie?
8. Wie hoch schätzen Sie die Compliance bei der Frau und ggf. beim Partner, ggf. für unterschiedliche Therapieregime?
9. Wie hoch sind die Therapiekosten pro Standardbehandlungsfall (ggf. unter Einschluss der Partnerbehandlung)?

10. Welche Kontrolluntersuchungen sind in welcher Frequenz und mit welchem Intervall (ggf. unter Einbeziehung des Partners) erforderlich?

Screening

11. Welches Ziel kann durch ein Screening auf genitale Chlamydien-Infektionen bei Frauen erreicht werden? Bitte konkretisieren Sie, soweit möglich, die Zielparame-
ter.
12. Welche Zielgruppen sind zu definieren?
13. Welcher Testzeitpunkt (z. B. Gestationsalter bei Schwangeren) ist geeignet?
14. Welches der unter 5. genannten Testverfahren (oder welche Testkombination) halten Sie im Rahmen eines Screenings für geeignet?
15. Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, Testinter-
vall, Partnerdiagnostik und –therapie)?
16. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche
Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch Positive, Pathologisierung von
Frauen, Belastung der Partnerschaft)?

Qualitätssicherung

17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung,
Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie bei
der von Ihnen vorgeschlagenen Screening-Strategie für erforderlich?

Wirtschaftlichkeit

18. Wie hoch sind die Kosten der unter 5. genannten Testverfahren pro Untersu-
chung (ggf. unter Einschluss der Partnerdiagnostik)?
19. Welche Teststrategie (Testverfahren) im Rahmen eines Screening-Programms
halten Sie für wirtschaftlich vertretbar und angemessen (z. B. "Pooling")?
20. Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Un-
tersuchung und pro entdeckter Chlamydia trachomatis-Infektion einer Frau, (wie
hoch ist die „number needed to screen“)? Wie hoch schätzen Sie die Gesamt-
kosten pro Jahr?
21. Welche Kosten können durch ein Screening vermieden werden?

Ergänzung

22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berück-
sichtigt wurden?

Interessenkonflikte

23. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.
B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie ggf. Angaben zu mögli-
chen kommerziellen Interessenkonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für
die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

**Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Li-
teratur und eine Liste der Anlagen.**

10.6. Liste der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Institution	Absender		Eingangsdatum
Verband der Diagnostica - Industrie e.V., VDPGH	Dierk Meyer-Lüerßen VERBAND DER DIAGNOSTICA - INDUSTRIE e. V. Münchener Str. 49 60329 Frankfurt	Literaturverzeichnis, Anlagen (71 Publikationen)	27.08.2004
DIGENE Deutschland GmbH	Peter Brauer, General Manager DIGENE Deutschland GmbH	Anlage 1: Literaturverzeichnis mit 24 Publikationen) Anlage 2: Daten zur Testgüte des DIGENE Testverfahrens (Nukleinsäurehybridisierungssassay aus Zervixabstrichen)	11.08.2004
Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München	Prof. Dr. med. habil. Klaus Friese, Direktor der 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, Dr. med. Ioannis Mylonas, Leiter der Abteilung für Infektiologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, LMU München	Literaturverzeichnis mit 72 Referenzen	08.03.2005

10.7. Beschluss des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V zu den

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien:

Screening auf genitale Chlamydia trachomatis- Infektionen bei Frauen

Vom 13. September 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. September 2007 Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien beschlossen.

- A. Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz 1986, Nr. 60 a) zuletzt geändert am 1. Dezember 2003 (BAnz 2004, S. 5026) sind wie folgt zu ändern:
- I. In Abschnitt **B. Empfängnisregelung** wird in Nummer. 9. nach Buchstabe b eingefügt:
- „c) einmal jährlich Untersuchung einer Probe auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, die sexuell aktiv sind. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?“ (Muster s. Anlage I) zur Verfügung zu stellen. Das Screening wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.
- Als Übergangsregelung kann das Screening bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.
- Schnelltests (sog. „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.“

- II. In Abschnitt **D. Schwangerschaftsabbruch** wird in Nummer 3.3 nach Buchstabe a) unter dem letzten Spiegelstrich angefügt:
„- die Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen:
Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.
Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.
Schnelltests (sog. „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet.“
- III. Am Ende der Richtlinien wird folgende Anlage I angefügt:

Anlage I
der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch

Merkblatt:

Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?

Liebe Leserin,
dieses Merkblatt erläutert, warum beschwerdefreien Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr in Deutschland ein jährlicher Test auf Chlamydien angeboten wird und will Ihnen unterstützend zu dem ärztlichen Beratungsgespräch eine Entscheidungshilfe für die Durchführung des Tests bieten. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin wenden.

Die wichtigsten Informationen:

- Chlamydien (sprich: "Klamüdien") sind Bakterien und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen.
- Viele Menschen tragen diese Bakterien in sich, ohne davon zu wissen und können sie an andere weitergeben.
- Auch wenn die Infektion mit Chlamydien meistens keine Beschwerden verursacht, kann sie dennoch für junge Frauen ernste Folgen haben; im schlimmsten Fall kann es zur Unfruchtbarkeit kommen
- Wird die Infektion rechtzeitig erkannt, kann sie gut mit Antibiotika behandelt werden.

Wie Sie sich anstecken können:

- Vor allem beim ungeschützten Geschlechtsverkehr .

Wie Sie sich nicht anstecken können:

- Durch Umarmungen, gemeinsames Baden, Schwimmbäder und Toilettenbrillen.

Wie Sie sich schützen können:

- Vor allem durch die Benutzung von Kondomen.
- Andere Verhütungsmittel, wie zum Beispiel die Pille, schützen nicht vor einer Infektion mit Chlamydien.

Was bedeutet eine Chlamydieninfektion?

Die Chlamydieninfektion gehört zu den am häufigsten vorkommenden sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Bakterien können sich im Intimbereich ansiedeln und vermehren.

In Deutschland geht man von 300.000 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Etwa 7 von 10 infizierten Frauen und 5 von 10 infizierten Männern haben keine Symptome und merken daher von der Infektion nichts. Eine Infektion kann man auch niemandem ansehen. Sie hat auch gar nichts mit Unsauberkeit zu tun.

Wenn Symptome auftreten, sind sie meist leicht. Auf eine mögliche Infektion bei einer Frau können hindeuten: ungewöhnlicher Ausfluss aus der Scheide, Zwischenblutungen, Blutungen direkt nach dem Verkehr, Schmerzen beim Wasserlassen. Lassen Sie sich bitte bei Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin beraten, wenn Sie solche Symptome bemerken.

Vor allem bei Frauen sind Folgeerkrankungen durch die Infektion mit Chlamydien bekannt.

Unbehandelte Chlamydieninfektionen können zu Entzündungen der Gebärmutter und der Eileiter führen (das passiert bei ungefähr 4 von 10 infizierten Frauen). Hierdurch können dauerhafte Schäden insbesondere an den Eileitern entstehen. Diese können unter anderem dazu führen, dass Frauen später nicht mehr auf natürlichem Weg schwanger werden können.

Die Infektion kann auch ohne Behandlung und ohne schwere Folgen ausheilen. Keiner kann jedoch vorhersagen, ob eine Infektion von alleine ausheilen oder zu schweren Folgeerkrankungen führen wird.

Warum wird mir ein Test auf Chlamydien angeboten?

Jeder sexuell aktive Mensch kann sich mit Chlamydien anstecken. Junge Frauen sind besonders oft von einer Infektion betroffen (in Deutschland ca. 4 bis 10 von 100). Das Risiko steigt mit der Zahl der Sexualpartner.

Weil vor allem bei Frauen schwere und dauerhafte Folgeerkrankungen bekannt sind, die man durch rechtzeitige Behandlung größtenteils verhüten kann, wird Ihnen ein Chlamydientest angeboten.

Der Test kann mit Hilfe einer Urinprobe durchgeführt werden, da sich die Erreger auch im Urin nachweisen lassen. Manchmal wird der Arzt bzw. die Ärztin Ihnen vielleicht auch einen Abstrich vorschlagen, dafür ist eine gynäkologische Untersuchung notwendig. Beide Varianten sind sehr zuverlässig und das Ergebnis liegt meist in wenigen Tagen vor.

Die Chlamydieninfektion wird mit Antibiotika behandelt. Die verwendeten Medikamente sind

meist gut verträglich, selten treten Nebenwirkungen wie Erbrechen und Durchfall auf. Wenn man das Medikament in der vorgeschriebenen Weise einnimmt, heilt die Infektion in der Regel folgenlos aus. Wenn schon vor der Behandlung Schäden eingetreten sind, können sie durch die Behandlung allerdings nicht rückgängig gemacht werden.

Was sollte ich vor einem Chlamydientest bedenken?

Wenn bei Ihnen eine Chlamydieninfektion festgestellt wird, muss auch Ihr Partner behandelt werden, da er auch infiziert sein kann. Sonst kann es nach Abschluss Ihrer Behandlung zu einer Neuinfektion durch Ihren Partner kommen. Vermeiden Sie außerdem ungeschützten Sex (ohne Kondom), solange die Behandlung andauert.

Der Test auf eine Chlamydieninfektion kann Ihnen nicht sagen, wie lange Sie schon infiziert sind. Da häufig auch keine Symptome auftreten, ist es schwierig festzustellen, wann und bei wem man sich möglicherweise angesteckt hat. Eine Infektion bedeutet daher nicht unbedingt, dass ihr Partner fremdgegangen ist.

Bei Bedenken oder Sorgen können Sie mit Ihrem behandelnden Arzt oder Ihrer behandelnden Ärztin sprechen.

Wer erfährt von dem Test?

Außer Ihnen und Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin, die Ihnen das Testergebnis mitteilen, erfährt niemand von dem Test. Die Ärzte und ihr Personal unterliegen der Schweigepflicht.

Was kostet der Test auf Chlamydien?

Die Kosten für einen Früherkennungstest bei beschwerdefreien Frauen werden einmal jährlich bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Chlamydieninfektionen und andere durch Sex übertragbare Erkrankungen

Die Chlamydieninfektion ist nur eine von den Krankheiten, die durch Sex übertragen werden können. Einen sicheren Schutz vor einer Ansteckung mit einer solchen Krankheit gibt es nur bei völligem Verzicht auf Sex oder lebenslanger Treue zweier nicht infizierter Partner. Die Wirklichkeit ist aber oft anders, deshalb sollte man sich vor einer möglichen Ansteckung schützen.

Der wichtigste Schutz:

Der Gebrauch von Kondomen vermindert das Risiko einer Ansteckung mit sexuell übertragbaren Krankheiten deutlich. Bitte beachten Sie, dass die Pille nicht vor einer Infektion mit einer sexuell übertragbaren Krankheit schützen kann.

Wo bekomme ich weitere Informationen?

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt informiert Sie gern bei weiteren Fragen.

Darüber hinaus bieten die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA, Internetadresse: www.bzga.de) und andere Organisationen weitere Informationen zum Thema sexuell übertragbare Erkrankungen an.

Stand: November 2006

Das Merkblatt ist eine Anlage der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Tel 02241 – 9388-0 Fax 02241 – 9388-573 www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der Gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreter aktiv mitwirken. Entscheidungen des G-BA stehen unter der Rechtsaufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach Kriterien der evidenzbasierten Patientenein-formation entwickelt.

Literatur:

De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005

Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003.

Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections (update 2001).

Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia (Summary).

- B. Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz 1986, Nr. 60a) zuletzt geändert am 24. März 2003 (BAnz 2003, S. 14 906) sind wie folgt zu ändern:

In A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft Nummer. 2 Buchstabe b) werden nach den Wörtern „Die Allgemeinuntersuchung,“ die folgenden Absätze eingefügt:

„die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Zervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sog. „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet.

Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:“

Der Absatz beginnend mit den Wörtern „die gynäkologische Untersuchung (einschließlich“ und endend mit den Wörtern „diagnostische Maßnahmen:“ wird gestrichen.

- C. Die Änderungen der Richtlinien treten am 1. Januar 2008 in Kraft.

Siegburg, den 13. September 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

10.8. Tragende Gründe

Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien:

Screening auf genitale Chlamydia trachomatis- Infektionen bei Frauen

Vom 13. September 2007

1. Ablauf des Beratungsverfahrens

Die Überprüfung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit eines Screenings auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen gemäß § 135 Abs. 1 und § 25 SGB V beruht auf einem Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 03.12.2003. Das Beratungsthema wurde am 29.05.2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Beratung zur Nutzenbewertung und medizinischen Notwendigkeit erfolgte ab April 2004 in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses (UA) Familienplanung und ab 01.01.2006 in einer Themengruppe (TG) des G-BA bis Mai 2006. Laut § 15 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hat die nach § 14 Abs. 2 VerfO für die Bewertung einer Methode zuständige TG aufgrund eigener Recherchen den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit zu überprüfen und über das Ergebnis einen Bericht zu erstellen. Dieser Bericht wurde in der TG am 05.05.2006 vorgelegt und konsentiert.

Die Beratungen wurden abschließend fortgeführt in einer AG zur sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit und im UA konsentiert.

2. Überprüfung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

a) Studienlage

Die TG konnte bei der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit eines Screenings auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen auf mehrere systematische Auswertungen (vier HTA Berichte aus Kanada, den USA,

Frankreich und den Niederlanden und zwei weitere Informationssynthesen aus den USA) zurückgreifen. Diese Berichte erwiesen sich nach kritischer Auswertung als methodisch und qualitativ so hochwertig, dass der damit aufgearbeitete Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als zutreffende Grundlage angesehen wurde. Zur Beantwortung spezieller Teilfragen (Testung auf Chlamydien vor Schwangerschaftsabbruch, Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge, Testgüte eines Poolingverfahrens bei Verwendung von Nukleinsäure-Amplifikationstests sowie Infektionshäufigkeit in Deutschland) hat die TG zusätzliche systematische Literaturrecherchen durchgeführt.

Die Beratung erfolgte unter Einbeziehung der eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Auswertung der internationalen, wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

b) Hintergrund

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion ist weltweit die häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Die Infektion verläuft überwiegend asymptomatisch und birgt bei der Frau die Gefahr entzündlicher Erkrankungen des kleinen Beckens (Pelvic Inflammatory Disease, PID). Als schwere Folgerkrankungen können insbesondere Sterilität, chronische Unterbauschmerzen und ektopische Schwangerschaften resultieren. Neugeborene infizierter Mütter entwickeln in einem erheblichen Anteil Bindehautentzündungen (Konjunktivitiden) und Lungenentzündungen (Pneumonien), darüber hinaus gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Frühgeburtlichkeit, vorzeitigem Blasensprung, kindlichem Untergewicht („small for gestational age“=SGA) und anderen Schwangerschaftskomplikationen.

Die Chlamydia trachomatis-Prävalenz variiert in unterschiedlichen Populationen, Gruppen mit besonders hohem Risiko sind nach übereinstimmenden nationalen und internationalen Daten sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren sowie Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter ab, für Deutschland schätzt das Robert Koch Institut die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 300.000. Die durchschnittliche Prävalenz wird mit 2-5% angegeben, kann aber in risikobehafteten Kollektiven deutlich höhere Werte erreichen.

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion lässt sich wirksam und kostengünstig behandeln, wobei zur Vermeidung von Re-Infektionen die konsequente Partnermitbehandlung erforderlich ist.

In Deutschland ist ein Screening auf Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Schwangeren (mittels Antigennachweis durch Enzymimmunoassay oder Gensondentest ohne Amplifikation) seit 1995 Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge.

c) Ergebnis

Die Auswertung der Stellungnahmen sowie die Bearbeitung der systematisch recherchierten Literatur, die gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin priorisiert und bewertet wurde, führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Der Nutzen eines Chlamydien-Screenings bei Frauen ist mit unterschiedlich hoher Evidenz belegt:
 - a) Testung und nachfolgende Behandlung in der Altersgruppe unter 25 Jahren führen zu einer signifikanten Reduktion von Folgeerkrankungen. Ein geeignetes Testintervall lässt sich aus den vorliegenden Unterlagen zwar nicht unmittelbar ableiten, jedoch liegt eine Studie mit hoher Aussagekraft (RCT) vor, die eine signifikante PID-Reduktion im Zeitraum eines Jahres nach Testung nachweist (Scholes, Stergachis et al. NEJM 1996). Damit lässt es sich – auch unter Verweis auf das Vorgehen in anderen Industrienationen – begründen, dass ein opportunistisches Screening-Programm mit einem Anspruch der begünstigten Versicherten auf eine jährliche Testung eingeführt wird.
 - b) Es liegen überzeugende Belege für den Nutzen eines Screenings bei Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch vor.
 - c) Es gibt Hinweise für den Nutzen eines Screenings bei Schwangeren. Der optimale Zeitpunkt der Untersuchung während der Schwangerschaft lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht schlüssig ableiten. Das bereits bestehende Chlamydien-Screening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien ist hinsichtlich des zu verwendenden Testverfahrens zu ändern, da die bisher dort festgelegten Testverfahren (Antigennachweis oder Nukleinsäurenachweis ohne Amplifikation) nicht mehr dem aktuellen medizinischen Versorgungsstandard entsprechen.

2. Nukleinsäure-Amplifikationstests (NATs) sind die überlegenen Testverfahren.

Sowohl Urin- als auch Endozervikalabstriche sind als Probenmaterial sowohl für die Individualtestung als auch das Pooling geeignet. Signifikante Unterschiede zwischen den Materialien (Urin/Endozervikalzellen) hinsichtlich relevanter Testgüteparameter sind nicht nachgewiesen, die Urinuntersuchung bietet jedoch den Vorteil der weniger aufwändigen Vorgehensweise für die Patientin.

- a) Der wirtschaftliche Einsatz dieser gegenüber anderen Testverfahren lässt sich ohne wesentliche Verluste hinsichtlich der Testgüte durch Pooling mehrerer Proben erreichen. Die Verwendung dieser Tests ist bereits jetzt als Individualtest im Rahmen der kurativen vertragsärztlichen Versorgung zugelassen. Zum Zweck eines Screenings ist ein Proben-Pooling gemäß Studienlage eine zuverlässige, kostengünstige und sichere Methode, die keine wesentlichen Einschränkungen der Testgüte zur Folge hat.
- b) Für eine Übergangszeit bis 31.12.2008 kann vertreten werden, dass der bisher im Rahmen des bestehenden Schwangerenscreenings häufig verwendete Enzymimmunoassay (EIA) weiter verwendet wird. Der sog. „Gensondentest“ (Nukleinsäure-Nachweis ohne Amplifikation) hingegen

liefert keine qualitativ besseren Ergebnisse, ist jedoch kostenaufwändiger und damit vergleichsweise unwirtschaftlich und wird deshalb ausgeschlossen. Schnelltests (sog. „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind gemäß internationaler Datenlage für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.

3. Überprüfung der Wirtschaftlichkeit

Zur Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wurden Informationssynthesen aus internationalen Analysen bearbeitet. Diese ergeben Hinweise auf eine ökonomische Effektivität eines opportunistischen Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren, den Schwangeren und den Frauen vor Schwangerschaftsabbruch, deren Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext auf Grund zahlreicher fehlender Daten nicht im Einzelnen überprüfbar ist. Eine Modulation bei verschiedenen Testverfahren wurde vorgenommen und ist dem Abschlussbericht zu entnehmen.

4. Umfassende Abwägung

Der UA Familienplanung hat den Bericht der TG zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit und zum Nutzen sowie das Prüfergebnis zur Wirtschaftlichkeit kritisch geprüft, umfassend beraten und das Ergebnis bestätigt.

Nach Überprüfung der relevanten internationalen Studien zu dieser Thematik, kommt der UA zu folgender Empfehlung:

unter den zur Verfügung stehenden Testmethoden erweisen sich nach derzeitiger Datenlage die Nukleinsäureamplifizierenden Nachweis-Methoden (NAT) als die genauesten, aber auch teuersten Tests. Zum Zweck eines Screenings ist ein Proben-Pooling gemäß Studienlage eine zuverlässige, kostengünstige und sichere Methode, die keine wesentlichen Einschränkungen der Testgüte zur Folge hat. Da die Testkits derzeit für das Poolingverfahren nicht optimiert sind, wird eine längere Frist zur Umstellung vorgesehen.

Zur Frage einer wissenschaftlichen Evaluation eines opportunistischen Screenings für sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren werden derzeit Gespräche mit Vertretern des RKI, des BMG und der BZgA geführt.

5. Merkblatt für das neu eingeführte opportunistische Screening bei jungen Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr:

Als Hilfestellung für die Information der Frau für dieses neu eingeführte Screening im Rahmen der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch erläutert das Merkblatt, welches als Anlage den Richtlinien beigelegt wird, warum beschwerdefreien Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr in Deutschland ein jährlicher Test auf Chlamydien angeboten wird. Das Merkblatt wurde in Zusammenarbeit mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) erstellt.

6. Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Die Bundesärztekammer begrüßt in ihrer Stellungnahme die geplante Einführung eines Chlamydien Screenings (1) bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, (2) bei Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch und (3) die Umstellung des schon bestehenden Screening-Verfahrens bei Schwangerschaft auf Nukleinsäure-Amplifikationstests sowie die Erstellung eines Merkblatts und dessen Verankerung in den Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. Die konkreten Änderungsvorschläge und Anmerkungen wurden im Einzelnen beraten und teilweise übernommen.

7. Stellungnahme gem. § 92 Abs. 1b SGB V

Den Berufsorganisationen der Hebammen und Endbindungspfleger wurde zu den Änderungsempfehlungen der Mutterschafts-Richtlinien Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die eingegangene Stellungnahme wurde ausführlich gewürdigt.

Siegburg, den 13. September 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

10.9. Nichtbeanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53117 Bonn
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3-8
53721 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: <i>Dr. Dr. Böhm</i>				
Kopie: <i>Hausarbeit</i>				
Eingang: 26. Nov. 2007				
Vors.	GF	M-VL	QS-V	AM
	P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

vorab per Fax: 02241-938835

REFERAT 213
Walter Schmitz
Rochusstraße 1, 53123 Bonn
53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 26. November 2007
AZ 213 - 44746 - 5
213 - 44746 - 32

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V vom 13.09.2007
hier: Änderung der Mutterschafts-Richtlinie:**

1. Änderung der Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-RL
Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen
2. Änderung der Mutterschafts-RL
Merkblatt zum empfohlenen HIV-Antikörpertest für Schwangere

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte Beschluss nach § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinie (Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen) und Änderung der Mutterschafts-Richtlinie (Merkblatt zum empfohlenen HIV - Antikörpertest für Schwangere), wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

gez.: Dr. Langenbacher

Aufgefertigt:

Schmitz



10.10. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 239 (S. 8 326) vom 21.12.2007

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1300 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien
zur Empfängnisregelung und
zum Schwangerschaftsabbruch
sowie der Mutterschafts-Richtlinien:
Screening auf genitale
Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen

Vom 13. September 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. September 2007 Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien beschlossen.

A.

Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5026) sind wie folgt zu ändern:

I. In Abschnitt B. Empfängnisregelung wird in Nummer 9 nach Buchstabe b eingefügt:

„c) einmal jährlich Untersuchung einer Probe auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, die sexuell aktiv sind. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?“ (Muster siehe Anlage I) zur Verfügung zu stellen.

Das Screening wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann das Screening bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.“

II. In Abschnitt D. Schwangerschaftsabbruch wird in Nummer 3.3 nach Buchstabe a unter dem letzten Spiegelstrich angefügt:

„— die Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen:

Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet.“

III. Am Ende der Richtlinien wird folgende Anlage I angefügt:

Anlage I

der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch

Merkblatt:

Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?

Liebe Leserin,

dieses Merkblatt erläutert, warum beschwerdefreien Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr in Deutschland ein jährlicher Test auf Chlamydien angeboten wird und will Ihnen unterstützend zu dem ärztlichen Beratungsgespräch eine Entscheidungshilfe für die Durchführung des Tests bieten. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin wenden.

Die wichtigsten Informationen:

- Chlamydien (sprich: „Klamüdien“) sind Bakterien und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen.
- Viele Menschen tragen diese Bakterien in sich, ohne davon zu wissen und können sie an andere weitergeben.
- Auch wenn die Infektion mit Chlamydien meistens keine Beschwerden verursacht, kann sie dennoch für junge Frauen ernste Folgen haben; im schlimmsten Fall kann es zur Unfruchtbarkeit kommen.
- Wird die Infektion rechtzeitig erkannt, kann sie gut mit Antibiotika behandelt werden.

Wie Sie sich anstecken können:

- Vor allem beim ungeschützten Geschlechtsverkehr.

Wie Sie sich nicht anstecken können:

- Durch Umarmungen, gemeinsames Baden, Schwimmbäder und Toilettenbrillen.

Wie Sie sich schützen können:

- Vor allem durch die Benutzung von Kondomen.
- Andere Verhütungsmittel, wie zum Beispiel die Pille, schützen nicht vor einer Infektion mit Chlamydien.

Was bedeutet eine Chlamydieninfektion?

Die Chlamydieninfektion gehört zu den am häufigsten vorkommenden sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Bakterien können sich im Intimbereich ansiedeln und vermehren.

In Deutschland geht man von 300 000 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Etwa 7 von 10 infizierten Frauen und 5 von 10 infizierten Männern haben keine Symptome und merken daher von der Infektion nichts. Eine Infektion kann man auch niemandem ansehen. Sie hat auch gar nichts mit Unsauberkeit zu tun.

Wenn Symptome auftreten, sind sie meist leicht. Auf eine mögliche Infektion bei einer Frau können hindeuten: ungewöhnlicher Ausfluss aus der Scheide, Zwischenblutungen, Blutungen direkt nach dem Verkehr, Schmerzen beim Wasserlassen. Lassen Sie sich bitte bei Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin beraten, wenn Sie solche Symptome bemerken.

Vor allem bei Frauen sind Folgeerkrankungen durch die Infektion mit Chlamydien bekannt.

Unbehandelte Chlamydieninfektionen können zu Entzündungen der Gebärmutter und der Eileiter führen (das passiert bei ungefähr 4 von 10 infizierten Frauen). Hierdurch können dauerhafte Schäden insbesondere an den Eileitern entstehen. Diese können unter anderem dazu führen, dass Frauen später nicht mehr auf natürlichem Weg schwanger werden können.

Die Infektion kann auch ohne Behandlung und ohne schwere Folgen ausheilen. Keiner kann jedoch vorhersagen, ob eine Infektion von alleine ausheilen oder zu schweren Folgeerkrankungen führen wird.

Warum wird mir ein Test auf Chlamydien angeboten?

Jeder sexuell aktive Mensch kann sich mit Chlamydien anstecken. Junge Frauen sind besonders oft von einer Infektion betroffen (in Deutschland ca. 4 bis 10 von 100). Das Risiko steigt mit der Zahl der Sexualpartner.

Weil vor allem bei Frauen schwere und dauerhafte Folgeerkrankungen bekannt sind, die man durch rechtzeitige Behandlung größtenteils verhüten kann, wird Ihnen ein Chlamydientest angeboten.

Der Test kann mit Hilfe einer Urinprobe durchgeführt werden, da sich die Erreger auch im Urin nachweisen lassen. Manchmal wird der Arzt bzw. die Ärztin Ihnen vielleicht auch einen Abstrich vorschlagen, dafür ist eine gynäkologische Untersuchung notwendig. Beide Varianten sind sehr zuverlässig und das Ergebnis liegt meist in wenigen Tagen vor.

Die Chlamydieninfektion wird mit Antibiotika behandelt. Die verwendeten Medikamente sind meist gut verträglich, selten treten Nebenwirkungen wie Erbrechen und Durchfall auf. Wenn man das Medikament in der vorgeschriebenen Weise einnimmt, heilt die Infektion in der Regel folgenlos aus. Wenn schon vor der Behandlung Schäden eingetreten sind, können sie durch die Behandlung allerdings nicht rückgängig gemacht werden.

Was sollte ich vor einem Chlamydientest bedenken?

Wenn bei Ihnen eine Chlamydieninfektion festgestellt wird, muss auch Ihr Partner behandelt werden, da er auch infiziert sein kann. Sonst kann es nach Abschluss Ihrer Behandlung zu einer Neuinfektion durch Ihren Partner kommen. Vermeiden Sie außerdem ungeschützten Sex (ohne Kondom), solange die Behandlung andauert.

Der Test auf eine Chlamydieninfektion kann Ihnen nicht sagen, wie lange Sie schon infiziert sind. Da häufig auch keine Symptome auftreten, ist es schwierig festzustellen, wann und bei wem man sich möglicherweise angesteckt hat. Eine Infektion bedeutet daher nicht unbedingt, dass ihr Partner fremdgegangen ist.

Bei Bedenken oder Sorgen können Sie mit Ihrem behandelnden Arzt oder Ihrer behandelnden Ärztin sprechen.

Wer erfährt von dem Test?

Außer Ihnen und Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin, die Ihnen das Testergebnis mitteilen, erfährt niemand von dem Test. Die Ärzte und ihr Personal unterliegen der Schweigepflicht.

Was kostet der Test auf Chlamydien?

Die Kosten für einen Früherkennungstest bei beschwerdefreien Frauen werden einmal jährlich bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Chlamydieninfektionen und andere durch Sex übertragbare Erkrankungen

Die Chlamydieninfektion ist nur eine von den Krankheiten, die durch Sex übertragen werden können. Einen sicheren Schutz vor einer Ansteckung mit einer solchen Krankheit gibt es nur bei völligem Verzicht auf Sex oder lebenslanger Treue zweier nicht infizierter Partner. Die Wirklichkeit ist aber oft anders, deshalb sollte man sich vor einer möglichen Ansteckung schützen.

Der wichtigste Schutz:

Der Gebrauch von Kondomen vermindert das Risiko einer Ansteckung mit sexuell übertragbaren Krankheiten deutlich. Bitte beachten Sie, dass die Pille nicht vor einer Infektion mit einer sexuell übertragbaren Krankheit schützen kann.

Wo bekomme ich weitere Informationen?

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt informiert Sie gern bei weiteren Fragen. Darüber hinaus bieten die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA, Internetadresse: www.bzga.de) und andere Organisationen weitere Informationen zum Thema sexuell übertragbare Erkrankungen an.

Stand: November 2006

Das Merkblatt ist eine Anlage der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Telefon: 0 22 41-93 88-0

Telefax: 0 22 41-93 88-5 73

www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der Gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreter aktiv mitwirken. Entscheidungen des G-BA stehen unter der Rechtsaufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach Kriterien der evidenzbasierten Patienteninformation entwickelt.

Literatur:

De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R.: Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005

Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No. 01 – S003.

Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections (update 2001).

Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia (Summary).

B.

Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. 1986 Nr. 60a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 24. März 2003 (BAnz. S. 14 906) sind wie folgt zu ändern:

In Abschnitt A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft Nummer 2 Buchstabe b werden nach den Wörtern „Die Allgemeinuntersuchung,“ die folgenden Absätze eingefügt:

„die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäureamplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Zervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet.

Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Der Absatz beginnend mit den Wörtern „die gynäkologische Untersuchung (einschließlich“ und endend mit den Wörtern „diagnostische Maßnahmen:“ wird gestrichen.

C.

Die Änderungen der Richtlinien treten am 1. Januar 2008 in Kraft.

Siegburg, den 13. September 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

H e s s

10.11. Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien: Screening auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen bei Frauen vom 13. September 2007

Dtsch Arztebl 2008; 105(8): A-420 / B-376 / C-372

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER: Bundesärztekammer

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. September 2007 Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien beschlossen.

A. Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60 a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 1. Dezember 2003 (BAnz 2004, S. 5026), sind wie folgt zu ändern:

I. In Abschnitt B. Empfängnisregelung wird in Nummer 9 nach Buchstabe b eingefügt:

„c) einmal jährlich Untersuchung einer Probe auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen bei Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr, die sexuell aktiv sind. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?“ (Muster siehe Anlage I) zur Verfügung zu stellen.

Das Screening wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäureamplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Pooling-Verfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Pooling-Verfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Pooling-Verfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann das Screening bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte Bed-side-Tests, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für Screening-Untersuchungen nicht geeignet.“

II. In Abschnitt D. Schwangerschaftsabbruch wird in Nummer 3.3 nach Buchstabe a unter dem letzten Spiegelstrich angefügt:

„– die Untersuchung auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen:

Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäureamplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Pooling-Verfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Pooling-Verfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Pooling-Verfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum 31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Endozervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte Bed-side-Tests, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger)

sind für diese Untersuchung nicht geeignet.“

III. Am Ende der Richtlinien wird folgende Anlage I angefügt:

Anlage I

der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch

Merkblatt:

Warum wird mir ein jährlicher Chlamydientest angeboten?

Liebe Leserin,

dieses Merkblatt erläutert, warum beschwerdefreien Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr in Deutschland ein jährlicher Test auf Chlamydien angeboten wird, und will Ihnen unterstützend zu dem ärztlichen Beratungsgespräch eine Entscheidungshilfe für die Durchführung des Tests bieten. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin wenden.

Die wichtigsten Informationen:

c Chlamydien (sprich: „Klamydien“) sind Bakterien und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen.

c Viele Menschen tragen diese Bakterien in sich, ohne davon zu wissen und können sie an andere weitergeben.

c Auch wenn die Infektion mit Chlamydien meistens keine Beschwerden verursacht, kann sie dennoch für junge Frauen ernste Folgen haben; im schlimmsten Fall kann es zur Unfruchtbarkeit kommen.

c Wird die Infektion rechtzeitig erkannt, kann sie gut mit Antibiotika behandelt werden.

Wie Sie sich anstecken können:

c Vor allem beim ungeschützten Geschlechtsverkehr

Wie Sie sich nicht anstecken können:

c Durch Umarmungen, gemeinsames Baden, Schwimmbäder und Toilettenbrillen

Wie Sie sich schützen können:

c Vor allem durch die Benutzung von Kondomen

c Andere Verhütungsmittel, wie zum Beispiel die Pille, schützen nicht vor einer Infektion mit Chlamydien.

Was bedeutet eine Chlamydieninfektion?

Die Chlamydieninfektion gehört zu den am häufigsten vorkommenden sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Bakterien können sich im Intimbereich ansiedeln und vermehren.

In Deutschland geht man von 300 000 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Etwa sieben von zehn infizierten Frauen und fünf von zehn infizierten Männern haben keine Symptome und merken daher von der Infektion nichts. Eine Infektion kann man auch niemandem ansehen. Sie hat auch gar nichts mit Unsauberkeit zu tun.

Wenn Symptome auftreten, sind sie meist leicht. Auf eine mögliche Infektion bei einer Frau können hindeuten: ungewöhnlicher Ausfluss aus der Scheide, Zwischenblutungen, Blutungen direkt nach dem Verkehr, Schmerzen beim Wasserlassen. Lassen Sie sich bitte bei Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin beraten, wenn Sie solche Symptome bemerken.

Vor allem bei Frauen sind Folgeerkrankungen durch die Infektion mit Chlamydien bekannt.

Unbehandelte Chlamydieninfektionen können zu Entzündungen der Gebärmutter und der Eileiter führen (das passiert bei ungefähr vier von zehn infizierten Frauen). Hierdurch können dauerhafte Schäden, insbesondere an den Eileitern, entstehen. Diese können unter anderem dazu führen, dass Frauen später nicht mehr auf natürlichem Weg schwanger werden können.

Die Infektion kann auch ohne Behandlung und ohne schwere Folgen ausheilen. Keiner kann jedoch vorhersagen, ob eine Infektion von allein ausheilen oder zu schweren Folgeerkrankungen führen wird.

Warum wird mir ein Test auf Chlamydien angeboten?

Jeder sexuell aktive Mensch kann sich mit Chlamydien anstecken. Junge Frauen sind besonders oft von einer Infektion betroffen (in Deutschland circa vier bis zehn von 100). Das Risiko steigt mit der Zahl der Sexualpartner.

Weil vor allem bei Frauen schwere und dauerhafte Folgeerkrankungen bekannt sind, die man durch rechtzeitige Behandlung größtenteils verhüten kann, wird Ihnen ein Chlamydientest angeboten.

Der Test kann mithilfe einer Urinprobe durchgeführt werden, da sich die Erreger auch im Urin nachweisen lassen. Manchmal wird der Arzt bzw. die Ärztin Ihnen vielleicht auch einen Abstrich vorschlagen, dafür ist eine gynäkologische Untersuchung notwendig. Beide Varianten sind sehr zuverlässig, und das Ergebnis liegt meist in wenigen Tagen vor.

Die Chlamydieninfektion wird mit Antibiotika behandelt. Die verwendeten Medikamente sind meist gut verträglich, selten treten Nebenwirkungen wie Erbrechen und Durchfall auf. Wenn man das Medikament in der vorgeschriebenen Weise einnimmt, heilt die Infektion in der Regel folgenlos aus. Wenn schon vor der Behandlung Schäden eingetreten sind, können sie durch die Behandlung allerdings nicht rückgängig gemacht werden.

Was sollte ich vor einem Chlamydientest bedenken?

Wenn bei Ihnen eine Chlamydieninfektion festgestellt wird, muss auch Ihr Partner behandelt werden, da er auch infiziert sein kann. Sonst kann es nach Abschluss Ihrer Behandlung zu einer Neuinfektion durch Ihren Partner kommen. Vermeiden Sie außerdem ungeschützten Sex (ohne Kondom), solange die Behandlung andauert.

Der Test auf eine Chlamydieninfektion kann Ihnen nicht sagen, wie lange Sie schon infiziert sind. Da häufig auch keine Symptome auftreten, ist es schwierig festzustellen, wann und bei wem man sich möglicherweise angesteckt hat. Eine Infektion bedeutet daher nicht unbedingt, dass ihr Partner fremdgegangen ist.

Bei Bedenken oder Sorgen können Sie mit Ihrem behandelnden Arzt oder Ihrer behandelnden Ärztin sprechen.

Wer erfährt von dem Test?

Außer Ihnen und Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin, die Ihnen das Testergebnis mitteilen, erfährt niemand von dem Test. Die Ärzte und ihr Personal unterliegen der Schweigepflicht.

Was kostet der Test auf Chlamydien?

Die Kosten für einen Früherkennungstest bei beschwerdefreien Frauen werden einmal jährlich bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Chlamydieninfektionen und andere durch Sex übertragbare Erkrankungen
Die Chlamydieninfektion ist nur eine von den Krankheiten, die durch Sex übertragen werden können. Einen sicheren Schutz vor einer Ansteckung mit einer solchen Krankheit gibt es nur bei völligem Verzicht auf Sex oder lebenslanger Treue zweier nicht infizierter Partner. Die Wirklichkeit ist aber oft anders, deshalb sollte man sich vor einer möglichen Ansteckung schützen.

Der wichtigste Schutz:

Der Gebrauch von Kondomen vermindert das Risiko einer Ansteckung mit sexuell übertragbaren Krankheiten deutlich. Bitte beachten Sie, dass die Pille nicht vor einer Infektion mit einer sexuell übertragbaren Krankheit schützen kann.

Wo bekomme ich weitere Informationen?

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt informiert Sie gern bei weiteren Fragen.

Darüber hinaus bieten die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA, Internetadresse: www.bzga.de) und andere Organisationen weitere Informationen zum Thema sexuell übertragbare Erkrankungen an.

Stand:

November 2006

Das Merkblatt ist eine Anlage der Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg

Telefon: 0 22 41/93 88-0, Fax: 0 22 41/93 88-5 73, Internet: www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der Gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreter aktiv mitwirken. Entscheidungen des G-BA stehen unter der Rechtsaufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach Kriterien der evidenzbasierten Patienteninformation entwickelt.

Literatur

De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R: Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005.

Nelson HD, Saha S, Helfand M: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3/2001. AHRQ Publication No.01 – S003.

Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections (update 2001).

Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia (Summary).

B. Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60 a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 24. März 2003 (BAnz. S. 14 906), sind wie folgt zu ändern:

In Abschnitt A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft Nummer 2 Buchstabe b werden nach den Wörtern „Die Allgemeinuntersuchung,“ die folgenden Absätze eingefügt:

„die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäureamplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaftlichkeitsgebotes kann der Test in einem Pooling-Verfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Pooling-Verfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Pooling-Verfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Als Übergangsregelung kann die Untersuchung bis zum

31. Dezember 2008 auch mittels eines geeigneten Antigennachweises (Enzymimmunoassay, EIA) am Zervikalabstrich durchgeführt werden.

Schnelltests (sogenannte Bed-side-Tests, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet.

Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Der Absatz beginnend mit den Wörtern „die gynäkologische Untersuchung (einschließlich)“ und endend mit den Wörtern „diagnostische Maßnahmen:“ wird gestrichen.

C. Die Änderungen der Richtlinien treten am 1. Januar 2008 in Kraft.

Siegburg, den 13. September 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Hess

10.12. Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Chlamydien-Screenings

(Beginn, siehe nächste Seite)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen

Zusammenfassender Bericht
der TG Chlamydien-Screening
des
Gemeinsamen
Bundesausschusses

16. November 2006

© TG Chlamydien-Screening des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Kontaktadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	5
2.	Abkürzungen.....	8
3.	Aufgabenstellung, formaler Ablauf der Beratungen	10
3.1.	Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen	10
3.2.	Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen	10
4.	Methodik	12
4.1.	Informationsgewinnung.....	12
4.2.	Informationsbewertung	14
4.3.	Kriterien für die Nutzenbewertung von Screeninguntersuchungen	15
5.	Hintergrund und Grundlagen	16
5.1.	Krankheitslast	16
5.2.	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	16
5.3.	Diagnostik	17
5.4.	Therapie.....	19
5.5.	Derzeitiger Versorgungsstatus.....	19
6.	Informationssynthesen und Stellungnahmen	20
6.1.	Zusammenfassende Darstellung der vorliegenden HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen	20
6.2.	Synopse der Stellungnahmen, HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen basierend auf dem Fragenkatalog des G-BA.....	24
6.3.	Leitlinien.....	24
6.4.	Fazit aus den Informationssynthesen und Stellungnahmen.....	26
6.4.1.	Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren	26
6.4.2.	Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch.....	26
6.4.3.	Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge.....	26
6.4.4.	Screening bei Männern.....	27
6.4.5.	Testmethoden	27
6.4.6.	Aspekte eines populationsbezogenen Nutzens	27
6.5.	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens eines Chlamydien Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren	27
7.	Gesondert bearbeitete Fragestellungen	29
7.1.	Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch.....	29
7.2.	Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge.....	31
7.3.	Testmethodenvergleich.....	32
7.4.	Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs).....	39
7.4.1.	Auswertung der Literatur.....	39
7.4.2.	Angemessenheit der Studiengröße	41
7.5.	Infektionshäufigkeit in Deutschland	42
8.	Anhang	43
8.1.	Literatur.....	43
8.1.1.	Systematische Recherchen	43
8.1.1.1.	HTA-/Leitlinien-Recherche	43

8.1.1.2.	Systematische Recherche zum Testmethodenvergleich und zur Testgüte eines Pooling-Verfahrens bei Verwendung von Nukleinsäureamplifikationstests	43
8.1.1.3.	Orientierende Recherche zu Prävalenz von Chlamydien-Infektionen in Europa	45
8.1.1.4.	Systematische Recherche zu Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge	46
8.1.1.5.	Systematische Recherche zur Testung auf Chlamydien vor Schwangerschaftsabbruch	48
8.1.1.6.	Ausschluss- und Filterkriterien der Primärliteraturrecherchen	50
8.1.2.	Gesamtliteraturliste	52
8.1.3.	Ergänzungen zur Gesamtliteraturliste	78
8.2.	Zusammenfassende Darstellung der vorliegenden HTA-Berichte zum Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen	80
8.2.1.	Nelson, Saha et al. 2001, AHRQ	80
8.2.2.	ANAES, 2003	87
8.2.3.	Canadian Task Force, 1996	91
8.2.4.	CDC, 2002	94
8.2.5.	CDC, 1993 (2001)	103
8.2.6.	Health Council Netherlands, 2004	109
8.2.7.	Gomes, Velasco et al. 2005, DAHTA	112
8.3.	Synopse der Stellungnahmen, HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen basierend auf dem Fragenkatalog des G-BA	117
8.4.	Leitlinien	136
8.5.	Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung	140
8.5.1.	Hintergrunddarstellung	140
8.5.2.	Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch	140
8.5.3.	Screening in der Schwangerschaft	148
8.5.4.	Testmethodenvergleich	160
8.5.5.	Pooling	160
8.5.6.	Literaturquellen zur Infektionshäufigkeit in Deutschland	175
8.6.	Kriterien für die Beurteilung von Screening-Programmen des „National Screening Committee“ Großbritanniens (und Übersetzung)	176
8.7.	Beratungsantrag und Begründung zum Chlamydien-Screening	180
8.8.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	187
8.9.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	188
8.10.	Fragenkatalog vom 11. Mai 2004	189

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion ist weltweit die häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Die Infektion verläuft überwiegend asymptomatisch und birgt bei der Frau die Gefahr entzündlicher Erkrankungen des kleinen Beckens (Pelvic Inflammatory Disease, PID). Als schwere Folgerkrankungen können insbesondere Sterilität, chronische Unterbauchschmerzen und ektopische Schwangerschaften resultieren. Neugeborene infizierter Mütter entwickeln in einem erheblichen Anteil Bindehautentzündungen (Konjunktivitiden) und Lungenentzündungen (Pneumonien), darüber hinaus gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Frühgeburtlichkeit, vorzeitigem Blasensprung, kindlichem Untergewicht („small for gestational age“ = SGA) und anderen Schwangerschaftskomplikationen.

Nach Angaben der WHO variiert die Prävalenzrate einer Chlamydieninfektion von unter 3% bis zu 27% in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe. Valide Daten zur Infektionshäufigkeit in Deutschland liegen derzeit nicht vor. Allerdings weisen mehrere Studien auf eine ähnlich hohe Spannbreite der Prävalenzen hin, abhängig vom individuellen Risikoprofil. Im Epidemiologischen Bulletin des RKI Nr. 39 von 2004 wird die Anzahl der Neuerkrankungen an genitaler Chlamydiose mit etwa 300.000 pro Jahr angegeben.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen eines Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Der Nutzen eines Screenings ist für nicht schwangere Frauen in einem Hochrisikokollektiv¹ mit hoher Evidenz (Evidenz 1b lt. VerFO §18(2)) belegt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie aus den USA (Scholes, Stergachis et al. 1996) belegt in diesem Kollektiv eine über 50%ige Reduktion von Pelvic Inflammatory Disease-Fällen (PID) in der gescreenten Gruppe nach Ablauf eines Jahres.

Daten epidemiologischer Studien aus Schweden zeigen hiermit übereinstimmende Ergebnisse. So wurde in Schweden seit Mitte der 80er Jahre ein Screening-Programm etabliert. Eine kontinuierliche Senkung der PID-Fälle zeigte sich ab 1987, dabei war der größte Effekt in der Altersgruppe der 15-19jährigen zu verzeichnen. Darüber hinaus liegen epidemiologische Hinweise für die Reduktion der Prävalenz urogenitaler Chlamydia trachomatis-Infektionen durch ein Screening vor.

Zu den bisher nicht mit ausreichender Evidenz beantwortbaren Fragen gehört das optimale Testintervall, wobei die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Informationssynthesen ein jährliches Screening empfiehlt (das vorliegende Randomized Controlled Trial (RCT) von Scholes, Stergachis et al. aus 1996 bezieht sich hinsichtlich der PID-Reduktion auf einen Zeitraum von einem Jahr nach Durchführung des Screeningtests).

Ob eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des RCT (Scholes, Stergachis et al., 1996) auf unter 25-jährige Frauen ohne weitere Risiken im deutschen Kontext gegeben ist, lässt sich derzeit nicht endgültig beantworten. Gleichwohl halten die Autoren der In-

¹ Hochrisikokollektiv in der Studie: Anhand eines Fragebogens wurden Kriterien wie Alter unter 25 Jahren, Afroamerikanische Ethnie, Nulligravidität, Durchführung von Vaginalduschen im letzten Jahr, zwei oder mehr Sexualpartner im letzten Jahr abgefragt. Für jedes Kriterium wurde eine Punktzahl vergeben. Diese Punkte wurden zu einem Score zusammengeführt, wobei unverheiratete Frauen mit einem Score über drei Punkte für die Studie ausgewählt wurden.

formationssynthesen und Stellungnahmen übereinstimmend den Faktor "Alter unter 25 Jahren" für den validesten Indikator zur Aufnahme in ein Screeningprogramm. Screeningprogramme, die auf ein Hochrisikokollektiv zielen, werden aufgrund der begrenzten Validität von Sexualanamnesen als nicht umsetzbar angesehen. Überwiegend wird daher ein opportunistisches Screening von sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren empfohlen.

Dieser Einschätzung schließt sich die Themengruppe an. Da die Erkrankung zudem ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt, die Erkrankung meist asymptomatisch verläuft, ein zuverlässiges Testverfahren zur Diagnostik vorhanden ist, sowie eine wirksame Behandlung der genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion möglich ist, sind wesentliche Kriterien (siehe z.B. NSC Kriterien im Anhang 8.6) erfüllt, die bei der Einführung von Screeninginterventionen zu berücksichtigen sind. Belastbare Daten fehlen für Deutschland insbesondere zur Prävalenz, Inzidenz, insgesamt auch zur Krankheitslast und zum natürlichen Krankheitsverlauf.

Die Themengruppe empfiehlt, bei Implementierung eines opportunistischen Screenings für sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren eine wissenschaftliche Evaluation vor allem zur Frage der Prävalenz in Deutschland durchzuführen. Ein Kommunikationskonzept zur Aufklärung über die Erkrankung, Ansteckungsmöglichkeiten, primärpräventiven Schutz durch Kondombenutzung etc. wird als sinnvoll erachtet. Dabei wäre zu prüfen, ob dieses Kommunikationskonzept auch weitere sexuell übertragbare Krankheiten berücksichtigen kann.

Als unzureichend werden von der TG die derzeit vorliegenden Daten für die Einführung eines flächendeckenden Screenings von allen Männern und Frauen ohne Beschränkung in Deutschland bewertet.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen von Chlamydien-Screening vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Die eingegangenen Stellungnahmen enthalten keine Empfehlung zur Frage eines Screenings auf CT vor Schwangerschaftsabbruch.

Die vorliegenden Studien belegen jedoch überzeugend (Evidenzlevel Ib gemäß Verfo) Nutzen und Notwendigkeit der Therapie von Chlamydien-Infektionen bei einem Schwangerschaftsabbruch. Die Prävalenz der Infektion schwankt altersabhängig und ist insbesondere in den jungen Altersgruppen hoch (in den bewerteten Studien bis zu 16%). Das Risiko für eine PID im Zusammenhang mit dem Abort ist bei unbehandelter Infektion erheblich (in den bewerteten Studien bis 43%).

Die Frage, ob eine generelle prophylaktische Antibiose einer Strategie mit Testung und gezielter Behandlung überlegen ist, lässt sich aus den bewerteten Studien nicht beantworten.

Die Testung ermöglicht eine Partneruntersuchung und –behandlung, so dass Reinfektionen bzw. Neuinfektionen weiterer Partner vermieden werden können. Bei alleiniger Blindprophylaxe entfällt diese Option. Daher ist eine Testung auf Chlamydia trachomatis bei allen Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch sinnvoll.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen von Chlamydien-Screening in der Schwangerschaft

Weder bei der Einzelauswertung der aus den HTAs gewonnenen Primärstudien noch bei der Aktualisierungs-Recherche ab 1998 konnten Studien mit hochwertigen Bele-

gen für den Nutzen des Chlamydien-Screenings im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge gefunden werden. Ebenso fanden sich keine Studien, auf deren Basis der optimale Testzeitpunkt während der Schwangerschaft evidenzbasiert festzulegen wäre. Es kann allenfalls gefolgert werden, dass für ein Screening bei der ersten Vorsorge der stärkste Nutzenbeleg vorliegt.

Als Studie mit der höchsten Aussagekraft hinsichtlich der Nutzenbewertung ist die von Ryan, Abdella et al. 1990 anzusehen. Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit einem prospektiv erhobenen Anteil. Eine eindeutige Zuordnung zu einer Evidenzklasse gemäß VerFO ist nicht möglich. Es ergaben sich hier Hinweise für einen Nutzen von Screening und Behandlung bei der ersten Vorsorgeuntersuchung hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen (niedriges Geburtsgewicht, vorzeitiger Blasensprung (Premature Rupture of Membranes, PROM)). Die Studie von Cohen, Veille et al. aus 1990, die retrospektiv durchgeführt wurde, unterstützt diese Ergebnisse. Die Aussagekraft der übrigen Studien ist aufgrund methodischer Mängel und des gewählten Studienansatzes wesentlich schwächer. Es finden sich Hinweise zum Nutzen von Screening und Behandlung hinsichtlich der Reduktion von Neugeboreneninfektionen, die sich jedoch alle ausschließlich auf den mikrobiologischen Nachweis der Erreger bei den Kindern beziehen, nicht auf die Frage des Krankheitswertes eines solchen Befundes.

Der Nutzen von Testung und Behandlung zur Vermeidung von Neugeboreneninfektionen lässt sich anhand der hierzu gefundenen Studien nicht mit ausreichender Sicherheit belegen. Eine Änderung des bisher empfohlenen Testzeitpunktes (erste Vorsorgeuntersuchung) im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge kann aufgrund der Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

Zusammenfassende Bewertung zum Testgütevergleich

Die ausgewerteten HTA-Berichte und Meta-Analysen zum Testgütevergleich führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT - Nucleic Acid Amplification Test) den anderen evaluierten Testmethoden überlegen sind. Es ergibt sich kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zwischen den Testergebnissen aus Urin- und Zervikalproben.

Eine Meta-Analyse vergleicht die auf der RNA-Amplifikation beruhenden Methoden mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Methoden weisen eine ähnliche Testgüte im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität auf. In allen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass die Testgütekriterien von der Art des untersuchten Kollektivs abhängen. Mehrheitlich wird auch das Problem der Bestätigungstests bei diskrepanter Analyse angesprochen, wobei hierfür bei den NAATs keine einheitliche Lösung genannt wird.

Es existiert eine robuste Datenlage zu Poolingverfahren mit NAATs, bei Verwendung gepoolter Proben von bis zu fünf Einzelpersonen sind keine relevanten Veränderungen der Testgüteparameter zu erwarten sofern die erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen eingehalten werden.

2. Abkürzungen

AAFP	American Academy of Family Physicians
AAP	American Academy of Pediatrics
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGUM	Association for Genitourinary Medicine
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome, Erworbene Immunschwäche
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (mit dem letzten Regierungswechsel)
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bis Ende 2005
BUB	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Institutionen des US-Gesundheitsministeriums
CI	Konfidenzintervall
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CT	Chlamydia trachomatis
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DFA	Direkter Fluoreszenz Antikörpertest, Direct Fluorescence Antibody Test
DIF	direkter Immunfluoreszenztest
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIA	Enzyme Immuno Assay, Enzym-Immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay, Enzym-Immunoassay
EU	Extrauterin gravidität
EUG	Extrauterine Gravidity, Extrauterin-Schwangerschaft
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HSTAT	Health Services Technology/Assessment Texts
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTA	Health Technology Assessment
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IgG	Immunglobulin G
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment

IUD	Intrauterine device, Intrauterinipessar
IUSTI	International Union against Sexually Transmitted Infections
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LCR	Ligase Chain Reaction, Ligase-Kettenreaktion
LPS	Lipopolysaccharid
MSSVD	Medical Society for the Study of Venereal Disease
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test, Nukleinsäure-Amplifikationstest
NCQA	National Committee for Quality Assurance
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NSC	National Screening Committee
QS	Qualitätssicherung
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PPW	Positiver prädiktiver Wert, engl.: positive predictive value = PPV
PROM	Premature Rupture of Membranes, Vorzeitiger Blasensprung
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	ribosomale Ribonucleinsäure
S/CO	Sample to cut off
Sens	Sensitivität
SGA	Small for Gestational Age
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNHTA	Swiss Network on Health Technology Assessment
Spez	Spezifität
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Sexually Transmitted Disease, sexuell übertragbare Krankheit
STI	Sexually Transmitted Infection
UK	United Kingdom
USPSTF	US Preventive Services Task Force, Institution des amerikanischen Gesundheitsministeriums
VDGH	Verband der Diagnostica-Industrie e.V., Frankfurt
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation, Genf
TMA	Transcription Mediated Amplification
SDA	Strand Displacement Amplification-Test

3. Aufgabenstellung, formaler Ablauf der Beratungen

Nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.4 SGB V beschließt der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Bei Aufnahme der Beratungen zur Überprüfung eines Screenings auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen am 10.02.2004 wurden die Richtlinien nach § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen) herangezogen. Danach hat der G-BA Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Für die Entscheidung war die VerfO des G-BA vom 20.09.05 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005, S. 16.998) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor Inkraft-Treten der VerfO bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Einteilung der Publikationen nach Evidenzklassen wurde an die Klassifizierung der VerfO angepasst.

Die Nutzenbewertung wurde zunächst in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses „Familienplanung“ durchgeführt und seit dem 19.10.2005 in einer sektorübergreifenden Themengruppe (TG) beraten und seit dem 05.05.2006 abgeschlossen.

3.1. Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen

Nach Vorrecherchen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zum Stand der wissenschaftlichen Datenlage, insbesondere zum Nutzen des Screenings junger, sexuell aktiver Frauen (unabhängig vom Vorliegen einer Schwangerschaft), wurde das Thema dem Unterausschuss im Jahre 2003 durch die KBV einfürend vorgestellt und die Notwendigkeit einer Beratung erläutert. Der Beratungsantrag gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinien (seit dem 01.10.2005 gemäß § 11 Abs. 2 der VerfO des G-BA) wurde am 03.12.2003 seitens der KBV an den Bundesausschuss gestellt (s. Anhang 8.7.). Im zuständigen Unterausschuss „Familienplanung“ wurde das Thema einvernehmlich priorisiert und am 10.02.2004 eine AG (gemäß § 7 (4) der BUB-Richtlinien), seit dem 19.10.2005 eine TG zur Bearbeitung des Themas eingerichtet.

3.2. Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen

Gemäß § 6 der BUB-Richtlinie bzw. §13 VerfO veröffentlicht der G-BA die zur Beratung anstehenden Themen im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet, um insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die

Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt erfolgte am 11.06.2004 (siehe Anhang 8.9.), im Bundesanzeiger Nr. 100 (S. 11495) am 29.05.2004 (siehe Anhang 8.8.). Gezielt informiert über die prioritäre Beratung des Themas „Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“ wurden die unter Bezug auf § 92 Abs. 1b in § 134 SGB V genannten Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger mit Schreiben vom 07.12.2004.

Zur Strukturierung der zu erwartenden Stellungnahmen wurde von dem UA ein Fragenkatalog gemäß § 6 (3) BUB-Richtlinie (siehe Anhang 8.10.) erstellt, der allen anfragenden Institutionen zur Verfügung gestellt wurde.

Aufgrund der Veröffentlichung sind 3 Stellungnahmen eingegangen:

Institution	Absender		Eingangsdatum
Verband der Diagnostica- Industrie e.V., VDGH	Dierk Meyer-Lüerßen VERBAND DER DIAGNOSTICA INDUSTRIE e. V. Münchener Str. 49 60329 Frankfurt	Literaturverzeichnis, Anlagen (71 Publikationen)	27. August 2004
DIGENE Deutschland GmbH	Peter Brauer, General Manager DIGENE Deutschland GmbH	Anlage 1 :Literaturverzeichnis mit 24 Publikationen) Anlage 2 :Daten zur Testgüte des DIGENE Testverfahrens (Nukleinsäurehybridisierungssassay aus Zervixabstrichen)	11. August 2004
Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München	Prof. Dr. med. habil. Klaus Friese, Direktor der 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, Dr. med. Ioannis Mylonas, Leiter der Abteilung für Infektiologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Frauenklinik-Klinikum Innenstadt, LMU München	Literaturverzeichnis mit 72 Referenzen	8. März 2005

4. Methodik

Für die Bearbeitung des Themas "Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen" hat der Unterausschuss „Familienplanung“ des G-BA zunächst eine AG einberufen, die sich aus Vertretern der Kassenseite und der Ärzteseite zusammensetzte und durch Mitarbeiter des G-BA methodisch unterstützt wurde. Hinzugebeten waren auch Vertreter der Patientenverbände. Aufgabe der AG war, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und dem Unterausschuss „Familienplanung“ Bericht zu erstatten. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages. Anschließend wurden Literaturrecherche und -auswahl sowie Auswertungen der wesentlichen Einzelstudien und der Stellungnahmen zum "Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen" referiert.

Die Auswertungen wurden dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage inkl. der Stellungnahmen und die von der Geschäftsstelle des G-BA zusammengestellte Übersicht aller Unterlagen wurden den Ausschussmitgliedern als Beratungsunterlage zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Übersicht aufgeführte Veröffentlichung anfordern und zusätzlich auch dort nicht gelistete, aber von ihnen als relevant erachtete Artikel über die Geschäftsführung des Unterausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

Aufgrund der zwischenzeitlich am 01.10.2005 in Kraft getretenen VerFO des G-BA wurde zum 19.10.2005 eine TG für den Abschluss der Nutzenbewertung eingerichtet. Die in der AG vorbereiteten Auswertungen zur Nutzenbewertung wurden durch die TG überprüft und angenommen und für den Abschluss der Nutzenbewertung gemäß VerFO Abschnitt C zugrunde gelegt.

4.1. Informationsgewinnung

Die TG verschaffte sich zunächst einen umfassenden Überblick über Informationssynthesen zu diesem Themenkomplex. Dazu wurde zunächst eine Health Technology Assessment (HTA)- und eine Leitlinien-Recherche durchgeführt; diese Recherche wurde mit den Informationen aus den Stellungnahmen abgeglichen. Diese umfangreichen Basisinformationen wurden bei der Diskussion konkreter Einzelaspekte um spezialisierte Recherchen nach Primärliteratur ergänzt. Ferner brachten die Mitglieder der AG/TG weitere (auch über Handsuche) als relevant erkannte Publikationen in den Beratungsprozess ein.

Die systematische Literaturrecherche der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA zielte darauf ab, den derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissenstand zum Screening auf eine urogenitale Infektion mit Chlamydia trachomatis zu identifizieren. Die Suchstrategie findet sich in Anhang 8.1. Zunächst wurde eine umfassende HTA- und Leitlinien-Recherche in folgenden Datenbanken und Internetseiten durchgeführt:

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF);
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA);
Centers for Disease Control and Prevention (CDC);
Centre for Reviews and Dissemination (CRD);
The Cochrane Library; Deutsche Agentur Health Technology Assessment (DAHTA);
Guidelines International Network (GIN);
Health Services Technology/Assessment Texts (HSTAT);
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA);
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);
National Guidelines Clearinghouse (NGC);
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
Swiss Network on Health Technology Assessment (SNHTA).

Als Suchbegriffe wurden "chlamydien", "chlamydia*", "chlamy*" und „screening“ verwendet.

In der GIN Datenbank wurden relevante Publikationen von weltweit 68 Mitgliederorganisationen bzw. -institutionen, in der INAHTA 43 berücksichtigt.

Die HTA- und Leitlinienrecherche führte insgesamt zu 20 Publikationen, die mit den Informationen aus den Stellungnahmen abgeglichen wurden. Die daraus gewonnenen Informationen wurden bei der Diskussion konkreter Einzelaspekte auf spezialisierte Recherchen nach Primärliteratur ausgedehnt.

Auf die Bewertung tierexperimenteller Studien und Laboruntersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird. Die relevanten klinischen und epidemiologischen Studien wurden einer weiteren Auswertung zugeführt.

Die in den Stellungnahmen vertretenen Auffassungen und die benannte Literatur gingen ebenfalls in die Bewertung ein. Alle angeführten Studien wurden in den Bewertungsprozess einbezogen. Auch Mitteilungen zum „Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“ an den Unterausschuss, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

Zeitraum der Recherche

Die Recherchen wurden zwischen März 2004 und August 2005 durchgeführt. Dabei wurde die systematische Recherche zum „Testmethodenvergleich und zur Testgüte eines Pooling-Verfahrens bei Verwendung von Nukleinsäureamplifikationstests“ ohne Einschränkung des Zeitraums durchgeführt. Ebenso wurde bei der systematischen Recherche „zur Testung auf Chlamydien vor einem Schwangerschaftsabbruch“ keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Für die Recherche zur Prävalenz von Chlamydien-Infektionen wurde die Literatur von 2000 bis 2005 berücksichtigt. Die systematische Recherche zum „Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge“ wurde auf den Zeitraum von 1998 - 2005 begrenzt.

Im Laufe der Beratungen wurde im Sommer 2006 eine Update Recherche zu HTA-Berichten und Leitlinien durchgeführt, die einen weiteren HTA Bericht und das Update einer der bereits bekannten Leitlinien identifizieren konnte.

Datenbanken

Bei den spezialisierten Recherchen der Stabsstelle Methodik, Information und Qualität nach Primärliteratur wurden folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen:

The Cochrane Library,
Medline,
Embase,
Biosis,
CancerLit,
Cinahl.

4.2. Informationsbewertung

Die durch die Recherchen identifizierten Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Hierauf basierend wurden die relevanten Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen. Die Ergebnisse und die Filterkriterien bei den einzelnen Recherchen sind dem Anhang 8.1. zu entnehmen. Die methodisch-qualitativen Auswertungen sind in den folgenden Kapiteln wiedergegeben.

Zur Bewertung im Einzelnen:

Informationssynthesen – HTA-Berichte

Nach Sichtung der ersten Recherchen konnten vier qualitativ hochwertige, umfangreiche HTA-Berichte aus Kanada, den USA, Frankreich und den Niederlanden, zwei weitere Informationssynthesen aus den USA sowie 15 internationale Leitlinien identifiziert werden. Diese vorgenannten Berichte bildeten die Grundlage der Literaturbearbeitung und wurden hinsichtlich der im Fragenkatalog gestellten, für den Ausschuss wesentlichen Fragestellungen als Basis priorisiert.

HTA-Berichte

Die HTA-Berichte wurden systematisch anhand eines Schemas hinsichtlich der angewandten Methodik bewertet und die Aktualität der eingeschlossenen Literatur festgestellt. Dabei wurde kein zeitliches Limit für den Einschluss von HTA-Berichten und deren eingeschlossener Primärliteratur gesetzt, da auch ältere Studien zur Bewertung des Nutzens des Chlamydien-Screenings als relevant erachtet wurden.

Lediglich bei der Beurteilung der Testmethoden zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* wurden angesichts der Entwicklung neuer Testverfahren (NAATs) nur solche Berichte eingeschlossen, die die Datenlage zu diesen neuen Testverfahren berücksichtigen.

Die Kern-Aussagen der genannten Informationssynthesen wurden narrativ zusammengefasst (s. Kapitel 6.1. und 8.2.).

Leitlinien

15 identifizierte internationale Leitlinien, in denen sich Aussagen zum Screening auf urogenitale Chlamydien-Infektionen finden, wurden hinsichtlich der verwendeten Methodik geprüft (Nennung der wissenschaftlichen Belege für die enthaltenen Empfehlungen sowie Bewertung der Aussagekraft dieser Belege) und synoptisch in Tabellenform dargestellt (s. Kapitel 6.3.)

Primärstudien

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte standardisiert im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung bzw. tabellarischer Übersichten oder im Falle starker Heterogenität der Studien durch eine semi-standardisierte Kurzauswertung, welche durch die Mitglieder der AG konsentiert wurde. Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden soweit möglich auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik detailliert benannt. Die Einordnung in eine Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion.

Zu folgenden Themen wurden nach Auswertung der Informationssynthesen ergänzende gezielte **Primärstudienrecherchen** durchgeführt:

- Testung vor Schwangerschaftsabbruch
- Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
- Testgüte eines Pooling-Verfahrens bei Verwendung von NAATs
- Infektionshäufigkeit in Deutschland

4.3. Kriterien für die Nutzenbewertung von Screeninguntersuchungen

Screening bedeutet Testung von asymptomatischen, gesund erscheinenden Personen auf eine bestimmte Erkrankung. Alle medizinischen Testverfahren haben eine begrenzte Genauigkeit und führen daher zu einem bestimmten Anteil an falsch positiven bzw. falsch negativen Testergebnissen. Darüber hinaus kann die Testprozedur selbst körperliche oder seelische Belastungen beinhalten. Screeningverfahren betreffen in der Regel große Populationen. Die Einführung einer Massentestung klinisch gesunder Personen hinsichtlich bestimmter Zielerkrankungen erfordert daher eine sorgfältige Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden.

Kriterien für eine solche Abwägung bei Screeningverfahren wurden erstmals 1968 von Wilson und Jungner formuliert. Verschiedene internationale Organisationen, die sich mit Prävention und insbesondere mit Screeningverfahren beschäftigen, haben diese Kriterien konkretisiert und weiterentwickelt. Die Bearbeitung des Themas orientierte sich inhaltlich an den vom englischen National Screening Committee (NSC) formulierten Kriterien (Original und Übersetzung in Anhang 8.6.).

5. Hintergrund und Grundlagen

5.1. Krankheitslast

Chlamydia trachomatis (Serotypen D-L) gehört weltweit zu den häufigsten Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD-sexually transmitted diseases). In den Industriestaaten sind Chlamydien die häufigsten bakteriellen Erreger von Urogenitalinfektionen. Eine Übertragung ist durch sexuellen Kontakt (oral, anal, vaginal), durch Schmierinfektionen sowie perinatal möglich.

Die Infektion verläuft bei Frauen in 70 bis 80% der Fälle asymptomatisch. Bei klinisch symptomatischer Chlamydien-Infektion können z. B. folgende unspezifische Symptome auftreten: zervikaler Fluor, Zwischenblutungen, Blutungen direkt nach dem Verkehr, Schmerzen beim Wasserlassen oder gelegentliche Unterbauchbeschwerden. Relevante Folgeerkrankungen einer genitalen Chlamydiose bei der Frau können Endometritis, Salpingitis und Peritonitis sein (diese entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens werden auch als Pelvic Inflammatory Disease, PID, bezeichnet). In der Folge können Sterilität durch Tubenfunktionsstörungen/Tuberverschluss, Extrauterin gravidität bzw. chronische Unterbauchschmerzen resultieren. In seltenen Fällen kann es zu Perihepatitis, reaktiver Arthritis bis hin zum Reiter-Syndrom kommen. Das Risiko für spätere Fertilisationsstörungen wird nach einer einmaligen Episode einer PID mit ca. 15% angegeben (Weström 1994).

Bei infizierten Schwangeren wird in etwa 60% der Fälle eine Infektion des Neugeborenen verursacht (sog. Neugeborenen-Chlamydiose). Das Krankheitsbild kann u. a. als Konjunktivitis oder Pneumonie in Erscheinung treten. Es gibt darüber hinaus Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasensprung, kindliches Untergewicht („small for gestational age“ = SGA) und andere Schwangerschaftskomplikationen.

Bei einem Schwangerschaftsabbruch kann es bei einer bestehenden Chlamydien-Infektion zu aufsteigenden Infektionen (u. a. Endometritis post abortum) kommen.

Urogenitale Chlamydiosen können bei Männern als Urethritis, als Epididymitis, Prostatitis auftreten, aber auch asymptomatisch verlaufen. Als mögliche Folge der Infektion der akzessorischen Keimdrüsen wird Infertilität diskutiert. Allerdings fehlen hier bislang aussagekräftige Studien, die den Kausalzusammenhang zwischen nachgewiesener genitaler Chlamydien-Infektion und späterer Infertilität evaluieren. In seltenen Fällen kann eine reaktive Arthritis bis zum Reiter-Syndrom auftreten.

Insgesamt bergen genitale Chlamydiosen bei Männern und bei Frauen die Gefahr der Reinfektion beim Sexualpartner.

5.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Die *Chlamydia trachomatis*-Prävalenz variiert in unterschiedlichen Populationen. Da viele der veröffentlichten Daten aus selektierten Patientengruppen stammen, sind Interpretation und generelle Übertragbarkeit limitiert. Die WHO gibt in der Publikation „Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections

(2001)“ Prävalenzraten von unter 3% bis zu 27% in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe an.

Risikofaktoren variieren je nach untersuchter Population. Beschrieben werden u. a. mehr als zwei Sexualpartner in den letzten zwölf Monaten bzw. neuer Partner seit weniger als drei Monaten, Verkehr ohne Kondom, Frauen mit bestimmten Symptomen bei der klinischen Untersuchung, Wohngegend (ländlich oder Stadt). Risikofaktoren, die sich auf das Sexualverhalten beziehen, sind im Allgemeinen nicht zuverlässig zu erheben.

Die größte Übereinstimmung laut nationaler und internationaler Daten findet sich beim von der Sexualanamnese unabhängigen Risikofaktor „sexuell aktive Frau unter 25 Jahren“ sowie „Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch“.

Prävalenz in Deutschland:

Um eine Abschätzung der Prävalenz u. a. von Chlamydien in Deutschland zu ermöglichen, wurde im Auftrag des BMGS (seit 01.01.2006 „BMG“) eine Prävalenzstudie bei asymptomatischen Patientinnen in Berlin durchgeführt (Koch, Kirschner et al. 1997). Im Studienkollektiv (Frauen zwischen 20 und 40 Jahren) wurde eine Chlamydien-Prävalenz von 3,6% ermittelt. Prädiktor für eine Infektion war neben der Anzahl der Sexualpartner in den letzten 5 Jahren auch das Alter der Patientin (20-24 Jahre). Die Infektionsraten waren sowohl bei ledigen als auch verheirateten 20- bis 24-Jährigen fast doppelt so hoch wie in den höheren Altersgruppen. Die Prävalenzraten nahmen mit steigendem Alter stark ab. Ausgehend von den in der Studie erhobenen Daten wird die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland auf etwa 300.000 Fälle pro Jahr geschätzt.

Eine aktuelle Querschnittsbeobachtung bei jungen Mädchen im Alter von 14 bis 21 Jahren in Berlin (Gille, Klapp et al. 2005) ergab Prävalenzen von 3,6% (15-Jährige) 10% (17-Jährige) 8% (19-20-Jährige). Die Prävalenz der Chlamydien-Infektion war abhängig von der Anzahl der Sexualpartner.

5.3. Diagnostik

Die serologische Testung auf spezifische Antikörper wird bei akuten urogenitalen Chlamydien-Infektionen nicht empfohlen, da Antikörper mit Verzögerung gebildet werden und nach einer abgelaufenen Infektion lange persistieren können. Für den Nachweis einer Chlamydien-Infektion ist deshalb der direkte Erregernachweis die Methode der Wahl. Die Auswahl der geeignetsten Methode differiert in Abhängigkeit des klinischen Bildes und der individuellen diagnostischen Zielstellung. Als Nachweismethoden für Chlamydien kommen beispielsweise die Kultivierung des Erregers, Enzymimmunoassays (EIA), Tests mit fluoreszierenden Antikörpern sowie Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAAT) wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Ligase-Kettenreaktion (LCR) in Frage.

Alle diese Tests haben Vor- und Nachteile, die nachfolgend dargestellt werden und die bei der Interpretation der Testergebnisse beachtet werden sollten. Falsch negative Ergebnisse fördern eine weitere Verbreitung der Krankheit und verzögern eine rechtzeitige Behandlung, falsch positive Ergebnisse können die Betroffenen unnötig psychisch belasten und eine überflüssige Therapie einleiten.

Zellkultur:

Die Anzucht erfolgt in der Zellkultur aus Abstrichen von Zervix, Urethra, Rektum oder Konjunktiven. Diese Methode galt lange als „Goldstandard“, ist jedoch arbeitsaufwändig, kostenintensiv, hat einen langen Zeitbedarf (bis zu 5 Tagen) und benötigt spezielle Abnahmetupfer und Transportmedien, da lebende (vermehrungsfähige) Organismen benötigt werden. Die Zellkultur wird in Speziallaboratorien durchgeführt und hat im Rahmen z. B. forensischer Fragestellungen bzw. spezieller epidemiologischer Fragestellungen auch mit o. g. Limitationen ihre Berechtigung.

Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAATs):

Amplifikationsverfahren wie PCR oder LCR besitzen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität, können aber durch Inhibitoren im Untersuchungsmaterial zu falsch negativen Resultaten führen. Probentransport, -lagerung, und -aufarbeitung sind im Vergleich zur Zellkultur wesentlich einfacher. Amplifikationsmethoden für den Chlamydien-Nachweis haben einen mehrstufigen Ablauf. Zunächst erfolgt die Amplifikation spezifischer DNA-Bereiche mittels PCR bzw. LCR und nachfolgend die Detektion der dabei entstandenen Produkte. NAAT existieren sowohl als „in-house-Verfahren“ des Labors, sind aber auch kommerziell erhältlich. Als Untersuchungsmaterialien eignen sich neben den bei der Kultur genannten Abstrichen auch Erststrahlurin und Vaginalabstriche. Nachteilig sind relativ hohe Kosten.

Enzymimmunoassay (EIA) und Direkter Immunfluoreszenztest (DIF):

EIAs beruhen auf dem direkten oder indirekten Nachweis von genusspezifischem Lipopolysaccharid (LPS). Allerdings sind Kreuzreaktionen mit dem LPS anderer gramnegativer Bakterien möglich, die zu falsch positiven Resultaten führen können. EIAs haben eine geringere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Kultur und den NAATs.

Die DIF weist mittels spezifisch bindender fluoreszierender Antikörper Elementarkörperchen im Abstrichmaterial nach. Der direkte Immunfluoreszenztest ist hinsichtlich des Aufwandes der Durchführung sowie der Sensitivität und Spezifität in etwa mit dem EIA vergleichbar. Allerdings ist die Auswertung zeitintensiver und sollte nur von gut geschulten Mitarbeitern vorgenommen werden. Vorteilhaft ist die gleichzeitige Beurteilung der Qualität der Probenentnahme unter dem Aspekt, ob genügend zellreiches Material entnommen wurde.

Gensonden:

Der Nachweis von chlamydienspezifischen Nukleinsäuren (Gensonde) steht zur Verfügung, ist allerdings relativ wenig verbreitet. Gensondentests sind hinsichtlich Sensitivität und Spezifität mit den besten EIAs vergleichbar. Dabei binden speziell markierte DNA-Sonden an erregerspezifische rRNA-Sequenzen. Gensonden ermöglichen Nukleinsäurenachweise ohne vorausgehende Amplifikation.

Schnelltests (bed-side-tests):

Basierend auf dem EIA-Prinzip gibt es verschiedene kommerziell erhältliche Testkits, deren Ergebnis nach ca. einer halben Stunde vorliegt und wenig technischen Aufwand erfordert und die deshalb in der niedergelassenen Praxis zur Anwendung kommen. Diese Schnelltests sind jedoch insgesamt unzureichend evaluiert, einige Studien zeigen im Vergleich zum konventionellen EIA deutlich schlechtere Sensitivität bzw. Spezifität. Es muss mit einer erheblichen Anzahl von falsch positiven und

falsch negativen Befunden gerechnet werden. Schnelltests sind daher für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.

5.4. Therapie

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion lässt sich wirksam behandeln. Standardtherapien sind je nach klinischer Situation (z. B. Schwangerschaft, Allergien etc.) Tetrazykline, Makrolide, Penicillinderivate. Antibiotikaresistenzen sind bei Chlamydien selten. Die Gabe von Azithromycin kann bei unkomplizierter genitaler Chlamydien-Infektion in einer Einzeldosis (1 g) erfolgen.

Bei diagnostizierter genitaler Chlamydien-Infektion sollte der Arzt mit dem Patienten/der Patientin besprechen, dass eine Beratung und Untersuchung des Partners/der Partnerin notwendig ist. Wegen des (Re-)Infektionsrisikos wird eine gleichzeitige Mitbehandlung empfohlen.

5.5. Derzeitiger Versorgungsstatus

Bei einem Verdacht auf eine Chlamydien-Infektion stehen für die kurative Versorgung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung alle oben genannten Testverfahren zur Verfügung.

Ein Screening auf Chlamydia trachomatis bei Schwangeren (Antigennachweis aus der Zervix mittels Immunfluoreszenz, Immunoassay mit photometrischer Auswertung und/oder mittels Gensondentest [Nukleinsäurennachweis ohne Amplifikation unter Verwendung markierter Sonden] bzw. Schnelltests mittels vorgefertigter Testträger) ist seit 1995 Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien.

(Literaturquellen siehe Anhang 8.5.1.)

6. Informationssynthesen und Stellungnahmen

Wie bereits in Kapitel 4 beschrieben, wurden zur Beurteilung eines Screenings auf Chlamydia trachomatis zunächst die derzeit veröffentlichten Informationssynthesen gesichtet und bewertet. Im Folgenden sind hier die Fazits dieser Berichte wiedergegeben, die detaillierte Auswertung befindet sich im Anhang in Kapitel 8.2. Die Empfehlungen dieser Informationssynthesen wurden zudem den Aussagen aus den Stellungnahmen anhand des Fragenkataloges des G-BA gegenübergestellt (siehe Anhang 8.3.). Zusätzlich erfolgte eine systematische Recherche nach internationalen Leitlinien, deren Empfehlungen tabellarisch in Kapitel 8.4 zusammengestellt wurden.

In Kapitel 6.4 werden abschließend die Fazits aus allen Informationsquellen ausgeführt.

Aus den Ergebnissen dieser Bearbeitung ergab sich zu gesonderten Fragestellungen die Notwendigkeit zu Primärstudienrecherchen und einer weitergehenden Bearbeitung. Diese werden in Kapitel 7 dargestellt.

6.1. Zusammenfassende Darstellung der vorliegenden HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen

Bei den hier dargestellten Berichten handelt es sich um zwei HTA-Berichte, zwei Leitlinien, einen narrativen Review und einen Bericht, der als „advisory report“ für das niederländische Gesundheitsministerium erstellt wurde. Im Einzelnen sind es:

1. Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001, Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No.01 - S003.
2. L' Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003, Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.
3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996, Periodic health examination, update: 2. Screening for chlamydial infections.
4. Centers for Disease Control and Prevention, 2002, Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection.
5. Centers for Disease Control and Prevention, 1993, Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections.
6. Health Council for the Netherlands, 2004, Screening for Chlamydia.

Hinzu kommt ein weiterer in der Update Recherche vom Sommer 2006 identifizierter HTA-Bericht.

7. De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R, 2005, Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI

Zu 1. Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001, Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003

Fazit der Bewertung: Es handelt sich um eine systematische und sorgfältig erstellte Informationssynthese, die für die U.S. Preventive Task Force erstellt wurde und die Literatur von Januar 1994 bis November 1999 einbezieht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nachvollziehbar, tabellarische Übersichten der eingeschlossenen Studien sind vorhanden.

Während die Evidenzlage bei Männern als begrenzt dargestellt wird und keine Empfehlung für ein Screening ausgesprochen wird, sprechen sich die Autoren bei niedrigen bis mäßigen Prävalenzen von Chlamydien-Infektionen für ein altersbasiertes Screening bei Frauen aus (Risikofaktor für eine Infektion Alter unter 25 Jahren). Bei höheren Prävalenzen scheint u. U. ein generelles Screening empfehlenswert. Es erfolgt keine Positionierung bezüglich eines geeigneten Testintervalles. Beim Screening schwangerer Frauen wird auf fehlende neuere Studien hingewiesen (seit 1994). Ein geeignetes Partner-Management war nicht Gegenstand des Berichtes. Es werden von den Autoren weitere Untersuchungen gefordert, um u. a. unterschiedliche Screening-Strategien zu vergleichen und offene Fragen zu beantworten. Ein Testmethodenvergleich zeigte eine höhere Sensitivität und Spezifität der LCR und PCR im Vergleich zu Antigen-basierten Testverfahren.

Die Bedeutung des HTAs liegt in der systematischen Aufarbeitung der Literatur zwischen 1994 und 1999 und den konkreten Aussagen zum Nutzen der Behandlung, sowie der Identifizierung von möglichen Risikofaktoren für ein selektives Screening.

Zu 2. L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003, Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.

Fazit der Bewertung: Es handelt sich um einen systematisch und sorgfältig durchgeführten HTA-Bericht, der sich auf die Literaturrecherche von 1990 - 2001 stützt, wobei diese auf französische und englische Literatur limitiert ist. Die methodische Qualität der Primärstudien wird bewertet.

Die relevanten Themenkomplexe werden anhand der WHO-Kriterien zu den Voraussetzungen für Screening-Programme abgehandelt. Die Kriterien der Evidenzbasierten Medizin werden berücksichtigt.

Die beschriebenen Folgeerkrankungen der Chlamydien-Infektion, Risikofaktoren und Zielgruppen und die Wirksamkeit der Antibiotikatherapie entsprechen im Wesentlichen der deutschen Situation. Die Organisation und Durchführung des Programms in den genannten Screening-Einrichtungen (z. B. die in Frankreich bestehenden Familienplanungszentren, Abbruchkliniken, STD-Kliniken) ist jedoch derzeit nicht ohne weiteres auf die deutschen Versorgungsstrukturen übertragbar.

Inwieweit die für Frankreich gemachten Angaben zu Kosten der Behandlung bei Chlamydien-Folgeerkrankungen auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist fraglich.

Die Bedeutung der Arbeit für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA besteht in der Konzeption und den dargestellten Szenarien der Screening-Strategie, den

konkreten Aussagen zu den geeigneten Testverfahren, zur Zielsetzung des Screenings sowie zum Nutzen der Behandlung. Hingegen nehmen die Ausführungen zum Screening bei Schwangeren nur geringen Raum ein. Insbesondere die negativen Auswirkungen eines Screenings werden nicht ausreichend abgehandelt.

Zu 3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996, Periodic health examination, update: 2. Screening for chlamydial infections

Fazit der Bewertung: Es handelt sich um eine sorgfältig und transparent erstellte Empfehlung, die sich auf die Literatur von vor 1995 begrenzt.

Die Canadian Task Force sieht für die Hochrisikogruppe von jungen Frauen einen Nutzen des Screenings bestätigt. Aus heutiger Sicht hat sich insbesondere bei der Behandlung der Chlamydien-Infektion keine wesentliche Veränderung ergeben.

Seit dieser Zeit wurden neue Testverfahren entwickelt, was die in dieser Leitlinie bewerteten Tests relativiert.

Die in der Leitlinie untersuchten Szenarien bzgl. Komplikationen der Chlamydien-Infektion, den Zielgruppen, der zur Verfügung stehenden Antibiotika und ihrer Effektivität ist der deutschen Versorgungssituation vergleichbar.

Die Bedeutung des Reviews für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA liegt in der Konzeptionalisierung der Vorgehensweise, in der Stratifizierung der Risikogruppen und in den konkreten Aussagen zum Nutzen der Behandlung. Die Aussagen zu den Testverfahren und zur Kosteneffektivität können nur bedingt verwandt werden.

Zu 4. Centers for Disease Control and Prevention, 2002, Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection

Fazit der Bewertung: Die Stärke des narrativen Reviews liegt in der umfassenden Darstellung der vorhandenen Tests für das Chlamydien-Screening, und der diversen Aspekte bzgl. der Operationalisierung, die beim Einsatz als Screeningmethode berücksichtigt werden sollten.

Die Empfehlung für oder gegen ein bestimmtes diagnostisches Screeningverfahren kann aus dem Text nicht abgeleitet werden.

Hinzu kommt, dass die einzelnen Aussagen nicht mit Studiendaten belegt werden und keine systematische Methodik verwendet wurde. Es ist nicht klar, inwieweit die Aussagen wirklich dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen oder Expertenmeinungen widerspiegeln.

Zu 5. Centers for Disease Control and Prevention, 1993, Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections

Fazit der Bewertung: Es handelt sich um eine Aktualisierung der Leitlinie der CDC aus 1985 zur Prävention und Kontrolle von Chlamydien-Infektionen als Vorschlag für eine nationale Strategie zur Senkung der Morbidität.

Die Empfehlungen stützen sich auf Literaturquellen von 1978 bis 1992. Der Text wurde durch die CDC unter Mitarbeit von Experten und Klinikern (Teilnehmer eines Chlamydien-Workshops 1991 in Atlanta) erstellt.

Angaben zu Recherchestrategie, Ein-/Ausschlusskriterien der Quellen sowie deren methodischer Qualität fehlen.

Die beschriebenen Folgeerkrankungen der Chlamydien-Infektion, Risikofaktoren und Zielgruppen, zur Verfügung stehenden Antibiotika und ihre Effektivität entsprechen zwar im Wesentlichen der deutschen Versorgungssituation. In Anbetracht der Darstellung des Chlamydien-Präventionsprogramms als multiprofessionelle Aufgabe, die die Zusammenarbeit verschiedener Akteure im öffentlichen Gesundheitswesen und in der ärztlichen Praxis unter der Koordination von Gesundheitseinrichtungen erfordert, weicht dieses Szenario jedoch von den derzeitigen Versorgungsstrukturen in Deutschland ab. Insofern ist die Übertragbarkeit auf das deutsche System eingeschränkt.

Die Bedeutung der Arbeit für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA besteht in der Konzeption und Organisation der Screening-Strategie insbesondere im Hinblick auf die Partnerdiagnostik und –behandlung und die Kontrolluntersuchungen. Auch die negativen Auswirkungen eines Screenings werden ausreichend abgehandelt. Eine Kostenanalyse sowie Aussagen zur Kosteneffektivität hingegen fehlen.

Insgesamt entspricht die Methodik nicht den Regeln heutiger HTA-Berichtserstellung.

Zu 6. Health Council for the Netherlands, 2004, Screening for Chlamydia

Fazit der Bewertung: Eine inhaltliche Bewertung des Berichtes kann nicht erfolgen, da das Dokument zum Zeitpunkt der Bearbeitung lediglich als niederländischer Bericht mit englischer Zusammenfassung vorlag. Die englische Zusammenfassung enthält keine Darstellung der Methode. Der Dokumenttyp ist daher nicht eindeutig zuordenbar. Der Bericht wurde als „advisory report“ für das Gesundheitsministerium erstellt. Das niederländische Health Council ist Mitglied der INAHTA (International Network of Health Technology Assessment Agencies). Von einer Übersetzung des Berichtes wurde abgesehen, nachdem unter Rücksprache mit einer muttersprachig niederländischen Ärztin kein über den Beratungsstand hinausgehender Informationsgewinn festgestellt wurde.

Zu 7. De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R, 2005, Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI

Fazit der Bewertung: Es handelt sich um eine systematische und sorgfältig erstellte Informationssynthese, die die Jahre 2000 bis 2004 und zu Teilaspekten den Zeitraum davor abdeckt und die wissenschaftliche Datenlage zu den für ein Screening relevanten Fragestellungen referiert. Die zur Verfügung stehende Evidenz für ein Screening wird aufgearbeitet und es werden die Themenfelder aufgezeigt, für die zuverlässige Daten aus Deutschland bisher nicht vorliegen.

Die Stärke des HTA-Berichtes liegt darin, die Evidenz für die methodischen Voraussetzungen für ein Screening in Deutschland aufgearbeitet zu haben und insoweit eine nachvollziehbare Position zum Nutzen eines Screenings abgegeben zu haben.

6.2. Synopse der Stellungnahmen, HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen basierend auf dem Fragenkatalog des G-BA

Um die wesentlichen Fragestellungen vergleichend darstellen zu können, wurde eine synoptische Darstellung der Aussagen anhand des Fragenkataloges erstellt. Diese findet sich im Anhang unter 8.3.

Zusammenfassend dargestellt werden:

1. Nelson, HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003.
2. L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003, Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.
3. Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections..
4. Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection.
5. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996: Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections
6. Stellungnahme der Digene Deutschland GmbH. 11. 08.04
7. Stellungnahme des VDGH - Verband der Diagnostika Industrie e.V. 27.08.04
8. Stellungnahme Prof. Dr. med. habil. Klaus Friese, Dr. med. Ioannis Mylonas, Ludwig Maximilians Universität München (LMU), 08. 03.05

Da eine Untersuchung auf Chlamydien-Infektionen derzeit Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien ist, erfolgte die synoptische Darstellung getrennt nach dem bestehenden und einem darüber hinausgehenden Screening (abgekürzt mit Schwangere – nicht Schwangere).

Im Nachgang zu dieser Zusammenstellung wurde der 2005 erschienene und 2006 veröffentlichte HTA des DAHTA@DIMDI identifiziert. Die Inhalte dieser Informationssynthese sind in der Zusammenstellung nicht separat ausgeführt.

9. De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005

6.3. Leitlinien

Zusätzlich zu den bereits dargestellten Unterlagen erfolgte eine systematische Recherche nach internationalen Leitlinien. Eine Zusammenstellung, in der die Empfehlungen hinsichtlich Screeningfrequenz, Testung bei Schwangeren/nicht Schwangeren/Männern und zur Testmethode selber tabellarisch dargestellt sind sowie die verwendete Methodik bewertet ist, findet sich in Kapitel 8.4. Es handelt sich um die folgenden Publikationen:

1. Davies HD, Wang EE, 1996. Periodic health examination, update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. CMAJ 154 (11): 1631-1644
http://www.ctfphc.org/Full_Text/Chlamydia_1996.htm.
2. US Preventive Services Task Force, 2001. Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2001; 20 (3 Suppl): 90-94.
3. American Academy of Family Physicians (AAFP), 2003. Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood (KS): AAFP.
4. Centers for Disease Control (CDC) 2002. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-6)
5. Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD), 2002. National Guideline Clearinghouse (NGC). 2002 national guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection.
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3029&nbr=2255&string=chlamydia+AND+trachomatis+AND+genital+AND+tract+AND+infection
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2000. Management of genital Chlamydia trachomatis infection. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN.
7. Stary A, 2001., European guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl 3): 30-33.
8. Hollblad-Fadiman K, Goldman SM, 2003. American College of Preventive Medicine practice policy statement: screening for Chlamydia trachomatis. Am J Prev Med 2003; 24 (3): 287-292
9. Finnish Medical Society Duodecim, 2001. Chlamydial urethritis and cervicitis. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.
10. SCHIN - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle, 2002. Prodigy guidance - chlamydia genital.
[http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia - genital 2002;](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia%20-%20genital%202002)
update 2006:
http://www.prodigy.nhs.uk/chlamydia_uncomplicated_genital/view_whole_guidance
11. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000. Committee on Gynecological Practice. Primary and Preventive Care: Periodic Assessments. Committee Opinion; No.246. Washington DC.; December 2000. p. 1-9
12. American Academy of Pediatrics, 2000. In: Pickering L, editor. 2000 red book: report of the committee of infectious diseases. 35 th edition. Elk Grove Village(IL): American Academy of Pediatrics; p. 139.
13. Antenatal Care - Routine Care for the healthy pregnant women, 2003. National Institute for Clinical Excellence – Clinical Guidelines (UK). ISBN 1 900364 91 3.
http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Antenatal_Care.pdf
14. National Committee for Quality Assurance (NCQA), 2003. Chlamydia screening: percentage of women who were identified as sexually active and who had at least one test for chlamydia during the measurement year. (National Committee for Quality Assurance (NCQA). HEDIS 2004. Health plan

employer data & information set. Vol. 2, Technical specifications). Washington (DC): National Committee for Quality Assurance (NCQA).

6.4. Fazit aus den Informationssynthesen und Stellungnahmen

Die vergleichende Auswertung der Aussagen aus den HTA-Berichten und den beiden genannten weiteren Informationssynthesen sowie den Leitlinien zeigt eine hohe Übereinstimmung zu den folgenden Kernaussagen. Die Stellungnahmen stimmen mit diesen Aussagen im Wesentlichen überein.

6.4.1. Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Der Nutzen eines Screenings ist für nicht schwangere Frauen in einem Hochrisikokollektiv² mit hoher Evidenz (Evidenz 1b lt. VerFO §18(2)) belegt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie aus den USA (Scholes, Stergachis et al. 1996) belegt in diesem Kollektiv eine über 50%ige Reduktion von Pelvic Inflammatory Disease-Fällen (PID) in der gescreenten Gruppe nach Ablauf eines Jahres.

Daten epidemiologischer Studien aus Schweden zeigen hiermit übereinstimmende Ergebnisse. So wurde in Schweden seit Mitte der 80er Jahre ein Screening-Programm etabliert. Eine kontinuierliche Senkung der PID-Fälle zeigte sich ab 1987, dabei war der größte Effekt in der Altersgruppe der 15-19jährigen zu verzeichnen. Darüber hinaus liegen epidemiologische Hinweise für die Reduktion der Prävalenz urogenitaler Chlamydia trachomatis-Infektionen durch ein Screening vor.

Zu den bisher nicht mit ausreichender Evidenz beantwortbaren Fragen gehört das optimale Testintervall, wobei die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Informationssynthesen ein jährliches Screening empfiehlt (das vorliegende Randomized Controlled Trial (RCT) von Scholes, Stergachis et al. aus 1996 bezieht sich hinsichtlich der PID-Reduktion auf einen Zeitraum von einem Jahr nach Durchführung des Screeningtests).

6.4.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Eine weitere Zielgruppe für ein Screening sind Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch, da hier besonders hohe Prävalenzen nachgewiesen wurden und der Abbruch mit einem erhöhten Risiko für aufsteigende Infektionen einhergeht (siehe auch Kapitel 7.1).

6.4.3. Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge

Es liegen Hinweise dafür vor, dass ein Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge bestimmte Schwangerschaftsergebnisse verbessern kann, die Datenlage ist jedoch schwach und in sich nicht konsistent. Insbesondere lassen sich kein optimaler Screeningzeitpunkt und kein optimales Intervall aus den vorliegenden Daten ableiten.

² Hochrisikokollektiv in der Studie: Anhand eines Fragebogens wurden Kriterien wie Alter unter 25 Jahren, Afroamerikanische Ethnie, Nulligravidität, Durchführung von Vaginalduschen im letzten Jahr, zwei oder mehr Sexualpartner im letzten Jahr abgefragt. Für jedes Kriterium wurde eine Punktezahl vergeben. Diese Punkte wurden zu einem Score zusammengeführt, wobei unverheiratete Frauen mit einem Score über drei Punkte für die Studie ausgewählt wurden.

Insgesamt sind die vorliegenden Belege für den Nutzen eines Screenings in der Schwangerschaft deutlich schwächer als für sexuell aktive Frauen unter 25 und vor geplantem Schwangerschaftsabbruch (siehe auch Kapitel 7.2).

6.4.4. Screening bei Männern

Die Datenlage zum Nutzen eines Screenings bei Männern ist unzureichend. Allerdings müssen Partner von infizierten Frauen behandelt werden, insbesondere auch um eine Reinfektion zu vermeiden.

6.4.5. Testmethoden

Neuere Testverfahren, die auf der Nukleinsäure-Amplifikation beruhen, sind anderen Testmethoden hinsichtlich der Testgüte überlegen (siehe auch Kapitel 7.3.). Die Entscheidung über das in einem Screening-Programm zu verwendende Testverfahren hängt insbesondere von der Prävalenz und von den zur Verfügung stehenden Ressourcen ab. Auch die Verwendung nicht amplifizierender Verfahren ist vertretbar.

6.4.6. Aspekte eines populationsbezogenen Nutzens

Die Beurteilung eines populationsbezogenen Nutzens hängt insbesondere davon ab, welche Erkrankungsprävalenz in der zu screenenden Population zugrunde gelegt wird, welche Inzidenz man bei den Folgeerkrankungen annimmt und über welche Zeiträume man die Analyse anlegt, da bestimmte Folgeerkrankungen erst mit einer erheblichen Zeitverzögerung (z. B. tubare Sterilitäten ggf. erst nach mehr als zwei Jahrzehnten) auftreten oder diagnostiziert werden.

6.5. Zusammenfassende Bewertung des Nutzens eines Chlamydien Screenings bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Die dargestellte Evidenzlage zum Screening bei nicht schwangeren, sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren wurde von der TG aufgrund der ausgewerteten Literatur als so überzeugend und homogen beurteilt, dass hier keine weiteren Primärstudien-Recherchen für erforderlich gehalten wurden. Insgesamt schließt sich die Themengruppe der aus den Informationssynthesen hervorgehenden überwiegend positiven Nutzenbewertung an.

Ob eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des RCT (Scholes, Stergachis et al., 1996) auf unter 25-jährige Frauen ohne weitere Risiken im deutschen Kontext gegeben ist, lässt sich derzeit nicht endgültig beantworten. Gleichwohl halten die Autoren der Informationssynthesen und Stellungnahmen übereinstimmend den Faktor "Alter unter 25 Jahren" für den validesten Indikator zur Aufnahme in ein Screeningprogramm. Screeningprogramme, die auf ein Hochrisikokollektiv zielen, werden aufgrund der begrenzten Validität von Sexualanamnesen als nicht umsetzbar angesehen. Überwiegend wird daher ein opportunistisches Screening von sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren empfohlen.

Dieser Einschätzung schließt sich die Themengruppe an. Da die Erkrankung zudem ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt, die Erkrankung meist asymptomatisch verläuft, ein zuverlässiges Testverfahren zur Diagnostik vorhanden ist, sowie eine wirksame Behandlung der genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion möglich

ist, sind wesentliche Kriterien (siehe z.B. NSC Kriterien im Anhang 8.6.) erfüllt, die bei der Einführung von Screeninginterventionen zu berücksichtigen sind. Belastbare Daten fehlen für Deutschland insbesondere zur Prävalenz, Inzidenz, insgesamt auch zur Krankheitslast und zum natürlichen Krankheitsverlauf.

Die Themengruppe empfiehlt, bei Implementierung eines opportunistischen Screenings für sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren eine wissenschaftliche Evaluation vor allem zur Frage der Prävalenz in Deutschland durchzuführen. Ein Kommunikationskonzept zur Aufklärung über die Erkrankung, Ansteckungsmöglichkeiten, primärpräventiven Schutz durch Kondombenutzung etc. wird als sinnvoll erachtet. Dabei wäre zu prüfen, ob dieses Kommunikationskonzept auch weitere sexuell übertragbare Krankheiten berücksichtigen kann.

Als unzureichend werden von der TG die derzeit vorliegenden Daten für die Einführung eines flächendeckenden Screenings für alle Männer und Frauen ohne Beschränkung in Deutschland bewertet.

7. Gesondert bearbeitete Fragestellungen

Für eine abschließende Nutzenbewertung weiterer bereits identifizierter Teilthemen wurde eine besondere Bearbeitung durch die TG als notwendig erachtet:

Zu der Empfehlung einer regelhaften Untersuchung bei Frauen vor geplantem **Schwangerschaftsabbruch** (Kapitel 7.1.) wurde zusätzlich zu den Aussagen aus der bisher gesichteten Literatur eine Primärstudienrecherche durchgeführt.

Aufgrund der schwachen und inkonsistenten Studienlage zum Nutzen des Screenings bei **Schwangeren** (Kapitel 7.2.) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge, insbesondere auch zum optimalen Screeningzeitpunkt und zum Intervall, wurde zunächst die in den HTA-Berichten zu diesem Thema zitierte Literatur im Einzelnen bewertet und nachfolgend eine gezielte Recherche hinsichtlich neuerer Primärliteratur, die in den vorliegenden HTA-Berichten noch nicht berücksichtigt werden konnte, durchgeführt.

Zur Frage des geeigneten **Testverfahrens** für ein Screening wurden folgende Informationssynthesen noch einmal gesondert ausgewertet:

1. Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003
2. L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France Tome 1
3. Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection

Hinzugezogen wurden auch neuere, hochwertige Informationssynthesen, die per Handsuche identifiziert werden konnten. Übereinstimmend ergibt sich aus allen eingeschlossenen Berichten die Überlegenheit von NAATs gegenüber anderen Verfahren.

Aufgrund des hohen Aufwandes, der mit diesem Testverfahren verbunden ist, war für die TG die Einsatzmöglichkeit von sogenannten **Pooling-Verfahren** (Kapitel 7.4.) insbesondere hinsichtlich der Konstanz der Testgüteparameter von besonderem Interesse. Die Datenlage zu diesem Verfahren wurde durch gezielte Recherche, Sichtung und Bewertung der Primärliteratur geprüft.

Für ein mögliches Screening im deutschen Kontext ist die Frage der **Infektionshäufigkeit** (Kapitel 7.5.) von elementarer Bedeutung. Auch hierzu wurde eine gezielte Literaturrecherche durchgeführt.

7.1. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Da der Schwangerschaftsabbruch mit einem erhöhten Risiko für aufsteigende genitale Infektionen einhergeht, wurde die Frage eines Screenings auf Chlamydia trachomatis bei Schwangerschaftsabbruch einer gesonderten Bewertung unterzogen. Zudem wurden bei Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch besonders hohe Prävalenzen der Chlamydia trachomatis-Infektion nachgewiesen.

In dem niederländischen HTA-Bericht von 2004 (Anhang 8.2.6.) sowie in mehreren Leitlinien (SIGN 2001, Schottland; PRODIGY 2002, UK; European STD Guidelines 2000 (Anhang 8.5.2.)) wird eine Testung von Frauen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch empfohlen. Eine evidenzbasierte Darstellung des Themas findet sich in der SIGN-Leitlinie. Danach entwickeln ca. ein Viertel der Frauen mit unbehandelter genitaler Chlamydien-Infektion nach dem Abbruch eine Salpingitis. Als Beleg für diese Aussage werden zehn Studien genannt, deren Evidenzlevel mit Ib (randomisierte kontrollierte Studien) lt. VerFO bewertet wird.

Bei Frauen vor Schwangerschaftsabbruch handelt es sich gemäß der SIGN-Darstellung um eine besondere Risikogruppe für CT-Infektionen. Diese Aussage wird mit acht Studien belegt, deren Evidenz mit Ic (andere Interventionsstudien) lt. VerFO bewertet wird.

Primärstudienrecherche

Um sich einen Überblick über die Datenlage zur Frage des Stellenwertes der Chlamydien-Testung bzw. –behandlung anhand klinischer Studien zu verschaffen, führte die AG eine begrenzte Recherche nach klinischen Studien in den Datenbanken Medline und Embase zu diesem Thema durch (Suchstrategie bzw. Filterkriterien sind im Anhang 8.1.1.6. aufgeführt). Epidemiologische Studien, deren Fragestellung in erster Linie auf die CT-Prävalenz abzielt, wurden auf diese Weise nicht miterfasst. Im Ergebnis wurden ausschließlich Therapiestudien eingeschlossen. Daher ist das Suchergebnis insbesondere hinsichtlich der Frage der Prävalenz von CT-Infektionen bei Frauen vor Schwangerschaftsabbruch eingeschränkt.

Neun der so identifizierten zehn Primärstudien wurden in eine detaillierte Bewertung einbezogen.

Eine standardisierte Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien und ihre Bewertung findet sich in Anhang 8.5.2.

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen von Chlamydien-Screening vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Die eingegangenen Stellungnahmen enthalten keine Empfehlung zur Frage eines Screenings auf CT vor Schwangerschaftsabbruch.

Die vorliegenden Studien belegen jedoch überzeugend (Evidenzlevel Ib gemäß VerFO) Nutzen und Notwendigkeit der Therapie von Chlamydien-Infektionen bei einem Schwangerschaftsabbruch. Die Prävalenz der Infektion schwankt altersabhängig und ist insbesondere in den jungen Altersgruppen hoch (in den bewerteten Studien bis zu 16%). Das Risiko für eine PID im Zusammenhang mit dem Abort ist bei unbehandelter Infektion erheblich (in den bewerteten Studien bis 43%).

Die Frage, ob eine generelle prophylaktische Antibiose einer Strategie mit Testung und gezielter Behandlung überlegen ist, lässt sich aus den bewerteten Studien nicht beantworten.

Die Testung ermöglicht eine Partneruntersuchung und –behandlung, so dass Reinfektionen bzw. Neuinfektionen weiterer Partner vermieden werden können. Bei alleiniger Blindprophylaxe entfällt diese Option. Daher ist eine Testung auf Chlamydia trachomatis bei allen Frauen vor einem Schwangerschaftsabbruch sinnvoll. Eine Verankerung in den Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch wird empfohlen.

(Literaturquellen siehe Anhang 8.5.2.)

7.2. Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge

Die Mutterschafts-Richtlinien des G-BA sehen ein Screening auf Chlamydien bei der ersten Schwangerschaftsuntersuchung vor. In Deutschland erfolgen > 80% der Erstuntersuchungen vor der 12. SSW (BQS 2003: Bundesauswertung 2003, Modul 16/1, S. 3.1: Geburtshilfe)

Ziel eines Screenings in der Schwangerschaft ist es, sowohl Schwangerschaftskomplikationen als auch Erkrankungen des Neugeborenen zu verhüten. Chlamydien-Infektionen während der Schwangerschaft werden in der Literatur hauptsächlich mit folgenden Komplikationen assoziiert: kindliche Mortalität, vorzeitiger Blasensprung, SGA, Frühgeburt, vorzeitige Wehen. Die am häufigsten genannten Neugeborenenkomplikationen sind Konjunktivitis und Pneumonie.

Mit dem Ziel, die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zur Frage des Nutzens von Chlamydien-Screening in der Mutterschaftsvorsorge und hier insbesondere auch des optimalen Testzeitpunktes darzustellen, ging die AG wie folgt vor:

Zunächst wurden alle Quellen identifiziert, die in den bereits bearbeiteten HTA-Berichten zu diesem Thema herangezogen wurden. Es fanden sich 16 Quellen, darunter eine Leitlinie der CDC, die bereits als weitere Informationssynthese beurteilt und bewertet wurde (vgl. Kapitel 8.2.). Unter den verbleibenden 15 Quellen fanden sich 14 Primärstudien und eine Metaanalyse der Cochrane-Library. Die identifizierten Fundstellen wurden gemäß den in Kapitel 8.1.1. beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (1. und 2. Screening).

Unter diesen Primärstudien aus den HTAs konnten nur solche Veröffentlichungen gefunden werden, bei denen entweder keine adäquate Vergleichsgruppe vorhanden war oder bei denen aufgrund des Studienaufbaus keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit eines Screenings entsprechend der relevanten Outcome-Kriterien möglich waren. Da die Aussagekraft dieser Studien gering ist, erfolgte eine Kurzauswertung, um auch Erkenntnisse aus solchen Publikationen in den umfassenden Abwägungsprozess einzubeziehen. Die Einzelauswertungen werden im Anhang 8.5.3. dargestellt.

Die im Rahmen der HTAs berücksichtigten Studien datieren bis 1998, zum Zwecke einer Aktualisierung wurde daher eine erneute gezielte Recherche ab 1998 durchgeführt (Suchstrategie im Anhang unter 8.1.1.)

Die so identifizierten neueren Publikationen wurden hinsichtlich der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Im Ergebnis wurden hiervon zusätzlich sieben Studien einer Kurzbewertung zugeführt (vgl. Anhang 8.5.3.).

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen von Chlamydien-Screening in der Schwangerschaft

Weder bei der Einzelauswertung der aus den HTAs gewonnenen Primärstudien noch bei der Aktualisierungs-Recherche ab 1998 konnten Studien mit hochwertigen Belegen für den Nutzen des Chlamydien-Screenings im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge gefunden werden. Ebenso fanden sich keine Studien, auf deren Basis der optimale Testzeitpunkt während der Schwangerschaft evidenzbasiert festzulegen wäre.

Es kann allenfalls gefolgert werden, dass für ein Screening bei der ersten Vorsorge der stärkste Nutzenbeleg vorliegt.

Als Studie mit der höchsten Aussagekraft hinsichtlich der Nutzenbewertung ist die von Ryan, Abdella et al. 1990 anzusehen. Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit einem prospektiv erhobenen Anteil. Eine eindeutige Zuordnung zu einer Evidenzklasse gemäß VerFO ist nicht möglich. Es ergaben sich hier Hinweise für einen Nutzen von Screening und Behandlung bei der ersten Vorsorgeuntersuchung hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen (niedriges Geburtsgewicht, vorzeitiger Blasensprung (Premature Rupture of Membranes, PROM)). Die Studie von Cohen, Veille et al. aus 1990, die retrospektiv durchgeführt wurde, unterstützt diese Ergebnisse. Die Aussagekraft der übrigen Studien ist aufgrund methodischer Mängel und des gewählten Studienansatzes wesentlich schwächer. Es finden sich Hinweise zum Nutzen von Screening und Behandlung hinsichtlich der Reduktion von Neugeboreneninfektionen, die sich jedoch alle ausschließlich auf den mikrobiologischen Nachweis der Erreger bei den Kindern beziehen, nicht auf die Frage des Krankheitswertes eines solchen Befundes.

Der Nutzen von Testung und Behandlung zur Vermeidung von Neugeboreneninfektionen lässt sich anhand der hierzu gefundenen Studien nicht mit ausreichender Sicherheit belegen.

Eine Änderung des bisher empfohlenen Testzeitpunktes (erste Vorsorgeuntersuchung) im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge kann aufgrund der Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

(Literaturquellen siehe Anhang 8.5.3.)

7.3. Testmethodenvergleich

Zur Bearbeitung dieser Thematik hat die AG auf die bereits dargestellten Informationssynthesen (Kapitel 6.1.) zurückgegriffen. Die hieraus hervorgehenden Daten und Angaben, die sich aus zwei zusätzlichen per Handsuche identifizierten aktuellen hochwertigen Informationssynthesen (Metaanalyse von Watson, Templeton et al. 2002 sowie syst. Review von Cook, Hutchison et al. 2005) ergeben, werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Zusätzlich wird auf die Angaben aus dem CDC-Bericht 2002 (Anhang 8.2.4.) verwiesen.

Zellkultur:

Die Probe wird auf empfängliche Zellen übertragen. Die Dauer der Kultur beträgt 48 bis 72 Stunden. Die Methode weist eine sehr hohe Spezifität auf, jedoch eine eingeschränkte Sensitivität. Von besonderer Wichtigkeit ist es, die Transportvorgaben einzuhalten. Die Zellkultur gilt als ein „Goldstandard“ zum Chlamydien-Nachweis.

Serologische Tests:

Sie dienen nicht dem Screening auf eine urogenitale Chlamydien-Infektion. Deswegen soll auf Serumtiter nicht weiter eingegangen werden.

Amplifizierende Verfahren zum Nachweis von Chlamydia-Nukleinsäuren (Nucleic acid amplification tests [NAATs])

Diese Verfahren zeigen gegenüber anderen, nicht-kulturellen Verfahren eine deutlich höhere Sensitivität bei hoher Spezifität. In vielen Studien wurde u. a. die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction [PCR]) als amplifizierendes Verfahren zum Nachweis von Chlamydien aus Zervixproben und Urinproben eingesetzt.

Neben der PCR kam in vielen Studien die Ligase-Kettenreaktion (Ligase Chain Reaction [LCR]) zum Einsatz. Der Test ist jedoch seit 2002 nicht mehr kommerziell erhältlich.

Als weitere amplifizierende Verfahren stehen kommerzielle Tests zur Verfügung, die auf der Amplifikation der Transkriptase und der RNA-Polymerase beruhen (Transcription Mediated Amplification-Tests – TMAs), die im Zuge der Amplifikation ein Restriktionsenzym und eine Polymerase nutzen (Strand Displacement Amplification-Tests – SDAs).

Alle amplifizierenden Verfahren können in ihrer Testgenauigkeit durch Hemmstoffe im Urin oder andere Störfaktoren beeinträchtigt werden.

Mit welchem „erweiterten Goldstandard“ ein fragliches NAAT-Ergebnis überprüft werden soll, ist derzeit nicht eindeutig definiert.

Nukleinsäurehybridisierungstests:

Es handelt sich um nicht-amplifizierende Hybridisierungstechniken. Die technischen Voraussetzungen und die Testgüte sind denen der Enzymimmunoassays vergleichbar.

Enzymimmunoassay (EIA):

Die ungekühlte Lagerung der Proben ist möglich. Ein methodischer Nachteil ist, dass es zu falsch positiven Ergebnissen durch unspezifische Kreuzreaktionen kommen kann.

Direkter Fluoreszenzantikörpertest (DFA):

Die Proben werden speziell fixiert. Die Färbung erfolgt mit fluoreszierenden Antikörpern und die Auswertung mittels Fluoreszenzmikroskopie. Dies erfordert spezielle Kenntnisse.

Bedside-Tests:

Die Tests können innerhalb von 30 Minuten durchgeführt werden und erfordern keine Laborausrüstung. Diese Tests sind wenig sensitiv und gleichzeitig teurer als laborbasierte EIAs; sie beruhen auf dem gleichen methodischen Ansatz.

Konfirmationstest nach positivem Screeningtest:

Wenn ein falsch positiver Befund erhebliche negative Folgen für die Betroffenen hat, kann bei niedriger Prävalenz der Erkrankung ein Konfirmationstest eingesetzt

werden.

Grauzonentestung:

Testergebnisse, die in eine positive oder negative Grauzone fallen, also nahe dem Cut-Off-Wert liegen, bergen das Risiko von falsch negativen bzw. falsch positiven Resultaten. Es bietet sich an, Testergebnisse in dieser Zone durch ein Verfahren mit höherer Testgüte zu untersuchen.

Daten zur Testgüte im Vergleich:

Im CDC-Bericht „Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection – 2002“ werden folgende Testgüten genannt:

PCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 84%,	Spez.: ca. 99%
PCR/Urin:	Sens.: 79,5%,	Spez.: ca. 99%
LCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 91,4%,	Spez.: ca. 99%
LCR/Urin:	Sens.: 83,4%,	Spez.: ca. 99%
Hybridisierungstests:	Sens.: 71,6%,	Spez.: ca. 99%

Der **französische HTA-Bericht der Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé von 2003** (siehe auch Anhang 8.2.2.) berücksichtigt 47 Studien. Es handelt sich um eine umfangreiche, systematisch recherchierte Analyse zum Testmethodenvergleich, der sich eine ökonomische Evaluation anschließt. Berücksichtigt werden in der Darstellung die methodischen Unterschiede im Studiendesign und hinsichtlich der untersuchten Populationen (Männer, Frauen, symptomatische/asymptomatische Testpersonen, Prävalenzraten). Auf die methodischen Probleme, die sich durch die unterschiedliche Abstrichtechnik und hinsichtlich des Vorgehens bei diskrepanten Analysen ergeben, gehen die Autoren ein. Die in den Vergleich eingeschlossenen Studien stammen aus den Jahren 1988 bis 2001.

Für die Screeningsituation ergeben sich folgende Testgütedaten:

NAAT/Endozervikalabstrich (35 Studien):

Sens.: 90 - 100%, **Spez.:** 100%, **PPW:** 0,97 – 1, **NPW:** 0,99 – 1.

NAAT/Urin (31 Studien):

Sens.: 87 - 93%, **Spez.:** 100%, **PPW:** 0,91 - 1, **NPW:** 0,98 – 0,99.

EIA/Endozervikalabstrich (14 Studien):

Sens.: 77% (CI 22 – 100%), **Spez.:** 100%, **PPW:** 1, **NPW:** 0,99.

Hybridisierungstest/Endozervikalabstrich (4 Studien):

Sens.: 85%, **Spez.:** 100%, **PPW:** keine Angabe, **NPW:** keine Angabe.

Kultur:

Sens.: 73% (Konfidenzintervall [CI] 42 – 94%), **Spez.:** 100%, **PPW:** 1, **NPW:** 0,96.

Die Konfidenzintervalle werden durchgehend angegeben. Die Ergebnisse stammten nicht allein aus asymptomatischen Kollektiven.

Zusammenfassend wird die Überlegenheit der NAATs gegenüber den anderen untersuchten Testverfahren festgestellt. Die Unterschiede in der Testgüte bei Verwendung von Tests aus Urin versus Zervixproben werden als gering eingestuft.

Die Ergebnisse werden bei Männern hinsichtlich der Überlegenheit der NAATs gegenüber den anderen Verfahren als identisch dargestellt, so dass auf eine differenzierte Darstellung der Testgütekriterien bei Männern hier verzichtet wird.

Zur Klärung der Frage, in wie weit die Testgütekriterien vom benutzten Goldstandard abhängen, wird explizit auf eine Studie Bezug genommen, in der dieser Fragestellung nachgegangen wurde. Hierin wurde als Bestätigungstest ein zweiter NAAT-Test angewandt.

Durch die Anwendung eines „erweiterten Bestätigungstests“ wurde die Spezifität des Tests verbessert, die Sensitivität jedoch nicht beeinflusst.

Auf die Notwendigkeit effektiver Qualitätssicherungsmaßnahmen in den Labors zur Sicherung zuverlässiger Testresultate bei Verwendung von NAATs wird hingewiesen (interne Qualitätskontrolle).

In der ökonomischen Analyse wird über die Kosteneffektivität bei Verwendung von NAATs berichtet, jedoch auch festgestellt, dass die Kosten nicht direkt mit der Testgüte korrelieren.

Hinsichtlich der Kosteneffektivität berichten die Autoren, dass die NAATs wegen ihrer erhöhten Detektionsrate kosteneffektiv seien.

Fazit:

Der französische HTA-Bericht stellt dar, dass die Testgüte der NAATs den anderen Tests überlegen ist. Berücksichtigt wird die Literatur zwischen 1988 und 2001. Auf relevante methodische Aspekte des Studiendesigns, die zur Verzerrung der Ergebnisse führen könnten, wird in dem Bericht hingewiesen.

Auf die Situation bei Schwangeren wird nicht gesondert eingegangen.

Der **US-amerikanische HTA-Bericht** (siehe auch Anhang 8.2.1.) enthält eine detaillierte, systematisch recherchierte Analyse zum Testgütevergleich, aufgeteilt nach Männern und Frauen. Die eingeschlossenen Studien zeigen für beide Screeningkollektive eine überlegene Testgüte von NAATs gegenüber EIAs und dem DFA-Test.

Zum Testvergleich bei Schwangeren sind vier Studien ausgewertet worden: Es ergab sich eine Überlegenheit der Sensitivität von nicht-kulturellen Verfahren gegenüber der Kultur. Eine Studie zum Vergleich von NAATs gegenüber nicht-NAATs bei Schwangeren lag offenbar nicht vor, bzw. wurde nicht eingeschlossen.

Zum Testmethodenvergleich bei zu screenenden, nicht schwangeren Frauen wurden 33 Studien aus dem Zeitraum 1994 bis 1998 eingeschlossen.

Es ergaben sich hier folgende Testgütedaten:

PCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 82 – 100%,	Spez.: 98 – 100%
PCR/Urin:	Sens.: 82 – 100%,	Spez.: 98 – 100%
LCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 81 – 98%,	Spez.: 96 – 100%
LCR/Urin:	Sens.: 70 – 96%,	Spez.: 99 – 100%
Kultur:	Sens.: 42 – 100%,	Spez.: 100%
EIA, DFA (Endozervikalabstrich):	Sens.: 70 – 80%,	Spez.: 96 – 100%
EIA, DFA (Urin):	Sens.: 15 – 64%,	Spez.: 99 – 100%

Die CIs werden nicht numerisch angegeben, sie sind aus den differenzierten graphischen Darstellungen zu den Studienresultaten (Fig. 3 – 8) ableitbar.

Es wird darauf hingewiesen, dass die meisten eingeschlossenen Studien, die „diskrepante Analyse“ verwenden, d. h. ein „erweiterter Goldstandard“ (Konfirmationstest) wurde nur dann eingesetzt, wenn diskrepante Testresultate aus mindestens 2 anderen Testverfahren vorlagen.

Die Autoren verweisen darauf, dass ein solches Studiendesign mit inkonsistenter Verwendung eines Goldstandards zu einer Überschätzung der primären Testgüte führen kann.

Es wird festgestellt, dass die NAATs im Vergleich zu Antigendetektionstests den Vorteil einer hoch-sensitiven Testung an Urinproben bieten. Diese Proben könnten ohne hohen Untersuchungsaufwand sowohl bei Frauen, als auch bei Männern gewonnen werden.

Die 30 Studien zur Testgüte bei Männern (Zeitraum 1994 bis 1998) zeigten ebenfalls eine Überlegenheit der NAATs gegenüber den EIAs bzw. DFAs.

Jedoch wird darauf hingewiesen, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Studienpopulationen gescreent wurden, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Bezugsgruppen in Frage zu stellen ist.

Die Darstellung der Testgütekriterien erfolgt sowohl narrativ als auch graphisch unter Berücksichtigung der Variationen der Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität, sowie teilweise als PPW und NPW.

Fazit:

Der HTA-Bericht stellt dar, dass die Testgüte der NAATs der der anderen Tests überlegen ist. Berücksichtigt wird die Literatur zwischen 1994 bis 1998. Auf methodische Aspekte der Studiendesigns, die zur Verzerrung führen können, wird hingewiesen. Es wird eine begrenzte Aussage zur Testung bei Schwangeren getroffen.

Watson, Templeton et al. 2002 vergleichen in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2002 die Testgenauigkeit und Effektivität der verschiedenen verfügbaren diagnostischen Tests für die Detektion von *Chlamydia trachomatis* im Urogenitaltrakt.

Einbezogen wurden in die Analyse aus dem Jahr 2002 Publikationen aus den Jahren 1990 bis 1999. Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Tests bei Frauen und Männern werden metaanalytisch dargestellt. Die jeweilige Stichprobengröße, die Prävalenz in den Stichproben und ein mitgeführter Goldstandard werden gelistet.

Es ergeben sich folgende Testgütedaten (Sensitivität gepoolt dargestellt):

PCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 88,6%,	Spez.: 98 – 100%
PCR/Urin:	Sens.: 85,6%,	Spez.: 99 – 100%
LCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 92%,	Spez.: 94 – 100%
LCR/Urin:	Sens.: 96,5%,	Spez.: 99 – 100%
EIA/Endozervikalabstrich:	Sens.: 65%,	Spez.: bis 99%
EIA/Urin:	Sens.: 38%,	Spez.: bis 99%.

Der Vergleich der Genauigkeit der verschiedenen Testmethoden erfolgt über den Vergleich der Sensitivität an Hand des Vergleichs der falsch negativ Rate der Tests, dargestellt als „Odds Ratios“. Die Konfidenzintervalle werden in der Metaanalyse angegeben.

Die Analyse zeigt im Testgütevergleich die Überlegenheit der NAATs gegenüber anderen Methoden in der Detektion einer asymptomatischen Chlamydien-Infektion in einer jungen, sexuell aktiven Population beiderlei Geschlechts.

Die Autoren verweisen einschränkend auf die Heterogenität der eingeschlossenen Kollektive und die zum Teil begrenzten Fallzahlen in den Einzelstudien. Die sich daraus möglicherweise ergebenden methodischen Verzerrungen werden diskutiert.

Als methodisches Problem wird die offene Frage des jeweils relevanten Goldstandards diskutiert.

Fazit:

Aus der Meta-Analyse ergibt sich, dass NAATs die beste Testgüte in der Untersuchung von Urin- und Abstrichproben in einer Population mit niedriger Prävalenz von Chlamydien aufweisen. Es wird geschätzt, dass hinsichtlich der Testgüte zwischen Urin- und Zervixproben kein wesentlicher Unterschied besteht.

Cook, Hutchison et al. 2005

Cook und Co-Autoren legten in 2005 ein systematisches Review zur Testgenauigkeit verschiedener amplifizierender Testverfahren zur Detektion von *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* vor. 29 Arbeiten aus den Jahren 1991 bis 2004 wurden in die Analyse eingeschlossen.

Es ergeben sich hinsichtlich des Chlamydien-Nachweises bei Frauen folgende gepoolt dargestellte Testgütekriterien bei NAAT's:

PCR/Endozervikalabstrich:	Sens.: 85,5%,	Spez.: 99,6%
PCR/Urin:	Sens.: 83,3%,	Spez.: 99,5%.
TMA/Endozervikalabstrich:	Sens.: 96,7%,	Spez.: 99,1%
TMA/Urin:	Sens.: 92,5%,	Spez.: 98,6%
SDA/Endozervikalabstrich:	Sens.: 93,6%,	Spez.: 97,9%
SDA/Urin:	Sens.: 97,9%,	Spez.: 99,1%

Die Konfidenzwerte werden im Text erwähnt; die Sensitivität der NAATs zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* in den Studien wurde für Frauen und Männer tabellarisch dargestellt.

Die Testgenauigkeit ist für Männer vergleichbar. TMAs und SDAs kamen nur in wenigen Studien zur Anwendung.

Auf mögliche methodische Verzerrungen auf Grund der Heterogenität der in die Analyse eingeschlossenen Kollektive wird hingewiesen.

Fazit:

Von den Autoren wird zusammenfassend festgestellt, dass die verschiedenen, kommerziell erhältlichen NAATs eine hervorragende Sensitivität und Spezifität in der Screeningsituation für die Detektion von *Chlamydia trachomatis* im Urin aufweisen. Ein Unterschied in der Testgüte zwischen den Ergebnissen aus Urin und anderen Abstrichen war nicht zu erkennen.

Zusammenfassende Bewertung zum Testgütevergleich

Die ausgewerteten HTA-Berichte und Meta-Analysen zum Testgütevergleich führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass NAATs den anderen evaluierten Testmethoden überlegen sind.

Es ergibt sich kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zwischen den Testergebnissen aus Urin- und Zervikalproben.

Eine Meta-Analyse vergleicht die auf der RNA-Amplifikation beruhenden Methoden mit der PCR. Die Methoden weisen eine ähnliche Testgüte im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität auf.

In allen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass die Testgütekriterien von der Art des untersuchten Kollektivs abhängen.

Mehrheitlich wird auch das Problem der Bestätigungstests bei diskrepanter Analyse angesprochen, wobei hierfür bei den NAATs keine einheitliche Lösung genannt wird.

(Literaturquellen siehe Anhang 8.5.4.)

7.4. Pooling-Verfahren bei Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)

Beim Pooling werden mehrere Proben unterschiedlicher Probanden vermischt (Pool) und mit einem einzigen Testkit untersucht. Fällt der Test negativ aus, so gilt dies Ergebnis für alle beteiligten Probanden. Bei positivem Testausfall müssen die Proben aller Probanden einzeln mit je einem Testkit untersucht werden. Angesichts der Überlegenheit der NAAT's hinsichtlich der Testgüte einerseits und der deutlich erhöhten Kosten andererseits insbesondere bei einer Verwendung innerhalb eines Screening-Programms mit hohen anfallenden Probenzahlen kann diese Strategie von besonderer, insbesondere ökonomischer, Bedeutung sein.

Eine Poolingstrategie kann Vorteile bieten, wenn

- die Testgüte sich nicht wesentlich verschlechtert
- keine wesentlichen Zeitverzögerungen wegen der Nachtestung entstehen
- die Prävalenz der Erkrankung so niedrig ist, dass sich durch Nachtestung von positiven Pools kein Mehrverbrauch von Testkits ergibt
- der logistische Aufwand die Vorteile der Kit-Einsparung nicht aufhebt
- notwendige QS Maßnahmen im Vergleich zur Einzeltestung nicht wesentlich komplexer werden.

Zum Pooling bei Testung auf Chlamydien liegen inzwischen zahlreiche Studien vor, der CDC-Bericht weist ebenfalls auf diese Möglichkeit hin.

In Deutschland existieren Erfahrungen im Bereich der Testung von Blutkonserven auf diverse Erreger (z. B. Hepatitis B, C, HIV) mittels Pooling und Testung mit NAATs, wobei dort wegen der niedrigen Prävalenz der Zielerkrankungen wesentlich größere Pools (bis zu 96 Proben) verwendet werden als bei den vorliegenden Studien zum Pooling bei Chlamydien (Paul-Ehrlich-Institut, 2001, Bekanntmachung vom 23.04.2001 über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Verminderung des Risikos von HIV-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma, Bundesanzeiger Nr.90 vom 16.05.2001, S. 9506).

7.4.1. Auswertung der Literatur

Die AG führte eine systematische Recherche zum Thema Pooling bei Chlamydien-Testung durch (Recherchestrategie und Filterkriterien s. Kapitel 8.1.1.).

Ziel der Suche war die Beantwortung der Frage, ob und in welchem Ausmaß die Testgüte von NAATs durch Verwendung von Pooling beeinflusst wird.

Die Primärsuche ergab 176 Quellen. Eingeschlossen in die Beurteilung im Volltext wurden Studien, die eigene Daten zu Testgütekriterien bei Verwendung von Pooling-Verfahren im Vergleich zur Individualtestung enthielten.

Folgende Kriterien zur methodischen Bewertung der Studien wurden für die spezielle Fragestellung (Individualtestung versus Pooling) als relevant ausgewählt und standardisiert ausgewertet:

Studiendesign, Verwendung der Individualtestung als Referenztest bei allen Proben, Verblindung, Angabe von Konfidenzintervallen, Reproduzierbarkeit, Schätzung der erforderlichen Studiengröße (Power-Kalkulation), Darstellung von Interessenkonflikten, Angaben zur Studienpopulation.

Bei Studien, die ökonomische Analysen einschlossen, wurde dieser Aspekt in einer kurzen narrativen Form bewertet.

Im Anhang werden die Resultate der beurteilten Studien und die Studienqualität anhand oben definierter Kriterien synoptisch dargestellt.

Abschließende Bewertung zum Poolingverfahren:

Insgesamt wurden 14 Studien eingeschlossen, bei denen verschiedene NAATs (vorwiegend PCR und LCR) untersucht wurden. Referenztest war der Einzeltest. Gepoolt wurden zwischen vier bis zehn Proben.

Aussagen zu wiederholten Anwendungen (Reproduzierbarkeit) finden sich nicht. In den meisten Studien hat Pooling die Testgüte weder bei Endozervicalproben noch bei Urinproben beeinflusst.

In einigen Studien wird über eine Reflextestung bei diskrepanten Ergebnissen zwischen Einzeltest und Pooling, sowie eine Anpassung des Sample to cut off (S/CO) berichtet. Aufgrund des in allen Studien verwendeten Algorithmus (Sämtliche Proben eines positiven Pools werden per Individualtest nachgetestet), ergeben sich in allen Studien keine Spezifitätsverluste durch Pooling.

Kosteneinsparungen sind abhängig von der in der Population vorhandenen CT-Prävalenz und der verwendeten Pool-Größe. Die Prävalenzen in den Studienpopulationen variierten zwischen 1,8 und 10%. Kosteneinsparungen werden in einigen Studien nur anhand der Reduktion der Anzahl der verwandten Testkits beschrieben, so dass der Wert der konkreten Einsparungen nicht berechnet werden kann. Beim Pooling ist von einem Mehraufwand an (Labor)-Logistik und Zeit auszugehen. Zudem sind zusätzliche QS-Maßnahmen bei Implementierung des Poolings erforderlich.

Unter Beachtung der in den Studien angegebenen qualitativen Voraussetzungen sind durch das Pooling nur geringfügige Einbußen bei Sensitivität und Spezifität zu erwarten. Auch bei pessimistischer Einschätzung ist eine deutlich bessere Testgüte der NAATs im Pooling im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden nicht-amplifizierenden Methoden gegeben. Bei Anwendung des beschriebenen Pooling-Algorithmus (Individualtestung aller Proben eines positiv getesteten Pools) ist bzgl. der Spezifität kein Unterschied gegenüber Einzeltestung zu erwarten.

Die Ergebnisse der Studien sind übertragbar auf die deutsche Versorgungssituation.

In Deutschland existieren Erfahrungen im Bereich der Testung von Blutkonserven auf diverse Erreger (z. B. Hepatitis B, C, HIV) mittels Pooling und Testung mit NAATs, wobei dort wegen der niedrigen Prävalenz der Zielerkrankungen bis zu 96 Proben gepoolt werden.

In den eingegangenen Stellungnahmen wird das Thema Pooling von zwei Stellungnehmenden thematisiert. Der VDPH empfiehlt Pooling nicht, da die Testsensitivität beeinträchtigt würde. Auch eine Erhöhung falsch positiver Resultate erscheine unvermeidbar. Die Haftpflicht obliege dem Labor bzw. der Behörde, die das Verfahren zugelassen hat. Daher läge die Verantwortung zur Validierung des Verfahrens bei der zulassenden Behörde bzw. dem Labor. Die Aussagen des VDPH wurden nicht mit Literatur belegt. In der Stellungnahme der LMU München wird ein Hinweis auf die Pooling-Studie von Kacena, Quinn et al. 1998 gegeben. Diese Studie wurde in der Auswertung berücksichtigt (vergleiche Tabelle in Anhang 8.5.5.).

7.4.2. Angemessenheit der Studiengröße

Die Frage einer für die Fragestellung angemessenen Probenanzahl wird in keiner Studie adressiert, eine Power-Kalkulation findet sich nicht.

Um abschätzen zu können, wie hoch die Anzahl der Proben für eine repräsentative Aussage zur Fragestellung (Testgüte Individualtest versus Pooling) sein muss, führte die AG eine Power-Kalkulation nach den Angaben von Jones, Carley et al. aus 2003 für diagnostische Studien durch.

In die Berechnung gehen als Variable die minimal zu erreichende Sensitivität des diagnostischen Tests (SN), die gewählte Weite (W) des CI sowie die Prävalenz der Erkrankung (P) ein. Die Konstante z bezeichnet das p-Quantil für die Standardnormalverteilung bei $p = 0,975$ und hat den numerischen Wert 1,96. (TN = True Positives, FN = False Negatives)

Berechnung:

$$\begin{aligned} TP + FN &= z^2 \times \frac{(SN(1 - SN))}{W^2} \\ &= 1,96^2 \times \frac{(0,95(1 - 0,95))}{0,05^2} \\ &= 3,842 \times \frac{0,0475}{0,0025} = 72,998 \approx 73 \end{aligned}$$

$$N(sN) = \frac{TP + FN}{P} = \frac{73}{0,05} = 1460$$

Für die minimal zu erreichende Sensitivität (SN) wurde 95% gewählt, für das CI 5%. Für die Prävalenz wurde in Anlehnung an deutsche Prävalenzdaten (s. Abschnitt 7.5.) 5% festgesetzt.

Auf eine analoge Berechnung zur Spezifität, wie bei Jones, Carley et al. 2003 angegeben, wurde verzichtet, da, wie oben dargestellt, die Spezifität bei Verwendung des Pooling-Algorithmus nicht beeinflusst wird.

Berechnet man die erforderliche Probenanzahl gemäß dieser Formel für die in den einzelnen Studien angegebenen Prävalenzen, so übertreffen vier der sieben eingeschlossenen Studien die erforderliche Anzahl bei weitem, drei unterschreiten die geforderte Studiengröße.

Eine Darstellung der erforderlichen Studiengröße (N(sN)) in Abhängigkeit von der Prävalenz (P) unter Beibehaltung der oben gewählten minimal zu erreichenden Testsensitivität (SN) von 95% bei einer gewählten Weite (W) des CI von 5% ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Prävalenz P	Studiengröße N(sN)
0,020	3.650
0,030	2.433
0,040	1.825

Prävalenz P	Studiengröße N(sN)
0,050	1.460
0,060	1.217
0,070	1.043
0,080	913
0,090	811
0,100	730

7.5. Infektionshäufigkeit in Deutschland

Wie schon in Kapitel 5.2. ausgeführt, variiert nach Angaben der WHO die Prävalenzrate von unter 3% bis zu 27% in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe.

Daten aus Deutschland liegen aktuell mit der Veröffentlichung von Gille, Klapp et al. aus 2005 für 14- bis 21-jährige Mädchen eines Berliner Stadtteils vor und sind mit 10% für die 17-Jährigen angegeben. Daten einer Veröffentlichung von Koch, Kirschner et al. aus 1997 betrachten eine ältere Zielpopulation (20- bis 40-jährige Frauen) und liegen bei 3,6%. Ergänzend zu diesen vorliegenden Veröffentlichungen wurde von der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, die jedoch keine aktuelleren Informationen erbrachte. Eine darüber hinaus durchgeführte Anfrage beim Robert-Koch-Institut (RKI) lieferte ebenso keine neueren Daten. Im Epidemiologischen Bulletin des RKI Nr. 39 von 2004 wird die Anzahl der Neuerkrankungen an genitaler Chlamydiose mit etwa 300.000 pro Jahr angegeben. In einer Sentinel-Untersuchung im Zeitraum von November 2002 - Juli 2004 wurden dem RKI 645 Patienten mit einer Chlamydien-Infektion gemeldet, wovon 437 (67,8%) Frauen waren. Der Altersmedian lag bei 26 Jahren (RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 39, Sept. 2004). In der Publikation von Hoyme U.B. 1992 wurde eine Prävalenz von *Chlamydia trachomatis* für gynäkologische Patientinnen von 5-10%, für Schwangere von 1-8%, für Patientinnen in der Sprechstunde für sexuell-übertragbare Erkrankungen von 20-30% und für Kontrollgruppen von 0-5% angenommen. In einer Untersuchung von Eggert-Kruse, Rohr et al. 1997 an 1303 Frauen mit verminderter Fruchtbarkeit, die keine Symptome einer genitalen Infektion aufwiesen, konnten in 20,8% der Fälle IgG-Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen werden.

Eine zusätzliche Handsuche der AG identifizierte zwei weitere Studien von Stock, Guillen-Grima et al. aus 2001 und Heise, Abrokat et al. aus 1998.

Die aus diesen Veröffentlichungen abzuleitenden Prävalenzraten bewegen sich um 5%. Offen bleibt aber die Repräsentativität dieser Daten für die Gesamtbevölkerung. Zusammenfassend kann nur festgestellt werden, dass die Prävalenzrate abhängig vom individuellen Risikoprofil ist.

(Literatur siehe Anhang 8.5.6.)

8. Anhang

8.1. Literatur

8.1.1. Systematische Recherchen

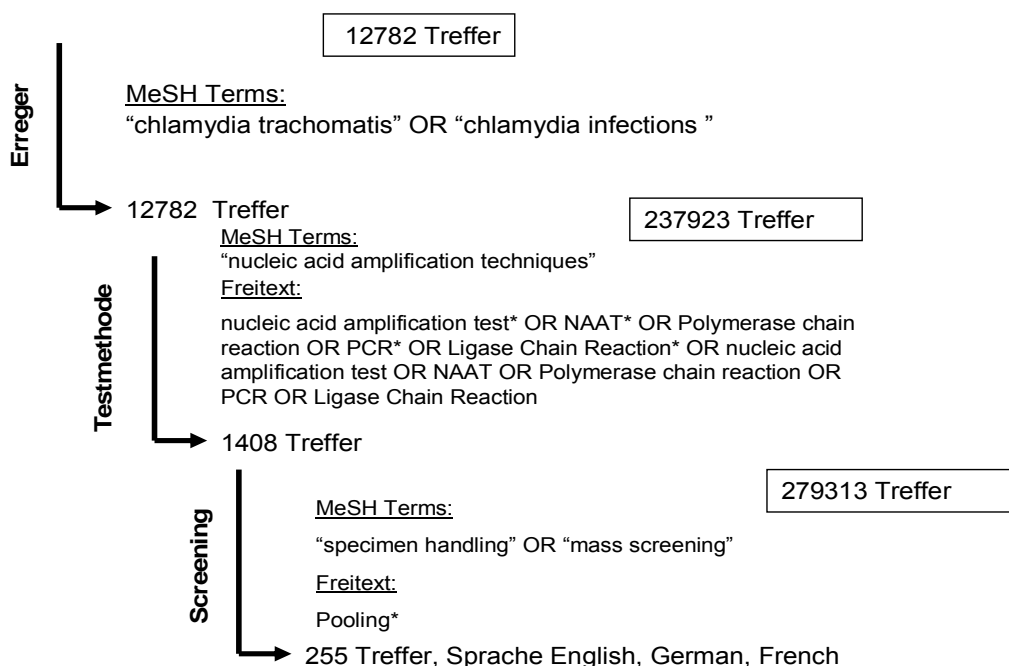
8.1.1.1. HTA-/Leitlinien-Recherche

Von der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA wurde eine umfassende HTA-Recherche in den einschlägigen Datenbanken und Internetseiten wie im Kapitel 4.1. beschrieben durchgeführt.

Ergänzend wurde im Sommer 2006 eine Update-Recherche durchgeführt, die einen weiteren HTA-Bericht und das Update einer bereits bekannten Leitlinie identifizieren konnte.

8.1.1.2. Systematische Recherche zum Testmethodenvergleich und zur Testgüte eines Pooling-Verfahrens bei Verwendung von Nukleinsäureamplifikationstests

Systematische Recherche, „Pooling“ (PubMed, 28.01.2005)



Datenbank: Cochrane Library
Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 28.01.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor Chlamydia Infections explode all trees in MeSH products	398
#2	MeSH descriptor Mass Screening explode all trees in MeSH products	2514
#3	(#1 AND #2)	37
#4	pooling in All Fields, from 1800 to 2005 in all products	6286
#5	(#4 AND #1)	10
#6	(#5 OR #3)	46

Die gefundenen Dokumente verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

The Cochrane Database of Systematic Reviews	(1 out of 3778)
Database of Abstracts of Reviews of Effects	(6 out of 5009)
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	(8 out of 435786)
The Cochrane Database of Methodology Reviews	(0 out of 19)
The Cochrane Methodology Register (CMR)	(0 out of 6370)
About the Cochrane Collaboration	(0 out of 87)
Health technology assessment database (HTA)	(1 out of 4516)
NHS Economic evaluation database (NHS EED)	(30 out of 15176)

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: keine Restriktion

Einschränkung: Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch)

Datum der Recherche: 28.01.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Chlamydia trachomatis (MeSH Terms) OR Chlamydia infections (MeSH Terms)	12782
#2	Nucleic acid amplification techniques (MeSH Terms) OR nucleic acid amplification test* OR NAAT* OR Polymerase chain reaction OR PCR* OR Ligase Chain Reaction* OR nucleic acid amplification test OR NAAT OR Polymerase chain reaction OR PCR OR Ligase Chain Reaction	237923
#3	#1 AND #2	1408
#4	Specimen handling (MeSH Terms) OR mass screening (MeSH Terms)	275959
#5	Pooling*	3532
#6	#4 OR #5	279313
#7	#3 AND #6 Limits: English, German, French, Human	255

Datenbank: CancerLit, EMBASE

Recherchezeitraum: keine Restriktion

Einschränkung: Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch)

Datum der Recherche: 28.01.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Chlamydia trachomatis [CT; UT; IT; SH] OR Chlamydia infections [CT; UT; IT; SH]	24820
#2	Nucleic acid amplification techniques [CT; UT; IT; SH] OR nucleic acid amplification test* OR NAAT* OR Polymerase chain reaction OR PCR* OR Ligase Chain Reaction* OR nucleic acid amplification test OR NAAT OR Polymerase chain reaction OR PCR OR Ligase Chain Reaction	488457
#3	1 AND 2	2922
#4	Specimen handling [CT; UT; IT; SH] OR mass screening [CT; UT; IT; SH]	422924
#5	Pooling*	6948
#6	4 OR 5	429594
#7	3 AND 6 pps=human	413
#8	S=7 NOT BASE=ME66	304
#9	S=8 AND LA=(English; German; French)	287
#10	check duplicates: unique in s=9	245

Nach Dublettenabgleich ergaben sich insgesamt 344 Dokumente.

8.1.1.3. Orientierende Recherche zu Prävalenz von Chlamydien-Infektionen in Europa

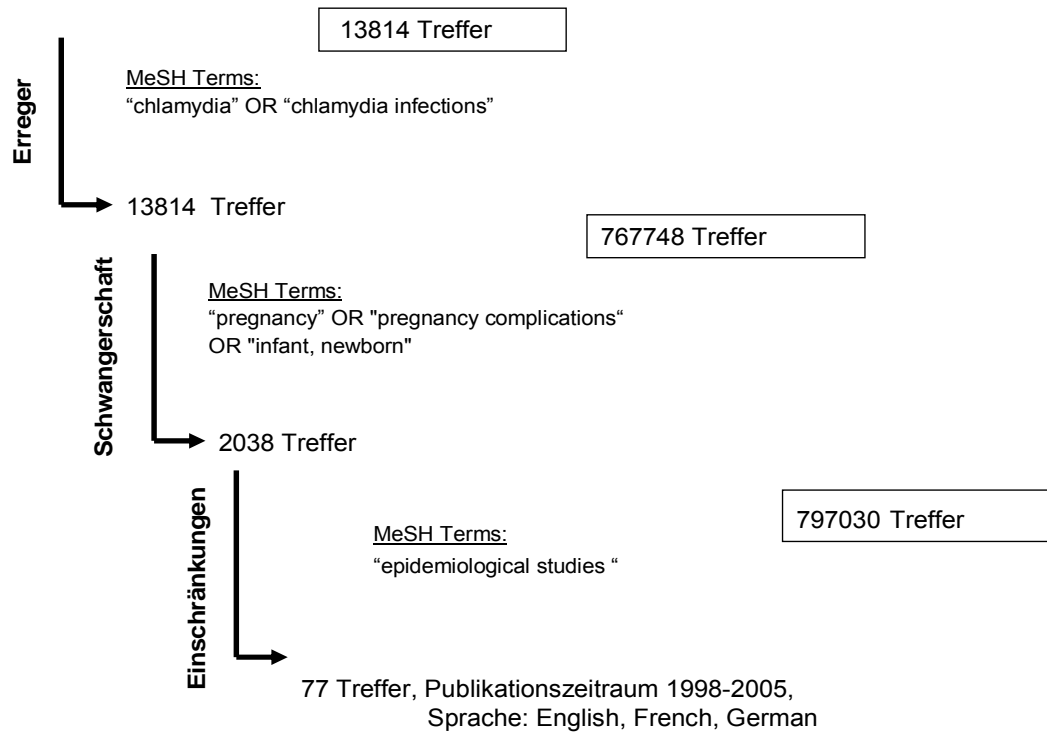
Datenbank: Medline (PubMed)
 Recherchezeitraum: 2000 - 2005
 Datum der Recherche: 29.03.2005

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	"chlamydia"[MeSH Terms] AND "prevalence"[MeSH Terms] AND "europe"[MeSH Terms] Field: All Fields	141
#2	"chlamydia"[MeSH Terms] AND "prevalence"[MeSH Terms] AND "europe"[MeSH Terms] Limits: Publication Date from 1997 to 2005	91
#3	"chlamydia"[MeSH Terms] AND "prevalence"[MeSH Terms] AND "europe"[MeSH Terms] Limits: Publication Date from 2000 to 2005	67

Nach Dublettenabgleich ergaben sich insgesamt 67 Dokumente.

8.1.1.4. Systematische Recherche zu Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge

Systematische Recherche, „Pregnancy“ (PubMed, 04.05.2005)



Datenbank: Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Einschränkung: Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch)

Datum der Recherche: 04.05.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor Chlamydia explode all trees in MeSH products	264
#2	MeSH descriptor Chlamydia Infections explode all trees in MeSH products	406
#3	(#1 OR #2)	447
#4	MeSH descriptor Pregnancy explode all trees in MeSH products	4182
#5	MeSH descriptor Pregnancy Complications explode all trees in MeSH products	4321
#6	MeSH descriptor Infant, Newborn explode all trees in MeSH products	8040
#7	(#4 OR #5 OR #6)	13302
#8	(#7 AND #3)	49

Die gefundenen Dokumente verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

The Cochrane Database of Systematic Reviews	(1 out of 3778)
Database of Abstracts of Reviews of Effects	(1 out of 5009)
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	(37 out of 435786)
The Cochrane Database of Methodology Reviews	(0 out of 19)
The Cochrane Methodology Register (CMR)	(0 out of 6370)
About the Cochrane Collaboration	(0 out of 87)
Health technology assessment database (HTA)	(0 out of 4516)
NHS Economic evaluation database (NHS EED)	(10 out of 15176)

Datenbank: Medline (PubMed)
 Recherchezeitraum: 1998 - 2005
 Datum der Recherche: 04.05.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Search "chlamydia"[MeSH Terms] OR "chlamydia infections"[MeSH Terms]	13814
#2	Search "pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy complications"[MeSH Terms] OR "infant, newborn"[MeSH Terms]	767748
#3	Search #1 AND #2	2038
#4	Search #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998/01/01 to 2005/04/22	377
#5	Search #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998/01/01 to 2005/04/22, English	308
#6	Search #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998/01/01 to 2005/04/22, French	8
#7	Search #3 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998/01/01 to 2005/04/22, German	5
#8	Search #5 OR #6 OR #7	323
#9	Search #9 AND human	311
#10	Search epidemiological studies [MeSH Terms]	797030
#11	Search #10 AND #11	77

Datenbank: BIOSIS, EMBASE, Medline
 Recherchezeitraum: 1998 - 2005
 Einschränkung: Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch)
 Datum der Recherche: 04.05.05

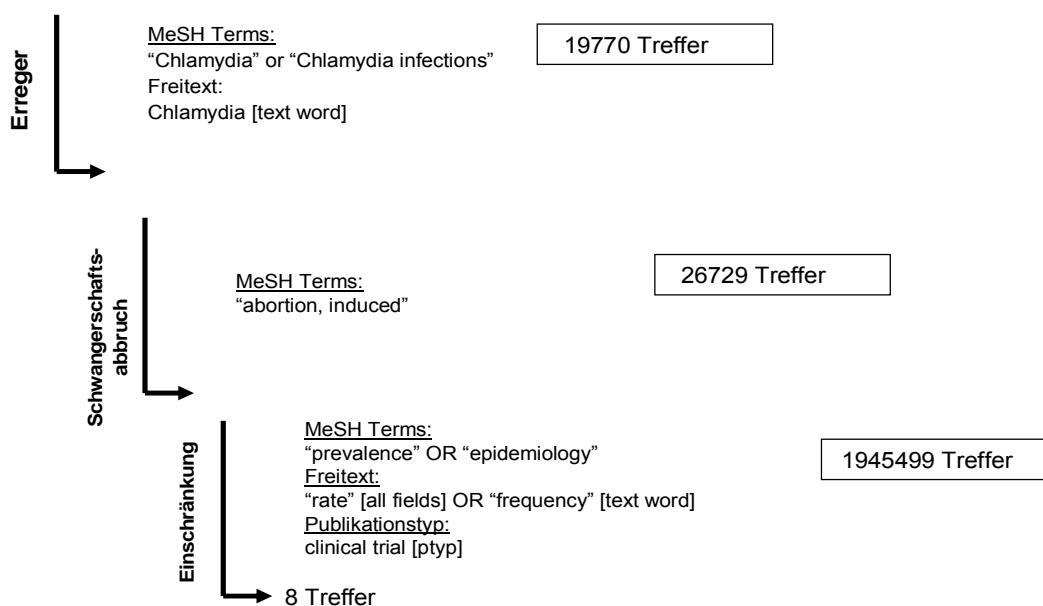
Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Medline Alert; Biosis; Embase; Embase Alert	12437464
#2	"chlamydia trachomatis" [CT; UT; IT; SH] OR "chlamydia" [CT; UT; IT; SH] OR "chlamydia" [CT; UT; IT; SH] OR "chlamydia infections" [CT; UT; IT; SH]	14829

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#3	"pregnancy" [CT; UT; IT; SH] OR "pregnancy complications" [CT; UT; IT; SH] OR "pregnancy complication" [CT; UT; IT; SH] OR "newborn" [CT; UT; IT; SH] OR "infant, newborn" [CT; UT; IT; SH]	237946
#4	2 AND 3	816
#5	4 AND PY>=1998 AND LA=(english; german; french) AND (pps=human)	437
#6	S=5 NOT Base=ME0A	437
#7	check duplicates: unique in s=6	402
#8	"case control studies" [CT; UT; IT; SH] OR "retrospective study" [CT; UT; IT; SH] OR "cohort studies" [CT; UT; IT; SH]	77481
#9	"retrospective studies"[CT; UT; IT; SH] OR "longitudinal studies"[CT; UT; IT; SH] OR "prospective studies" [CT; UT; IT; SH] OR "cohort studies" [CT; UT; IT; SH] OR "cross-sectional studies" [CT; UT; IT; SH] OR "follow-up studies" [CT; UT; IT; SH] OR "epidemiologic studies" [CT; UT; IT; SH]	594100
#10	8 OR 9	594704
#11	7 AND 10	126

Nach Dublettenabgleich ergaben sich insgesamt 189 Dokumente.

8.1.1.5. Systematische Recherche zur Testung auf Chlamydien vor Schwangerschaftsabbruch

Systematische Recherche, „vor Schwangerschaftsabbruch“ (PubMed, 31.08.2005)



Datenbank: Medline (PubMed)
 Recherchezeitraum: keine Restriktionen
 Datum der Recherche: 31.08.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Search "abortion, induced"[MeSH Terms]	26729
#2	Search ("chlamydia"[MeSH Terms] OR ("chlamydia"[MeSH Terms] OR "chlamydia infections"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "chlamydia infections"[MeSH Terms] OR "chlamydia"[Text Word]))	19770
#3	Search ("prevalence"[MeSH Terms] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "rate"[All Fields] OR ("epidemiology"[Subheading] OR ("epidemiology"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequency"[Text Word]))	1945499
#4	Search (((#2)) AND (#5)) AND (#8) Field: All Fields, Limits: Clinical Trial, Humans	8

Datenbank: EMBASE, Medline
 Recherchezeitraum: keine Restriktionen
 Datum der Recherche: 31.08.05

Suchschritt	Suchtext	Trefferzahl
#1	Medline; Medline Alert; Embase; Embase Alert	2453546
#2	("induced abortion"; "abortion, induced") [CT; UT; IT; SH]	32299
#3	"chlamydia" [CT; UT; IT; SH]	18220
#4	2 AND 5	121
#5	"prevalence" [CT; UT; IT; SH]	176405
#6	"prevalence" [CT; UT; IT; SH] OR "epidemiology" [CT; UT; IT; SH]	694456
#7	"prevalence" [CT; UT; IT; SH] OR "epidemiology" [CT; UT; IT; SH] OR FT=rate	2413105
#8	6 AND 9	47
#9	"clinical trial" [CT; UT; IT; SH]	358176
#10	10 AND 12	3
#11	S=13 AND human	3
#12	S=14 NOT Base=ME66	3

Nach Dublettenabgleich ergeben sich insgesamt 10 Dokumente.

Datenbank: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken)
 Recherchezeitraum: unbegrenzt
 Datum der Recherche: Oktober 2002

8.1.1.6. Ausschluss- und Filterkriterien der Primärliteraturrecherchen

Recherche HTA-/Leitlinien

1. Thematisch nicht relevant
2. Nicht beratungsrelevante Indikationen
3. Keine HTAs, keine Metaanalysen, keine systematischen Reviews
4. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation
5. Sonstiges: keine engl./deutsche/franz./niederländ. Publikation

Recherche Pooling

Zur Literatursichtung und –auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt:

1. Screening:

1. Andere als amplifizierende Verfahren
2. Nicht beratungsrelevante Indikationen
3. Tierstudien/Grundlagenforschung
4. Keine HTAs, keine Metaanalysen, keine systematischen Reviews, kein RCT, Fallzahl < 5
5. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation
6. Sonstiges: keine engl./deutsche/franz./niederländ. Publikation

2. Screening:

1. Pool-Größe nicht benannt
2. Pool-Art (Probenart) nicht benannt
3. Kein Vergleich zu Einzelprobe

Recherche Schwangerschaft (Recherche Pregnancy):

1. Screening:

1. Thematisch nicht relevant
2. Nicht beratungsrelevante Indikationen
3. Tierstudien/Grundlagenforschung
4. keine klinische Studie
5. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation
6. Sonstiges: keine engl./deutsche Publikation

2. Screening:

1. keine outcome-orientierten* Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind
2. keine outcome-orientierten* Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft
3. Studien zum Nutzen des Screenings vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

* (als relevante Outcomes werden angesehen: kindliche Mortalität, vorzeitiger Blausprung, SGA [small for gestational age], Frühgeburt, vorzeitige Wehen, Konjunktivitis, Pneumonie)

Recherche Schwangerschaftsabbruch:

1. Screening:

1. Thematisch nicht relevant
2. Nicht beratungsrelevante Indikationen
3. Tierstudien/Grundlagenforschung
4. keine klinische Studie
5. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation
6. Sonstiges: keine engl./deutsche/niederländ. Publikation

2. Screening:

1. Studien, die keine eigenen Daten zur CT-Prävalenz bei Frauen vor SS-abbruch oder zum Nutzen von CT-Testung/Behandlung bei SS-Abbruch enthalten
2. andere Indikation

Literatur aus den Stellungnahmen:

Sämtliche von den Stellungnehmenden angegebenen Literaturstellen wurden berücksichtigt und folgendermaßen kategorisiert:

1. Hintergrund Mutterschaftsvorsorge
2. Hintergrund Schwangerschaftsabbruch
3. Hintergrund Testmethoden
4. Hintergrund Nutzenbewertung Screening
5. Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung
6. Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen
7. in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

8.1.2. Gesamtliteraturliste

1989 Canadian guidelines for screening for Chlamydia trachomatis infection. Can Dis Wkly Rep 1989; 15 Suppl 5 1-13.

Kommentar: vgl. Davies HD, Wang EE. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.

G.U. Pot Pourri. CME Bulletin Sexually Transmitted Infections and HIV 2001; 5 (1): 13-4.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2001; 20 (3 Suppl): 90-4.

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. Obstet Gynecol 1998; 91 (2): 165-8.

Stellungnahme Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159 (2): 397-404.

Stellungnahme Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Allaire AD, Huddleston JF, Graves WL, Nathan L. Initial and repeat screening for Chlamydia trachomatis during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 1998; 6 (3): 116-22.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

American Academy of Family Physicians (AAFP). Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood (KS): AAFP 2003

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. Evaluation du dépistage des infections Uro-Genitales basses à Chlamydia Trachomatis en France. 2003; 1-95.

Kommentar: Langauswertung

Andrews WW, Lee HH, Roden WJ, Mott CW. Detection of genitourinary tract *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women by ligase chain reaction assay. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (4): 556-60.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (3): 662-8.

Stellungnahme Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD), National Guideline Clearinghouse (NGC). 2002 national guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection.

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3029&nbr=2255&string=chlamydia+AND+trachomatis+AND+genital+AND+tract+AND+infection

1-30.

Stellungnahme Verband der Diagnostica-Industrie e.V. - VDGH

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Attapattu JAF, Prussia PR, Boyce V, Levett PN. A prospective study of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* in Barbadian women. *J Obstet Gynaecol* 1999; 19 (5): 506-8.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Avasthi K, Garg T, Gupta S, Grewal RK, Ram S. A study of prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women with first trimester pregnancy losses. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46 (1): 133-6.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL, Jr., Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ, Kreiss JK. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2): 380-5.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Bang D, Angelso L, Schirakow B, Westh H. Comparison of the Becton Dickinson strand displacement amplification and Cobas Amplicor Roche PCR for the detection of *Chlamydia trachomatis*: pooling versus individual tests. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (10): 1020-3.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Barnes RC. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 (2): 119-36.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Bassiri M, Mardh PA, Domeika M. Multiplex AMPLICOR PCR screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women attending non-sexually transmitted disease clinics. The European Chlamydia Epidemiology Group. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (10): 2556-60.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Berg AO, AHRQ (Eds.). Screening for chlamydia infection: recommendations and rationale. U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Pub. No. 02-504A. 2001. 2001; 21-6.

Kommentar: Dublette zu Nelson HD, Saha S, Helfand M

Black-Payne C, Ahrabi MM, Bocchini JA, Jr., Ridenour CR, Brouillette RM. Treatment of *Chlamydia trachomatis* identified with Chlamydiazyme during pregnancy. Impact on perinatal complications and infants. *J Reprod Med* 1990; 35 (4): 362-7.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Bobo L, Coutlee F, Yolken RH, Quinn T, Viscidi RP. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* cervicalinfection by detection of amplified DNA with an enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1990; 28 (9): 1968-73.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Boeke AJP, Van Bergen JEAM, Morre'En SA, Van Everdingen JJE. De Kans Op 'Pelvic Inflammatory Disease' Bij Urogenitale Infectie Met. [The risk of pelvic inflammatory disease associated with urogenital infection with *Chlamydia trachomatis*]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149 (16): 878-84.

Kommentar: Langauswertung

Bontis J, Vavilis D, Panidis D, Theodoridis T, Konstantinidis T, Sidiropoulou A. Detection of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women: relationship to history, contraception, and cervicitis. *Adv Contracept* 1994; 10 (4): 309-15.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; (4): CD000054.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Buchan H, Vessey M, Goldacre M, Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (6): 558-62.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Bunnell RE, Dahlberg L, Rolfs R, Ramsonm RG, Farshy C, Newhall W, Schmid S, Stone K, St LM. High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females despite moderate risk behaviour. *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1624-31.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Burstein GR, Gaydos CA, ener-West M, Howell MR, Zenilman JM, Quinn TC. Incident *Chlamydia trachomatis* infections among inner-city adolescent females. *JAMA*

1998; 280 (6): 521-6.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Cameron ST, Stewart S, Sutherland S. Can a busy abortion service cope with a screen-and-treat policy for Chlamydia trachomatis infection? *Int J STD AIDS* 2003; 14 (1): 50-4.

Kommentar: Hintergrund Chlamydienscreening Schwangerschaftsabbruch

Campos-Outcalt D, Ryan K. Prevalence of sexually transmitted diseases in Mexican-American pregnant women by country of birth and length of time in the United States. *Sex Transm Dis* 1995; 22 (2): 78-82.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Cates W, Joesoef MR, Goldman MB. Atypical pelvic inflammatory disease: can we identify clinical predictors? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 341-46.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Cates W, Jr., Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (6 Pt 2): 1771-81.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Cates W, Jr. Chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy. *JAMA* 1999; 281 (2): 117-8.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

CDC, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2002. Atlanta: CDC 2003

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

CDC, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2001 Supplement. Atlanta: CDC 2001; <http://www.cdc.gov/std/chlamydia2001/CT2001text.pdf> , Zugriff am 18 11 2004

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Centers for Disease Control, National Institutes of Health . Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 3rd ed. Washington: U S Government Printing Office 1993; <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl/bmbl3toc.htm> , Zugriff am 18 11 2004

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. Sexually transmitted disease surveillance, 2000 supplement: Chlamydia prevalence monitoring project. Atlanta: CDC 2001; <http://www.cdc.gov/std/chlamydia2000/ct2000.pdf> Zugriff am 18 11 2004

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 1987; 36 (Suppl 2S): 1-17.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections. zuletzt überarbeitet 05.02.2001 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021622.htm>) Zugriff 09.06.2004. MMWR Recomm Rep 1993; 42 (No. RR-12):
Kommentar: Langauswertung

Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydia trachomatis genital infections - United States, 1995. MMWR 1997; 46 194-212.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt - aktualisierte Version wurde berücksichtigt

Centers for Disease Control (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-6): 1-84.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diseases characterized by urethritis and cervicitis Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-6): 30-42.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Chernesky MA, Mahony JB, Castriciano S, Mores M, Stewart IO, Landis SJ, Seidelman W, Sargeant EJ, Leman C. Detection of Chlamydia trachomatis antigens by enzyme immunoassay and immunofluorescence in genital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women. J Infect Dis 1986; 154 (1): 141-8.
Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Chi ND, Donanomi SS, Borel-Schneider Cea. Cervical infection caused by Chlamydia trachomatis at a family planning centre: prevalence, analysis of risk factors, prediction model. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1989; 18 977-87.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Chokephaibulkit K, Patamasucon P, List M, Moore B, Rodriguez H. Genital Chlamydia trachomatis infection in pregnant adolescents in east Tennessee: a 7-year case-control study. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997; 10 (2): 95-100.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Clark AM, Steece R, Crouse K, Campbell J, Zanto S, Kartchner D, Mottice S, Pettit D. Multisite pooling study using ligase chain reaction in screening for genital Chlamydia trachomatis infections. Sex Transm Dis 2001; 28 (10): 565-8.
Kommentar: s. Kurzbewertung

Cohen I, Veille JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. JAMA 1990; 263 (23): 3160-3.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Cook RL, St GK, Lassak M, Tran N, Anhalt JP, Rinaldo CR. Screening for Chlamydia trachomatis infection in college women with a polymerase chain reaction assay. Clin Infect Dis 1999; 28 (5): 1002-7.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Cu-Uvin S. Women and HIV infections. Clinical Microbiology Newsletter 2000; 22 (21): 161-5.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Currie MJ, McNiven M, Yee T, Schiemer U, Bowden FJ. Pooling of clinical specimens prior to testing for Chlamydia trachomatis by PCR is accurate and cost saving. J Clin Microbiol 2004; 42 (10): 4866-7.

Kommentar: s. Kurzbewertung Pooling

Davies HD, Wang EE. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. http://www.ctfphc.org/Full_Text/Chlamydia_1996.htm Zugriff am 09.06.2004. CMAJ 154 (11): 1631-44.

Kommentar: Langauswertung

Deak J, Nagy E, Vereb I, Meszarons G, Kovacs L, Nyari TB, I. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection in a low-risk population in Hungary. Sex Transm Dis 1997; 24 (9): 538-42.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Department of Labor OSHA. Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule. Fed Regist 1991; 56 (235): 64175-82.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Diamant J, Benis R, Schachter J, Moncada J, Pang F, Jha HC, Bhatta RC, Porco T, Lietman T. Pooling of Chlamydia laboratory tests to determine the prevalence of ocular Chlamydia trachomatis infection. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8 (2-3): 109-17.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. BMJ 1998; 316 (7147): 1776-80.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Eggert-Kruse W. Chlamydia-trachomatis-Infektionen und Fertilität. RKI, Infektions-epidemiologische Forschung, Info II/97 1997;

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Eggert-Kruse W, Rohr G, Demiracka Tea. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic women subfertile couples. Hum Reprod 1997; 12 1464-75.

Kommentar: Langauswertung

Environmental Protection Agency. EPA guide for infectious waste management. S. 1-5-5, R1-R3, A1-A24. Washington, D C : U S Environmental Protection Agency 1986

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Finelli L, Nakashima AK, Hillis S, Crayne E, Spitalny KC. Selective screening versus presumptive treatment criteria for identification of women with chlamydial infection in public clinics: New Jersey. Am J Obstet Gynecol 1996; 174 (5): 1527-33.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Finnish Medical Society Duodecim. Chlamydial urethritis and cervicitis. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd 2001
Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75 (1): 3-17.
Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Friberg J, Confino E, Suarez M, Gleicher N. Chlamydia trachomatis attached to spermatozoa recovered from the peritoneal cavity of patients with salpingitis. *J Reprod Med* 1987; 32 120-2.
Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Friedman HB, Gift TL, Susanti I, Wasserheit JN. Risk-based versus alternative algorithms for antibiotic prophylaxis among women seeking early suction abortion: a cost-effectiveness simulation. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (12): 714-24.
Kommentar: Hintergrund Chlamydien-Screening Schwangerschaftsabbruch

Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin: Springer 2002
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Friese K. Infektionsscreening in der Schwangerschaft. [Infection screening in pregnancy]. *Gynakologe* 2002; 35 (7): 669-73.
Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Furber AS. Chlamydia trachomatis: Opportunistic screening in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51 (470): 757.
Kommentar: Letter ohne eigenes Datenmaterial

Gaydos CA, Howell MR, Pare B, Clark KL, Ellis DA, Hendrix RM, Gaydos JC, McKee KT, Jr., Quinn TC. Chlamydia trachomatis infections in female military recruits. *N Engl J Med* 1998; 339 (11): 739-44.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Gaydos CA, Howell MR, Quinn TC, Gaydos JC, McKee KT, Jr. Use of ligase chain reaction with urine versus cervical culture for detection of Chlamydia trachomatis in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinics. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (5): 1300-4.
Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Genc M, Mardh A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med* 1996; 124 (1 Pt 1): 1-7.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V, Ammala P, Vaheri A, Puolakkainen M. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn

infants. *APMIS* 2001; 109 (9): 636-40.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Gershman KA, Barrow JC. A tale of two sexually transmitted diseases. Prevalences and predictors of chlamydia and gonorrhoea in women attending Colorado family planning clinics. *Sex Transm Dis* 1996; 23 (6): 481-8.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Gezondheidsraad, Health Council of the Netherlands. Screenen op chlamydia. [Screening for Chlamydia.] Gezondheidsraad No. 2004/07 (<http://www.gr.nl/zoeken.php?zoek=chlamydia&nr=&jaar=&maand=0&com=0&soort=2&Zoeken=Zoeken>) Zugriff am 09.06.2004. 2004; 1-105.

Kommentar: Langauswertung

Giertz G, Kallings I, Nordenvall M, Fuchs T. A prospective study of Chlamydia trachomatis infection following legal abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66 (2): 107-9.

Kommentar: Langauswertung

Girdner JL, Cullen AP, Salama TG, He L, Lorincz A, Quinn TC. Evaluation of the Digene Hybrid Capture II CT-ID test for detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (5): 1579-81.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Goeree R, Jang D, Blackhouse G, Chong S, Mahony J, Sellors J, Foy A, Chernesky M. Cost-effectiveness of screening swab or urine specimens for Chlamydia trachomatis from young Canadian women in Ontario. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (12): 701-9.

Kommentar: Hintergrundinformation zur Kostenanalyse anhand mathematischer Modellierungen

Gomes JP, Ferreira MA, De Sa AB, Catry MA. Pooling urine samples for PCR screening of C. trachomatis urogenital infection in women. *Sex Transm Infect* 2001; 77 (1): 76-7.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Gomes JP, Viegas S, Paulino A, Catry MA. Sensitivity evaluation of the Gen-Probe AMP-CT assay by pooling urine samples for the screening of Chlamydia trachomatis urogenital infection. *Int J STD AIDS* 2002; 13 (8): 540-2.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986; 256 (14): 1899-903.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Groom TM, Stewart P, Kruger H, Bell G. The value of a screen and treat policy for Chlamydia trachomatis in women attending for termination of pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001; 27 (2): 69-72.

Kommentar: Hintergrund Chlamydienscreening Schwangerschaftsabbruch

Gunn RA, Valdez OE, Santaella A, Peter CR. Chlamydia trachomatis prevalence in high risk women, Tijuana, Mexico, 1993--a pilot study. *Int J STD AIDS* 1995; 6 (6): 456-8.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Gunn RA, Hillis SD, Shirey P, Waterman SH, Greenspan JR. Chlamydia trachomatis infection among Hispanic women in the California-Mexico border area, 1993: establishing screening criteria in a primary care setting. *Sex Transm Dis* 1995; 22 (6): 329-34.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Han Y, Coles FB, Hipp S. Screening criteria for Chlamydia trachomatis in family planning clinics: accounting for prevalence and clients' characteristics. *Fam Plann Perspect* 1997; 29 (4): 163-6.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Harindra V, Underhill G, Tobin JM. Screening for genital chlamydia infection: DNA amplification techniques should be the test of choice. *Int J STD AIDS* 2003; 14 (11): 723-6.

Kommentar: thematisch nicht relevant, da kein eigentliches Pooling

Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim DA. Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasmal infections in pregnancy. *Epidemiology and outcomes. JAMA* 1983; 250 (13): 1721-7.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Health Protection Agency - HPA (Eds.) GP Laboratory. Diagnosis of Chlamydia: quick Reference guide. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/primary_care/chlamydia_guidelines_111203.pdf 2002;

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Heisterberg L, Gnarpe H. Preventive lymecycline therapy in women with a history of pelvic inflammatory disease undergoing first-trimester abortion: a clinical, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28 (3): 241-7.

Kommentar: Langauswertung

Herrmann B, Egger M. Genital Chlamydia trachomatis infections in Uppsala County, Sweden, 1985-1993: declining rates for how much longer? *Sex Transm Dis* 1995; 22 (4): 253-60.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Hollblad-Fadiman K, Goldman SM. American College of Preventive Medicine practice policy statement: screening for Chlamydia trachomatis. *Am J Prev Med* 2003; 24 (3): 287-92.

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Honey E, Templeton A. Prevention of pelvic inflammatory disease by the control of C. trachomatis infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78 (3): 257-61.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, Stray-Pedersen B. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of

published studies. *Sex Transm Infect* 2002; 78 (6): 406-12.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Hopwood J, Mallinson H. Chlamydia testing in community clinics - a focus for accurate sexual health care. *Br J Family Plan* 1995; 21 87-90.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Horn JE, Quinn T, Hammer M, Palmer L, Falkow S. Use of nucleic acid probes for the detection of sexually transmitted infectious agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4 (Suppl): 101S-9S.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Howell MR, Quinn TC, Brathwaite W, Gaydos CA. Screening women for chlamydia trachomatis in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. *Sex Transm Dis* 1998; 25 (2): 108-17.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Howell MR, Quinn TC, Gaydos, CA. Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women attending family planning clinics A cost-effectiveness analysis of three strategies. *Ann Intern Med* 1998; 128 277-84.

Kommentar: Dublette

Howell MR, Quinn TC, Gaydos CA. Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women attending family planning clinics. A cost-effectiveness analysis of three strategies. *Ann Intern Med* 1998; 128 (4): 277-84.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Howell MR, Gaydos JC, McKee KT, Jr., Quinn TC, Gaydos CA. Control of Chlamydia trachomatis infections in female army recruits: cost-effective screening and treatment in training cohorts to prevent pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 1999; 26 (9): 519-26.

Kommentar: Hintergrundinformation zur Kostenanalyse anhand mathematischer Modellierungen

Hoyme UB. [Chlamydia infection and salpingitis]. *Zentralblatt Gynakol* 1992; 114 525-32.

Kommentar: Langauswertung

Hoyme UB. Mutterschaftsrichtlinien und Chlamydienscreening. [Prenatal guidelines and Chlamydia screening]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1997; 201 (4): 113-4.

Kommentar: Hintergrundinformation

Hu D, Hook EW, III, Goldie SJ. Screening for Chlamydia trachomatis in women 15 to 29 years of age: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 141 (7): 501-13.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Humphreys JT, Henneberry JF, Rickard RS, Beebe JL. Cost-benefit analysis of selective screening criteria for Chlamydia trachomatis infection in women attending Colorado family planning clinics. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (1): 47-53.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Italian MEGIC Group. Determinants of cervical Chlamydia trachomatis infection in Italy. *Genitourin Med* 1993; 69 (2): 123-5.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Jain S. Perinatally acquired Chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants. *J Matern Fetal Med* 1999; 8 (3): 130-3.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Joesoef MR, Westrom L, Reynolds G, Marchbanks P, Cates W. Recurrence of ectopic pregnancy: the role of salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (1): 45-50.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knapp JS, Black CM, Gift TL, Steece R, Markowitz LE, Devine OJ, Walsh CM, Wang S, Gunter DC, Irwin KL, DeLisle S, Berman SM. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections--2002. (<http://www.cdc.gov/std/labguidelines/rr5115.pdf>) Zugriff am 09.06.2004. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-15): 1-48.

Kommentar: Langauswertung; s.a. Auswertung Leitlinie

Jonsdottir K, Geirsson RT, Steingrimsdottir O, Olafsson JH, Stefansdottir S. Reduced prevalence of cervical Chlamydia infection among women requesting termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (5): 438-41.

Kommentar: Hintergrund Schwangerschaftsabbruch

Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, Madico GE, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (2): 481-5.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Kacena KA, Dohnal K, Benesova V, Grivna M, Deliopolu J, Tryzna R, Horak J, Gaydos CA, Quinn TC. Chlamydia, gonorrhea, and HIV-1 prevalence among five populations of women in the Czech and Slovak Republics. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (6): 356-62.

Kommentar: thematisch nicht relevant, da kein eigentliches Pooling

Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology* 2001; 9 (4): 197-202.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhea and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis* 1991; 23 (5): 384-91.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Kapala J, Copes D, Sproston A, Patel J, Jang D, Petrich A, Mahony J, Biers K, Chernesky M. Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies for diagnosis of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol*

2000; 38 (7): 2480-3.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Kirkwood K, Horn K, Glasier A. Non-invasive screening of teenagers for Chlamydia trachomatis in a family planning setting. Br J Family Plan 1999; 25 11-2.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Kirschner W. Chlamydia Trachomatis bei jungen Mädchen in Berlin. Prävalenzbeobachtung und Befragung. Eine Untersuchung im Auftrag der Ärztlichen Gesellschaft zur Gesundheitsförderung der Frau (ÄGGF). Endbericht 2004.

Kommentar: nicht beschaffbar, (Daten wahrscheinlich Mitte 2005)

Kishore J, Agarwal J, Agrawal S, Ayyagari A. Seroanalysis of Chlamydia trachomatis and S-TORCH agents in women with recurrent spontaneous abortions. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46 (4): 684-7.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Kissin DM, Holman S, Minkoff HL, DeMeo L, McCormack WM, DeHovitz JA. Epidemiology and natural history of ligase chain reaction detected chlamydial and gonococcal infections. Sex Transm Infect 2002; 78 (3): 208-9.

Kommentar: kein Vgl. zur Einzelprobe

Klausner JD. The NAAT is out of the bag. Clin Infect Dis 2004; 38 (6): 820-1.

Kommentar: Editorial zu Katz et al 2004

Koch J. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. RKI, Infektionsepidemiologische Forschung, Info II/97 1997;

Kommentar: berücksichtigt unter Kapitel Infektionshäufigkeit in Deutschland

Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30 (4): 637-58.

Kommentar: kein syst. Review

Kovacs L, Nagy E, Berbik I, Meszaros G, Deak J, Nyari T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. Int J Gynaecol Obstet 1998; 62 (1): 47-54.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Krepel J, Patel J, Sproston A, Hopkins F, Jang D, Mahony J, Chernesky M. The impact on accuracy and cost of ligase chain reaction testing by pooling urine specimens for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Sex Transm Dis 1999; 26 (9): 504-7.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). Clin Microbiol Rev 1995; 8 (4): 451-61.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

La Montagne DS, Patrick LE, Fine DN, Marrazzo JM. Re-evaluating selective screening criteria for Chlamydial infection among women in the U S Pacific Northwest. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (5): 283-9.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, Goeman J, Behets F, Battered V, Alary M, . Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 7 (1): 95-102.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Lan J, Melgers I, Meijer CJ, Walboomers JM, Roosendaal R, Burger C, Bleker OP, van den Brule AJ. Prevalence and serovar distribution of asymptomatic cervical *Chlamydia trachomatis* infections as determined by highly sensitive PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (12): 3194-7.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Levallois P, Rioux JE. Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: results of a clinical controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (1): 100-5.

Kommentar: Langauswertung

Lindan C, Mathur M, Kumta S, Jerajani H, Gogate A, Schachter J, Moncada J. Utility of pooled urine specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men attending public sexually transmitted infection clinics in Mumbai, India, by PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (4): 1674-7.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S. Detection of *Chlamydia trachomatis* in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. *APMIS* 1994; 102 (10): 797-800.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Litwin J. Growth cycle of the psittacosis group of micro-organisms. *J Infect Dis* 1959; 105 129-60.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Loeffelholz MJ, Jirsa SJ, Teske RK, Woods JN. Effect of endocervical specimen adequacy on ligase chain reaction detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (11): 3838-41.

Kommentar: kein Vgl. zur Einzelprobe, nur Nachtestung positiver Pools

Logan S, Browne J, McKenzie H, Templeton A, Bhattacharya S . Evaluation of endocervical, first-void urine and self-administered vulval swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* in a miscarriage population. *BJOG* 2005; 112 (1): 103-6.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Magid D, Douglas JM, Jr., Schwartz JS. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital *Chlamydia trachomatis* infections: an incremental cost-

effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124 (4): 389-99.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Magriples U, Copel JA. Can risk factor assessment replace universal screening for gonorrhea and Chlamydia in the third trimester? *Am J Perinatol* 2001; 18 (8): 465-8.

Kommentar: keine separaten Daten für eine Chlamydieninfektion extrahiert

Mahon BE, Rosenman MB, Graham MF, Fortenberry JD. Postpartum Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1320-5.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Mahony J, Chong S, Jang D, Luinstra K, Faught M, Dalby D, Sellors J, Chernesky M. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of Chlamydia trachomatis nucleic acid by PCR, ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (11): 3122-6.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Malkin JE, Prazuck T, Bogard M, Bianchi A, Cessot G, De Fanti AS, Baldin A, Bohbot J-M, Halioua B, Lafaix C. Screening of Chlamydia trachomatis genital infection in a young Parisian population. *Sex Transm Infect* 1999; 75 (3): 188-9.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Mallinson H, Hopwood J, Skidmore S, Fenton K, Phillips C, Jones I. Provision of chlamydia testing in a nationwide service offering termination of pregnancy: with data capture to monitor prevalence of infection. *Sex Transm Infect* 2002; 78 (6): 416-21.

Kommentar: Hintergrund Chlamydienscreening Schwangerschaftsabbruch

Mangione-Smith R, O'Leary J, McGlynn EA. Health and cost-benefits of chlamydia screening in young women. *Sex Transm Dis* 1999; 26 (6): 309-16.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Mardh PA, Persson K. Is there a need for rescreening of patients treated for genital chlamydial infections? *Int J STD AIDS* 2002; 13 (6): 363-7.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Marinas JJ, Rego ME, Rosales Mea. Evaluation of the effectiveness of a detection programme of asymptomatic infection by Chlamydia trachomatis in women. *Rev Esp Salud Publica* 1997; 71 27-34.

Kommentar: Artikel in spanischer Sprache

Marrazzo JM, Celum CL, Hillis SD, Fine D, DeLisle S, Handsfield HH. Performance and cost-effectiveness of selective screening criteria for Chlamydia trachomatis infection in women. Implications for a national Chlamydia control strategy. *Sex Transm*

Dis 1997; 24 (3): 131-41.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Marrazzo JM, Fine D, Celum CL, DeLisle S, Handsfield HH. Selective screening for chlamydial infection in women: a comparison of three sets of criteria. *Fam Plann Perspect* 1997; 29 (4): 158-62.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, Holmes KK. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal *Chlamydia trachomatis* infections. *JAMA* 1982; 247 (11): 1585-8.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Martin LS, McDougal JS, Loskoski SL. Disinfection and inactivation of the human T lymphotropic virus type III / lymphadenopathy-associated virus. *J Infect Dis* 1985; 152 (2): 400-3.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71 (1): 89-95.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Martius J. Urogenitale Infektionen in der Schwangerschaft. Update [Urogenital infection in pregnancy. Update]. *Gynakologe* 35 (11): 1121-32.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Lombard C, Guttmacher S, Oxman A, Schmid G. Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2004;

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Matsumoto A, Higashi N. Electron microscopic observations of DNA molecules of the mature, elementary bodies of *Chlamydia psittaci*. *Ann Rep Inst Virus Res* 1973; 16 33-9.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Munoz A, Charles D, Kass EH. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987; 69 (2): 202-7.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

McGregor JA, French JI. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (6 Pt 2): 1782-9.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

McMillan JA, Weiner LB, Lamberson HV, Hagen JH, Aubry RH, Abdul-Karim RW, Sunderji SG, Higgins AP. Efficacy of maternal screening and therapy in the preven-

tion of chlamydia infection of the newborn. *Infection* 1985; 13 (6): 263-6.
Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Meijer CJ, Calame JJ, de Windt EJ, Risse EK, Bleker OP, Kenemans P, Quint WG, Meddens MJ. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in a population of asymptomatic women in a screening program for cervical cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8 (2): 127-30.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Miller JM, Jr. Recurrent chlamydial colonization during pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15 (5): 307-9.
Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind bzw. keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Miller WC, Hoffman IF, Owen-O'Dowd J, McPherson JT, Privette A, Schmitz JL, Woodlief G, Leone PA. Selective screening for chlamydial infection: which criteria to use? *Am J Prev Med* 2000; 18 (2): 115-22.
Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Miller WC, Ford CA, Morris M, Handcock MS, Schmitz JL, Hobbs MM, Cohen MS, Harris KM, Udry JR. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA* 2004; 291 (18): 2229-36.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

MiQ R. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Genitalinfektionen Teil II. München: Urban & Fischer 2000
Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Morre SA, Meijer CJ, Munk C, Kruger-Kjaer S, Winther JF, Jorgensens HO, van den Brule AJ. Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections by PCR in a low-prevalence population: cost-saving strategy for epidemiological studies and screening programs. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (4): 1679-80.
Kommentar: s. Kurzbewertung

Morre SA, van DR, Meijer CJ, van den Brule AJ, Kjaer SK, Munk C. Pooling cervical swabs for detection of *Chlamydia trachomatis* by PCR: sensitivity, dilution, inhibition, and cost-saving aspects. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (6): 2375-6.
Kommentar: s. Kurzbewertung

Mosure DJ, Berman S, Kleinbaum D, Halloran ME. Predictors of *Chlamydia trachomatis* infection among female adolescents: a longitudinal analysis. *Am J Epidemiol* 1996; 144 (10): 997-1003.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Mosure DJ, Berman S, Fine D, DeLisle S, Cates W, Jr., Boring JR, III. Genital *Chlamydia* infections in sexually active female adolescents: do we really need to screen everyone? *J Adolesc Health* 1997; 20 (1): 6-13.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Moulder JW. Characteristics of Chlamydiae. In: Barron AL (Eds.) Microbiology of Chlamydia (1. Aufl.). S. 3-19. Boca Raton: CRC Press 1988

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Munk C, Morre SA, Kjaer SK, Poll P, Bock JE, Meijer CJ, van den Brule AJ. PCR detected chlamydia trachomatis infections from the uterine cervix of young women from the general population: prevalence and risk determinants. Sex Transm Dis 1999; 26 (6): 325-8.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

National Committee for Quality Assurance (NCQA). Chlamydia screening: percentage of women who were identified as sexually active and who had at least one test for chlamydia during the measurement year. (National Committee for Quality Assurance (NCQA). HEDIS 2004. Health plan employer data & information set. Vol. 2, Technical specifications). Washington (DC): National Committee for Quality Assurance (NCQA) 2003 1-374.

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Protection of laboratory workers from instrument biohazards and infectious disease transmitted by blood, body fluids, and tissue; approved guideline. Wayne, PA: NCCLS 1997

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical laboratory waste management: approved guideline. 1; S. 29-42. Villanova, PA: NCCLS 1993 1 29.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am J Prev Med 2001; 20 (3 Suppl): 95-107.

Kommentar: vgl. Nelson HD, Saha S, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No. 01-S003. 2001; i-x; 1-93.

Nelson HD, Saha S, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No. 01-S003. 2001; i-x; 1-93.

Kommentar: Langauswertung

Nettleman MD, Bell TA. Cost-effectiveness of prenatal testing for Chlamydia trachomatis. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (5 Pt 1): 1289-94.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Neu NM, Grumet S, Saiman L, McMahon DJ, Westhoff C. Genital chlamydial disease in an urban, primarily Hispanic, family planning clinic. Sex Transm Dis 1998; 25 (6): 317-21.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

NHS EED, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Kapala J, Copes D, Sproston A, Patel J, Jang D, Petrich A, Mahony J, Biers K, Chernesky M. NHS EED abstract 20001179 zu Kapala's *Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies 2000.*

Kommentar: Methodische Bewertung zu Kapala et al , 2000

NHS EED, Centre for Reviews and Dissamination (CRD), Morre SA, Meijer CJ, Munk C, Kruger-Kjaer S, Winther JF, Jorgensens HO, van den Brule AJ. NHS EED abstract 20000757 zu Morre's *Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections by PCR .. 2000*;
Kommentar: Methodische Bewertung zu Morre et al, 2000

Norman J. Epidemiology of female genital Chlamydia trachomatis infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16 (6): 775-87.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Nyari T, Nyari C, Woodward M, Meszaros G, Deak J, Nagy E, Kovacs L. Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women in Hungary. An epidemiological and cost-effectiveness analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 (4): 300-6.
Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Nyari T, Deak J, Nagy E, Vereb I, Kovacs L, Meszaros G, Orvos H, Berbik I. Epidemiological study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women in Hungary. Sex Transm Infect 2001; 74 (3): 213-5.
Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Opportunistic screening for chlamydial infection at time of cervical smear testing in general practice: prevalence study. BMJ 1998; 316 (7128): 351-2.
Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt

Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Thomas B, Oakeley P, Kerry S. Detection of Chlamydia trachomatis infection in early pregnancy using self-administered vaginal swabs and first pass urines: a cross-sectional community-based survey. Br J Gen Pract 2002; 52 (483): 830-2.
Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325 (7376): 1334.
Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Paavonen J, Vesterinen E. Chlamydia trachomatis in cervicitis and urethritis in women. Scand J Infect Dis Suppl 1982; 32 45-54.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. *Dermatol Clin* 1998; 16 (4): 747-56, xii.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Palmer L, Falkow S. A common plasmid of *Chlamydia trachomatis*. *Plasmid* 1986; 16 52-62.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Park BJ, Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, Holmes KK, Stamm WE. Contraceptive methods and the risk of *Chlamydia trachomatis* infection in young women. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (7): 771-8.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Pate MS, Hook EW. 3rd Laboratory to laboratory variation in *Chlamydia trachomatis* culture practices. *Sex Transm Dis* 1995; 22 (5): 322-6.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Peeling RW, Toye B, Jessamine P, Gemmill I. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for *Chlamydia trachomatis* control programmes. *Sex Transm Infect* 1998; 74 (1): 66-70.

Kommentar: s. Kurzbewertung

Peipert JF. Genital Chlamydial Infections. *N Engl J Med* 2003; 349 (25): 2424-30.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H, Vale L, Smith R, Imrie M. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (6): 599-604.

Kommentar: Langauswertung

Persson E, Holtzberg M, Edgardh K. Sexual experience, abortion and sexually transmitted diseases among young women at a contraceptive clinic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70 (1): 63-7.

Kommentar: Hintergrund Schwangerschaftsabbruch

Rastogi S, Das B, Salhan S, Mittal A. Effect of treatment for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003; 80 (2): 129-37.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Rees E. The treatment of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138 (7 Pt 2): 1042-7.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Ripa KT, Mardh P-A. Cultivation of *Chlamydia trachomatis* in cycloheximide-treated McCoy cells. *J Clin Microbiol* 1977; 6 (4): 328-31.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Robert-Koch-Institut (RKI). Gonorrhö und genitale Chlamydie in Deutschland nach Daten des STD-Sentinels des RKI. Epidemiologisches Bulletin 2004; 39
Kommentar: Langauswertung

Rolfs RT, Galaid EI, Zaidi AA. Pelvic inflammatory disease: trends in hospitalizations and office visits, 1979 through 1988. Am J Obstet Gynecol 1992; 166 (3): 983-90.
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Rose S, Lawton B, Brown S, Goodyear-Smith F, Arroll B. High rates of chlamydia in patients referred for termination of pregnancy: treatment, contact tracing, and implications for screening

1. N Z Med J 2005; 118 (1211): U1348.

Kommentar: Hintergrund Chlamydienscreening Schwangerschaftsabbruch

Ryan GM, Jr., Abdella TN, McNeeley SG, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (1): 34-9.

Kommentar: in ausgewerteten HTAs, Leitlinien und Infosynthesen berücksichtigt, s. Auswertung Kapitel Schwangerschaft

Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 87 (5 Pt 2): 884-90.

Kommentar: Hintergrund Chlamydienscreening Schwangerschaftsabbruch

Schachter J. Chlamydiae (psittacosis-lymphogranuloma venereum-trachoma group).- In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Jr., Shadomy HJ, (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. (4. Aufl.). S. 856-62. Washington, D C : American Society for Microbiology 1985 1985;

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986; 255 (24): 3374-7.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Schachter J, Sweet RL, Grossman M, Landers D, Robbie M, Bishop E. Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. N Engl J Med 1986; 314 (5): 276-9.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Schachter J. Chlamydiae. In: Balows, A., Hausler, William J., Jr., Herrmann, Kenneth L., Isenberg, Henry D., and Shadomy, H.Jean. (Eds.) Manual of Clinical Microbiology. S.1045-53. 1991;

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

SCHIN - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle . Prodigy guidance - chlamydia genital. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia-genital> 2002;

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Scholes d, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J

Med 1996; 334 (21): 1362-6.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of genital Chlamydia trachomatis infection. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN 2000

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Schulster LM, Hollinger FB, Dreesman GR, Melnick JL. Immunological and biophysical alteration of hepatitis B virus antigens by sodium hypochlorite disinfection. Appl Environ Microbiol 1981; 42 (5): 762-7.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Sellers JW, Pickard L, Gafni A, Goldsmith CH, Jang D, Mahony JB, Chernesky MA. Effectiveness and efficiency of selective vs universal screening for chlamydial infection in sexually active young women. Arch Intern Med 1992; 152 (9): 1837-44.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Sessa R, Latino MA, Magliano EM, Nicosia R, Pustorino R, Santino I, Gordini C, Clerici P, Colombo R, Del PM. Epidemiology of urogenital infections caused by Chlamydia trachomatis and outline of characteristic features of patients at risk. J Med Microbiol 1994; 41 (3): 168-72.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Sexually Transmitted Infections BMA Board of Science and Education London. British Medical Association 2002;

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Shaw E, Roberts D, Connor PD. Prevalence of and risk factors for Chlamydia in a rural pregnant population. J Fam Pract 1995; 41 (3): 257-60.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Sheffield JS, Andrews WW, Klebanoff MA, Macpherson C, Carey JC, Ernest JM, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Miodovnik M, Sibai B, Varner MW, Caritis SN, Dombrowski M, Langer O, O'Sullivan MJ. Spontaneous resolution of asymptomatic Chlamydia trachomatis in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105 (3): 557-62.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Simms I, Eastik K, Mallinson H. Associations between Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis and pelvic inflammatory disease. Sex Trans Dis 2003; 79 154-6.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung, Fall-Kontroll-Studie

Sipkin DL, Gillam A, Grady LB. Risk factors for Chlamydia trachomatis infection in a California collegiate population. J Am Coll Health 2003; 52 (2): 65-71.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Skrablin S, Goluzza T, Kuvaci I, Kalafatic D, Plavec A, Gorajscan V, Zagar L, Zele-Starcevic L, Banovic V. First trimester microbiology of the cervix and the outcome of

pregnancies at high risk for prematurity. *Gynaecologia et Perinatologia* 2002; 11 (4): 143-9.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Smith JR MJ. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women having cervical smear tests. *BMJ* 1991; 302 (6768): 82-4.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Smith CD, Carlin EM, Heason J, Liu DT, Jushuf IA, Hammond RH. Genital infection and termination of pregnancy: Are patients still at risk? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001; 27 (2): 81-4.

Kommentar: Studien zum Nutzen des Screenings vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J, Damsgaard MT. A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammatory disease after first trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 (5): 434-8.

Kommentar: Langauswertung

Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J. Early- and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical *Chlamydia trachomatis* infection at the time of induced abortion--a follow-up study
363. *Infection* 1994; 22 (4): 242-6.

Kommentar: Langauswertung

Spandorfer SD, Neuer A, LaVerda D, Byrne G, Liu HC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Previously undetected *Chlamydia trachomatis* infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14 (1): 60-4.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (Eds). *Sexually transmitted diseases*. 3. Aufl., S. 407-22. New York: McGraw-Hill 1999

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Stamm WE, Tam M, Koester M, Cles L. Detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1983; 17 (4): 666-8.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, Starcher T, Holmes KK, McCormack WM. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1984; 310 (9): 545-9.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, Leone P, Hook EW, III, Cooper RH, Cohen MS, Batteiger BE, Workowski K, McCormack WM. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. *JAMA* 1995; 274 (7): 545-9.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Stary A. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (Suppl 3): 30-3.

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Stary A. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2001; 12 Suppl 3 30-3.

Kommentar: s. synoptische Leitlinientabelle

Stary A. Chlamydia trachomatis: screening programs and the nucleic acid amplification assays. *Clin Dermatol* 2002; 20 (2): 164-9.

Kommentar: narrativer Review ohne eigene Daten

Steece R. Chlamydia Testing Technologies 05/2001. <http://www.hcet.org/resource/postconf/rvipp/techglos.doc>, Zugriff am 26.10.2004 2001;

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Stephens RS, Tam MR, Kuo C-C, Nowinski RC. Monoclonal antibodies to Chlamydia trachomatis: antibody specificities and antigen characterization. *J Immunol* 1982; 128 (3): 1083-9.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, Sherer DM, Holmes KK, Stamm WE. Selective screening for Chlamydia trachomatis infection in a primary care population of women. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (3): 143-53.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Suss AL, Homel P, Hammerschlag MaB. Risk factors for pelvic inflammatory disease in inner-city adolescents. *Sex Trans Dis* 2000; 27 289-91.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Svensson LO, Mares I, Mardh PA, Olsson SE. Screening voided urine for Chlamydia trachomatis in asymptomatic adolescent females. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73 (1): 63-6.

Kommentar: Prävalenzstudie an unselektierten, asymptomatischen Probanden mittels EIA, keine Aussagen zum Nutznachweis

Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156 (4): 824-33.

Kommentar: Hintergrund Mutterschaftsvorsorge

Tchoudomirova K, Nuhov P. Prevalence, epidemiological and clinical correlates of genital Chlamydia trachomatis infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11 (3): 214-20.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Thejls H, Gnarpe J, Gnarpe H, Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Ostergaard L, Victor A. Expanded gold standard in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. *Genitourin Med* 1994; 70 (5): 300-3.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Thompson C, Wallace E. *Chlamydia trachomatis*. *Br J Gen Pract* 1994; 44 (389): 590-1.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen, Letter

Thorpe EM, Jr., Stamm WE, Hook EW, III, Gall SA, Jones RB, Henry K, Whitworth G, Johnson RB. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practises. *Genitourin Med* 1996; 72 (2): 93-7.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73 (1): 115-21.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

United Kingdom Department of Health. Summary and Conclusions of the Chief Medical Officer's Expert Advisory Group on *Chlamydia trachomatis*. United Kingdom Department of Health, 26 November 2001.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

United Kingdom House of Commons Select Committee on Health . Report.

Kommentar: vgl. United Kingdom Department of Health. Summary and Conclusions of the Chief Medical Officer's Expert

Uthayakumar S, Tenuwara W, Maiti H. Is it evidence-based practice? Prophylactic antibiotics for termination of pregnancy to minimize post-abortion pelvic infection? *Int J STD AIDS* 2000; 11 (3): 168-9.

Kommentar: Langauswertung

van den Hoek JA, Mulder-Folkerts DK, Coutinho RA, Dukers NH, Buimer M, van Doornum GJ. [Opportunistic screening for genital infections with *Chlamydia trachomatis* among the sexually active population of Amsterdam. II Over 90% participation and almost 5% prevalence]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (13): 668-72.

Kommentar: niederländische Sprache

van V, I, Morre SA, van den Brule AJ, Meijer CJ, Deville W, Bouter LM, Boeke AJ. Low diagnostic accuracy of selective screening criteria for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in the general population. *Sex Transm Infect* 2000; 76 (5): 375-80.

Kommentar: Hintergrund Nutzenbewertung Screening

Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, Pederson BS. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002; 51 (12): 1021-31.

Kommentar: siehe detaillierte Bewertung, Testmethodenvergleich

Wehbeh HA, Rugeirio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y. Single-dose azithromycin for chlamydia in pregnant women. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 1998; 43 (6): 509-14.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Wenman WM, Tataryn IV, Joffres MR, Pearson R, Grace MGA, Albritton WL, Prasad E, Boyd JJ, Chua RCM, Iwaniuk G, Lee A, Mitchell BF, Mueller HD, Pearse KE, Reid DWJ, Still DK. Demographic, clinical and microbiological characteristics of maternity patients: A Canadian clinical cohort study. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 2002; 13 (5): 311-8.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (4): 185-92.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Westrom L, Wolner-Hanssen P. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Genitourin Med* 1993; 69 (1): 9-17.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Wiesenfeld HC, Heine RP, Rideout A, Macio I, DiBiasi F, Sweet RL. The vaginal introitus: a novel site for *Chlamydia trachomatis* testing in women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1542-6.

Kommentar: Hintergrund Testmethoden

Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Amortegui AJ, Heine RP, Landers DV, Sweet RL. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 456-63.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Wilson JS, Honey E, Templeton Aea. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. *Human Reprod Update* 2002; 8 (4): 385-94.

Kommentar: Ergebnisse im Kap. Prävalenz

Witkin SS, Sultan KM, Neal Jeremias Jea. Unsuspected *Chlamydia trachomatis* infection and in vitro fertilization outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 1208.

Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Witkin SS, Inglis SR, Polaneczky M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction in introital specimens from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1): 165-7.

Kommentar: siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Wolner-Hanssen P, Mårdh PA. In vitro tests of the adherence of *Chlamydia trachomatis* to human spermatozoa. *Fertil Steril* 1984; 42 102-7.

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

World Health Organization. Laboratory biosafety manual. World Health Organization 1993

Kommentar: Studie liefert keine beratungsrelevanten weitergehenden Informationen

Wu SX, Yang J, Liu G. A clinical study in China of neonatal conjunctivitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42 (1): 83-4.

Kommentar: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft

8.1.3. Ergänzungen zur Gesamtliteraturliste

Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (BQS) 2003: Bundesauswertung 2003, Modul 16/1, S.3.1: Geburtshilfe. http://www.bqs-qualitaetsreport.de/outcome/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/bundesauswertung/bu_Geburtshilfe.pdf
Kommentar: Hintergrundinformationen

CDC. Chlamydia <http://www.cdc.gov/std/chlamydia/> (Abruf am 06.07.05)
Kommentar: Hintergrundinformationen

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. Br Med Bull 1971;27:3-8.
Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005
Kommentar: Hintergrund Prävalenz, Folgeerkrankungen und Behandlung

Department of Health. Screening of pregnant women for hepatitis B and immunisation of babies at risk. Health Service Circular: HSC 1998/127
Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

Gray JAM. Dimensions and definitions of screening. Milton Keynes: NHS Executive Anglia and Oxford, Research and Development Directorate, 1996.
Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

Heise H, Abokat U, Kaben U, Schumacher F, Gross G. Die Epidemiologie der sexuell übertragbaren Krankheiten im Einzugsgebiet der Universitäts-Hautklinik Rostock nach 1945. Hautarzt Oktober 1998;49(10):777-780
Kommentar: Unterlage zur Infektionshäufigkeit in Deutschland

Holland WW, Stewart S. Screening in Healthcare. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1990.
Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

Jones S R, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. Emerg Med J 2003;20:453-458
Kommentar: Grundlagenartikel zur Powerberechnung

Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bekanntmachung vom 23.04.01 über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Verminderung des Risikos von HIV-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma, Bundesanzeiger Nr.90 vom 16.05.01, S. 9506
Kommentar: Hintergrundinformationen zu einer Poolingstrategie

Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. Lancet 1975;2:357-9.
Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

Schütt S, Essig A. Diagnostik von Chlamydien-Infektionen J. Lab. Med 2004;28(2): 144-153s

Kommentar: Hintergrundinformationen

SCHIN - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle, 2006. Prodigy knowledge: Chlamydia – uncomplicated, genital

http://www.prodigy.nhs.uk/chlamydia_uncomplicated_genital/view_whole_guidance

Kommentar: Leitlinie, Hintergrundinformation

Stock C, Guillen-Grima F, Prufer-Kramer L, Serrano-Monzo I, Marin-Fernandez B, Aguinaga-Ontoso I, Kramer A. Sexual behavior and the prevalence of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic students in Germany and Spain. Eur J Epidemiol 2001;17(4):385-90

Kommentar: Unterlage zur Infektionshäufigkeit in Deutschland

Wald NJ (Editor). Antenatal and Neonatal screening. Oxford University Press, 1984.

Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. Geneva: WHO, 1968.

Kommentar: Unterlagen zur Nutzenbewertung von Screeningmaßnahmen

8.2. Zusammenfassende Darstellung der vorliegenden HTA-Berichte zum Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen

1. Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003.
2. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.
3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996: Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections
4. Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection.
5. Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections..
6. Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia.
7. De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R, 2005, Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI

8.2.1. Nelson, Saha et al. 2001, AHRQ

Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003.

Dokumenttyp: HTA-Bericht

Bezugsrahmen/Zielsetzung:

Untersuchung der vorliegenden Daten zur Effektivität von Screening auf Chlamydia trachomatis durch Ärzte oder andere professionelle Gesundheitsdienstleister. Speziell soll diese Frage hinsichtlich schwangerer und nicht schwangerer Frauen sowie Männern untersucht werden. Evaluation der Testgenauigkeit und der Frage einer Verbesserung von Gesundheitsergebnissen durch frühe Behandlung von Chlamydien-Infektionen. Die Auftraggeber des Berichts sind benannt.

Methode:

Systematische Recherche von 1/1994 bis 11/1999, recherchierte Datenbanken werden benannt.

Selektionskriterien: Bezug auf urogenitale Infektionen bei Schwangeren und nicht schwangeren Frauen und Männern, relevant hinsichtlich der definierten Schlüsselfragen oder Bezug nehmend auf Kosten. Ausschlusskriterien: Studien mit ungenügenden Informationen über die Selektionskriterien der untersuchten Population bzw. unzureichende Informationen zur Analyse der Daten.

Die Schlüsselfragestellungen werden definiert, tabellarische Übersichten zu den Themengebieten sind vorhanden.

Die wichtigsten Studienmerkmale der eingeschlossenen Primärstudien werden einschließlich Methodenkritik beschrieben.

Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten

Screening bei nicht schwangeren Frauen:

Reduziert ein Screening die Prävalenz der Infektion?

- Es liegen keine prospektiven Studien zur Prävalenz mit einer Kontrollgruppe ohne Screening vor.
- Epidemiologische Evidenz aus Daten der CDC sowie Daten einer Evaluation eines selektiven Screening-Programms (USA) zeigen eine Reduktion der Prävalenz von 2,4-6%.
- Es liegen 8 Observationsstudien mit insgesamt 530.000 untersuchten Personen zum Vergleich der Prävalenz vor und nach Einführen eines Screenings mit 11.000-150.000 Teilnehmern vor. Sämtliche Studien zeigen eine Reduktion der Prävalenz bei Frauen (2,6-16%), die mittlere prozentuale Reduktion in den drei größten Studien (n > 100.000) beträgt 5%. Reduktionen von > 10% wurden in zwei Studien erreicht, eine davon bei Frauen zwischen 13 und 19 Jahren, die spezielle Kliniken für Jugendmedizin aufsuchten, die andere bei Frauen, die spezielle Einrichtungen für Geschlechtskrankheiten aufsuchten. Die Studie mit der niedrigsten Reduktion (2,6%) wurde bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren (in unterschiedlichen Einrichtungen) durchgeführt.

Welche Risikofaktoren sind für ein selektives Screening zu definieren?

- 16 Studien untersuchen Risikofaktoren.
- Die größte Übereinstimmung findet sich beim Risikofaktor Alter unter 25 Jahren.
- 5 Studien berichten, dass sich mit der Strategie Alter < 25 (allein oder in Kombination mit Rasse, Ehestand, Symptome) 85%-95% der Infektionen identifizieren lassen.
- Das Sexualverhalten (mehr als ein Partner, Wechsel des Partners innerhalb der letzten drei Monate, Verkehr ohne Kondom), zeigt eine geringere Übereinstimmung hinsichtlich einer Risikoerhöhung, die größte Übereinstimmung findet sich beim Faktor "mehr als ein Partner". Die Risikofaktoren, die sich auf das Sexualverhalten beziehen, lassen sich häufig jedoch nicht zuverlässig erheben.
- Fünf Studien zeigen eine Risikoerhöhung bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe (oder Angehörigen einer nicht-weißen Rasse)
- Anamnestische Faktoren (frühere Geschlechtskrankheit, frühere entzündliche Erkrankung des kleinen Beckens) zeigen in einigen Studien eine Risikoerhöhung.
- Andere Faktoren wie Familienstand, Parität, urbanes Umfeld, Hygieneverhalten und niedrige Einkommensgruppe wurden lediglich in Einzelstudien untersucht. Es wird darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu Risikofaktoren unter anderem dadurch eingeschränkt wird, dass in den untersuchten Regionen unterschiedliche epidemiologische Voraussetzungen vorliegen. In Regionen mit seit langem bestehenden Screening-Programmen werden eher Inzidenzraten untersucht, in Regionen mit gerade begonnenen Screening-Programmen Prävalenzraten.

Welcher Screeningtest sollte verwendet werden?

Gegenstand der Untersuchung war die Bewertung der neuen amplifizierten Testmethoden bei endozervikalen Abstrichen bzw. Urinproben.

Es wurden 33 Studien gefunden, die mindestens zwei dieser Testverfahren in derselben Studienpopulation untersuchten. 22 dieser Studien verwendeten die Kultur als Referenztest, 11 Antigentests, 15 LCR, 17 PCR, und 4 Studien amplifizierte RNA Tests.

Studien zum Vergleich von Antigentests mit der Kultur wurden nicht berücksichtigt. Die Kultur hat eine Spezifität von 100% (keine falsch positiven Testergebnisse). Die Sensitivität zeigt eine breite Variation zwischen 42 und 100%, daher kann dieser Test nicht als Goldstandard herangezogen werden. Viele Untersucher verwenden daher einen „erweiterten Goldstandard“ für die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen. Es werden mehrere unterschiedliche Testmethoden kombiniert als Goldstandard herangezogen, wobei jedoch die zusätzliche Untersuchung durch kombinierte Verfahren in den vorliegenden Studien nur dann zum Einsatz kommt, wenn zwei oder mehr andere Tests ein diskrepantes Ergebnis zeigten. Diese sogenannte diskrepante Analyse führt zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit, abhängig von den verwendeten Referenztests bzw. Referenztestkombinationen.

Die Studien zu Antigentests (EIA und DFA, endozervikale Abstriche) ergeben eine Sensitivität von 70-80%, die Spezifität liegt bei 96-100%.

4 Studien fanden bei Antigentests an Urinproben eine niedrige Sensitivität von 15-64% bei einer hohen Spezifität von 99-100%.

Die Studien zu LCR und PCR zeigen höhere Sensitivität und Spezifität als Antigen-Tests. Es ergeben sich folgende Daten zur Testgenauigkeit:

Test	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
PCR Abstrich	82-100	98-100
PCR Urin	82-100	98-100
LCR Abstrich	81-98	96-100
LCR Urin	70-96	99-100

Die amplifizierten RNA-Tests zeigten für Abstriche und Urinproben mit der PCR vergleichbare Werte, diese wurden allerdings nur in 4 Studien untersucht.

Urintests haben den Vorteil, dass hier keine gynäkologische Untersuchung erforderlich ist und sich dadurch ggf. neue Screening-Möglichkeiten ergeben. Die vorliegenden Studien machen keine Aussagen zu negativen Folgen der neuen Testverfahren. Experten geben den Hinweis, dass einige Laboratorien technische Probleme mit den Testmethoden hatten (nicht näher erläutert).

Reduziert ein Screening das Auftreten einer PID?

Die höchste Evidenz zu dieser Frage liefert ein RCT aus USA. Die Prävalenz der genitalen Chlamydien-Infektion bei 1692 asymptomatischen jungen Frauen lag bei 3,5%.

Unabhängige Risikofaktoren waren: Alter unter 25, unverheiratet, schwarze Rasse, Nulligravida, 2 oder mehr Sexualpartner im vergangenen Jahr, Vaginalspülung während des letzten Jahres, zervikale Ektopie.

Ausschlusskriterien waren: Verheiratet (niedrige Prävalenz in vorhergehender Studie), Schwangerschaft, zervikale Ektopie (da hierfür eine gynäkologische Voruntersuchung erforderlich gewesen wäre).

Allen Frauen zwischen 18 und 34 Jahren wurden Fragebögen zur Erhebung des Risikostatus zugesandt. Aus den oben genannten Risikofaktoren wurde der individuelle

Risikoscore bestimmt, bei einem score ab drei wurde die Frau in die Screening-Studie aufgenommen. Dabei wurde der Faktor schwarze Rasse mit zwei Punkten bewertet, alle anderen Faktoren mit einem Punkt.

Die so ausgewählten Frauen (risk score ≥ 3) wurden randomisiert auf die Screeninggruppe und die Kontrollgruppe (kein Screening) verteilt. Die verwendete Testmethode war EIA mit Kultur als Referenztest. Bei positiven Testresultaten wurde behandelt. Nach 12 Monaten wurden die Verläufe mittels Fragebogen, Auswertung der Daten der lokalen Gesundheitsorganisation und anhand der Krankenakten erhoben.

In der gescreenten Gruppe zeigte sich nach einem Jahr eine signifikant reduzierte Häufigkeit von PID-Fällen. Nach 12 Monaten trat bei 9 Frauen der Screeninggruppe ein PID auf, in der Kontrollgruppe bei 33 (RR 0,44, CI 95%: 0,2-0,9).

Langzeitanalysen zur Rate an ektopischen Schwangerschaften, PID-Rezidiven, Sterilitäten oder chronischen Unterbauchschmerzen wurden innerhalb dieser Studie nicht durchgeführt.

Auch wurden Frauen unter 18, bei denen generell höhere Prävalenzraten vorliegen, nicht eingeschlossen.

Es ist zu beachten, dass die Einladung der Frauen nach der Randomisierung erfolgte, was zu Verzerrungen geführt haben könnte. Lediglich 64% der zum Screening eingeladenen Frauen nahmen teil.

Da die Verläufe bei den Nicht-Teilnehmerinnen nicht verfolgt wurden und diese ggf. eine Gruppe mit höherem Risiko repräsentieren, ergibt sich hier eine mögliche Verfälschung des Studienresultats.

Nach diesen Ergebnissen werden bei einer Gruppe von 100 untersuchten Frauen 7 Infektionen entdeckt und etwas mehr als ein Fall von PID verhindert.

Hierzu zeigen 2 vorliegende epidemiologische Studien übereinstimmende Ergebnisse.

Beide Studien wurden in Schweden durchgeführt, wo seit Mitte der 80er Jahre ein umfangreiches Screening-Programm etabliert wurde. Eine kontinuierliche Senkung der PID-Fälle zeigte sich ab 1987 und erreichte 1994 den niedrigsten Stand. Der größte Effekt war in der Altersgruppe der 15- 19-Jährigen zu verzeichnen.

Die Zahl der ektopischen Schwangerschaften, die als Folge der PID gelten, nahm ebenfalls im Zeitraum von 1985 bis 1995 ab.

Daten der CDC zu Hospitalisierungen wegen PID zwischen 1981 und 1996 zeigen übereinstimmende Trends.

Welche Bedeutung haben wiederholte Infektionen?

Eine retrospektive Kohortenstudie (USA, n = 11.000) ergab, dass mit der Anzahl der Infektionen sowohl die Fälle an ektopischen Schwangerschaften als auch die PID-Fälle ansteigen. Wiederholte Infektionen waren häufiger bei Frauen jüngerer Altersgruppen, Schwarzen und Frauen aus städtischen Regionen sowie bei Frauen, die in Kliniken für Geschlechtskrankheiten behandelt wurden.

Obwohl die Bedeutung wiederholter Infektionen offenkundig ist, gibt es wenige Daten zur Frage eines Screenings auf wiederkehrende Infektionen.

Es konnten drei Studien zur Frage der Rezidivhäufigkeit bei Teenagern mit hohem Risiko gefunden werden. Es wurde nicht zwischen Rezidiven und Behandlungsversagern unterschieden. In einer prospektiven Studie (n = 3202, „high risk“, 12-19 Jahre) betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines erneuten positiven Tests 7 Monate. Es werden Rezidivraten von 13 bis 20% angegeben, wobei unterschiedliche

Ausgangsprävalenzen zu berücksichtigen sind. Es liegen nur wenige Daten zur Frage des optimalen Screeningintervalls bei Frauen vor.

Screening bei schwangeren Frauen

- Es liegen nur wenige neue Daten zu diesem Thema vor.
- Es gibt nur einzelne Kohortenstudien zur Frage von Risikofaktoren bei Schwangeren.
- 4 Studien zur Frage der Testmethode bei Schwangeren zeigen eine Überlegenheit nichtkultureller Methoden gegenüber der Kultur hinsichtlich der Sensitivität und hohe Testgenauigkeit der amplifizierten Verfahren, auch bei niedrigen Prävalenzraten (damit ergeben sich keine Unterschiede zu den Ergebnissen bei nicht Schwangeren).
- Da Therapie mit Doxycyclin (Mittel der ersten Wahl bei nicht Schwangeren) in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, stellt sich die Frage nach dem geeigneten Management bei Schwangeren.
- Ein Cochrane Review kommt zu dem Ergebnis, dass Amoxicillin gleiche Heilungsraten wie Erythromycin erzielt und weniger Nebenwirkungen hat. Beide Regime erfordern einen Kontrolltest nach Behandlung, da sie weniger effektiv sind als Doxycyclin (Kontrolltests mit amplifizierten Tests sollen nicht vor Ablauf von 3 Wochen nach Behandlung durchgeführt werden (falsch positive).
- Eine weitere Studie ergibt eine Überlegenheit einer Azithromycin-Einmal-Therapie gegenüber Erythromycin.
- Studien über unerwünschte Nebenwirkungen von Azithromycin bei Schwangeren konnten nicht gefunden werden.
- Zur Frage des Nutzens eines Screenings bei Schwangeren liegen zwei Fall-Kontroll-Studien vor, beide zeigen eine Reduktion (z. T. nicht signifikant im Vgl. mit Kontrollen) von bestimmten Schwangerschaftskomplikationen, wie z. B. vorzeitige Wehen, niedriges Geburtsgewicht.
- Daten zur Frage, wann und wie oft in der Schwangerschaft gescreent werden sollte, konnten nicht gefunden werden. (Die CDC empfiehlt spätes Screening bei Patientinnen mit hohem Risiko zur Reduktion der Infektionsübertragung bei Geburt. Die ACOG und AAP (American Academy of Pediatrics) empfehlen kein generelles Screening, sondern bei anamnestischem oder klinischem Verdacht eine Untersuchung auf Chlamydia trachomatis bei der ersten Vorstellung oder im dritten Trimenon oder beides. Die Canadian Task Force empfiehlt Routine-screening bei der ersten Vorstellung.
- Die vorliegenden Studien machen keine Aussagen zu negativen Folgen eines Screenings.

Screening bei Männern

- Prävalenzraten zwischen < 2% bis zu 45% werden berichtet.
- Die Datenlage ist unzureichend für eine Screening-Empfehlung bei Männern.
- Die Entscheidung über die Notwendigkeit eines Screenings ist dem Kliniker zu überlassen.
- Das optimale Screeningintervall kann nicht evidenzbasiert definiert werden.
- Die Datenlage zu Risikofaktoren bei Männern ist deutlich schwächer als bei Frauen. Prospektive Studien liegen bei Männern zu diesem Thema nicht vor. (Die Canadian Task Force empfiehlt Screenings bei Männern in Hochrisikogruppen, Die CDC empfiehlt jährliches Screening bei Männern unter 20).

Screeningtest bei Männern

Urethrale Abstriche zum kulturellen bzw. Antigen-Nachweis von Chlamydia trachomatis bei Männern erfordern eine unangenehme Untersuchung, die ein Screening bei Männern erschwert. Die neueren amplifizierten Tests können auch an Urinproben durchgeführt werden, damit entfällt dieses Problem.

30 Studien zur Testgenauigkeit bei Männern zeigen Ergebnisse, die mit denen bei Frauen übereinstimmen, die amplifizierten Verfahren erweisen sich als anderen Methoden (Kultur, EIA, DFA) überlegen. Aber auch existiert die Problematik der diskrepanten Analyse (Möglichkeit der Überschätzung der Testgenauigkeit).

Zur Beurteilung der Effektivität der Urintests werden weitere Studien (an großen, bevölkerungsbezogenen Populationen) benötigt.

Therapeutischer Effekt und Compliance bei Männern

3 RCTs zeigen gleiche Effektivität („cure rate“) von Doxycyclin 7 Tage (2-mal täglich) gegenüber einer Einmaldosis Azithromycin (bei Überlegenheit gegenüber Erythromycin).

Zur Compliance liegen zwei Studien vor, die beide eine deutlich bessere Compliance für die Einmaldosis ergeben. Bei einer dieser Studien wurden Tablettenbehälter verwendet mit automatischer Registrierung der Zeitpunkte, an denen die Behälter geöffnet wurden. Es ergab sich eine volle Compliance bei nur 25% der behandelten Männer (n = 223).

Eine weitere prospektive Studie zu dieser Frage ergab bei noch niedrigerer Compliance (16%) jedoch lediglich eine Therapieversagerrate von 6%, was den Vorteil der Einmaltherapie relativiert. Unerwünschte Nebenwirkungen (v. a. gastrointestinal) traten bei beiden Regimen in 23% (Azithromycin) bzw. 29% (Doxycyclin) der Fälle auf.

Nutzen eines Screenings bei Männern für die allgemeine Gesundheit

Zu dieser Frage liegen keine Studien vor. Ob Ressourcen für ein Screening bei Männern verwendet werden sollten, um die Übertragung auf Frauen zu vermindern oder die direkte Untersuchung der Frauen effektiver ist, ist ungeklärt.

Studien zu Kosten und Kosten-Nutzen-Analysen

Obwohl die vorliegenden Analysen Mängel in der Qualität aufweisen und die Übertragbarkeit auf andere Versorgungsstrukturen als Familienplanungseinrichtungen und Kliniken für Geschlechtskrankheiten fraglich ist, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass

- Screening-Programme bei nicht schwangeren Frauen in Populationen mit mäßiger bis hoher Prävalenz zu Kosteneinsparungen führen können,
- Selektive Programme unter den meisten Annahmen kosteneffektiver sind als universelles Screening, wobei generelles Screening in Populationen mit hoher Prävalenz kosteneffektiv sein kann,
- amplifizierte Tests aufgrund der vorliegenden Daten zur Testgenauigkeit die Kosten-Nutzen-Relation verbessern können
- die Kosten-Effektivität beim Screening schwangerer Frauen bei selektiver Screening-Strategie und Verwendung neuer Tests nicht sicher beurteilbar ist.

Schlussfolgerungen

- Genitale Chlamydien-Infektionen bieten eine ideale Möglichkeit für ein Screening.

- Sie sind die häufigsten sexuell übertragbaren bakteriellen Pathogene in den USA und bergen die Gefahr schwerer Folgeerkrankungen. Die höchsten Prävalenzen finden sich bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen, diese Gruppe ist am anfälligsten für Folgekomplikationen. Chlamydien werden zwischen Sexualpartnern und auf Neugeborene übertragen. Es handelt sich in der Regel um eine asymptomatische Infektion, die ohne Screening nicht erkannt werden kann.
- Die Diagnose ist einfach und sicher, mit den neuen Tests auch an Urinproben.
- Die Therapie ist effektiv.

Das überzeugendste Argument für ein Screening bei Frauen ist das Vorliegen eines RCT zur Frage Screening versus kein Screening, wobei eine signifikante Senkung der PID-Frequenz in der gescreenten gegenüber der nicht gescreenten Gruppe nachgewiesen werden konnte. Andere Studien unterstützen dieses Ergebnis.

Bei schwangeren Frauen weisen die Studienergebnisse von 2 Untersuchungen darauf hin, dass das Schwangerschaftsergebnis durch Screening und Behandlung verbessert wird.

Der schwierigste Aspekt ist die Frage des Testintervalls und die Auswahl der zu testenden Zielgruppe. Die vorliegenden Daten zeigen die größte Konsistenz bei einem altersbasierten Screening bei Frauen. Diese Strategie erscheint effektiv bei niedrigen bis mäßigen Prävalenzen (3-6%). Generelles Screening erscheint nützlich bei Prävalenzen über 6%.

Die Verwendung von anderen Screening-Kriterien kann hilfreich sein, sie variieren jedoch in den Studien und haben eine fragliche Übertragbarkeit auf andere Populationen.

Kostenstudien weisen darauf hin, dass Screening bei Frauen kostengünstiger ist als kein Screening.

Es liegen keine neuen Informationen (nach 1994) zum Screening bei schwangeren Frauen vor.

Die Evidenzlage zum Screening bei Männern ist begrenzt.

Es gibt nur wenige Informationen zur Frage der geeigneten Testfrequenz bei den genannten Gruppen.

Die Partnerbehandlung ist essentiell für die Prävention der Reinfektion.

Das geeignete Partner-Management ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

Prioritäten für weitere Untersuchungen

- Vergleichende Studien zu unterschiedlichen Screening-Strategien (risikofaktor-basiert, universell, altersbasiert etc).
- Studien zur Effektivität von Urinuntersuchungen in einer regionalen Versorgungsstruktur (vergleichende Multicenter-Studie (CDC) läuft derzeit - PCR und LCR mit Kultur und GenProb).
- Untersuchungen zum Screening bei Männern, Studien zu Screeningintervallen und zu negativen Auswirkungen des Screenings.
- Studien zur Frage der Senkung der Prävalenz durch Screening.
- Kostenanalysen hoher Qualität zu Screening-Kriterien, Testverfahren, Partnerbenachrichtigung und -Management.

Fazit der Bewertung

Es handelt sich um eine systematische und sorgfältig erstellte Informationssynthese, die für die U.S. Preventive Task Force erstellt wurde und die Literatur von Januar

1994 bis November 1999 einbezieht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nachvollziehbar, tabellarische Übersichten der eingeschlossenen Studien sind vorhanden. Während die Evidenzlage bei Männern als begrenzt dargestellt wird und keine Empfehlung für ein Screening ausgesprochen wird, sprechen sich die Autoren bei niedrigen bis mäßigen Prävalenzen von Chlamydien-Infektionen für ein altersbasiertes Screening bei Frauen aus (Risikofaktor für eine Infektion Alter unter 25 Jahren). Bei höheren Prävalenzen scheint u. U. ein generelles Screening empfehlenswert. Es erfolgt keine Positionierung bezüglich eines geeigneten Testintervalles. Beim Screening schwangerer Frauen wird auf fehlende neuere Studien hingewiesen (seit 1994). Ein geeignetes Partner-Management war nicht Gegenstand des Berichtes. Es werden von den Autoren weitere Untersuchungen gefordert, um u. a. unterschiedliche Screening-Strategien zu vergleichen und offene Fragen zu beantworten. Ein Testmethodenvergleich zeigte eine höhere Sensitivität und Spezifität der LCR und PCR im Vergleich zu Antigen-basierten Testverfahren.

Die Bedeutung des HTAs liegt in der systematischen Aufarbeitung der Literatur zwischen 1994 und 1999 und den konkreten Aussagen zum Nutzen der Behandlung, sowie der Identifizierung von möglichen Risikofaktoren für ein selektives Screening.

8.2.2. ANAES, 2003

L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.

Dokumenttyp: HTA-Bericht

Methode:

Systematische Recherche, 1990 - 2001. Recherchierte Datenbanken werden angegeben. Limitierung auf französische und englische Literatur.

Ein/Ausschlusskriterien der Primärstudien nicht spezifiziert.

Die methodische Qualität der Primärstudien wird ausführlich erörtert, methodische Schwächen der ausgewählten Studien werden differenziert sowohl narrativ als auch tabellarisch bewertet. Die Struktur und Zielsetzung der Organisation, die den Bericht vorlegt, wird dargestellt.

Bezugsrahmen/Zielsetzung:

Evaluation zu Umsetzbarkeit sowie klinischen und ökonomischen Auswirkungen eines Screenings auf urogenitale Chlamydien-Infektionen in Frankreich.

Es sollen insbesondere folgende Fragen diskutiert und beantwortet werden:

- Sind Screening-Programme evaluiert und wurde ihre Effektivität gemessen?
- Wenn ja, welche klinische und ökonomische Bedeutung haben diese Programme?
- Welche Screening-Strategie (Programmorganisation, Testwahl, Akzeptanz) ist für Frankreich geeignet?
- Welche Fragen bleiben derzeit (2002) zu beantworten?

Innerhalb des Berichts werden die relevanten Themenkomplexe anhand der Kriterien der WHO (Wilson JM und Jungner YG, 1968) zu den Voraussetzungen für Screeningprogramme schematisch abgehandelt.

Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten/ Fragestellungen

Die Hauptzielsetzungen eines Screening-Programmes auf Urogenitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis sind folgende:

- Verminderung des Auftretens von Chlamydien bei Mann und Frau und Verhinderung der Infektionsübertragung in der Bevölkerung
- Reduktion der Komplikationen, insbesondere bei der Frau.

Handelt es sich bei der genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion um ein bedeutendes Gesundheitsproblem?

Die Infektion kann zu schweren Komplikationen bei der Frau führen, wie Salpingitis, chronische Unterbauchentzündung, Extrauterin gravidität und Sterilität. Ob das Risiko bei symptomatischen Infektionen gegenüber asymptomatischen erhöht ist, lässt sich aus der Literatur nicht beantworten. Bei Männern kann das Risiko für die Fertilität aus den vorliegenden Daten nicht präzise definiert und quantifiziert werden.

Die am meisten betroffene Gruppe ist die der sexuell Aktiven im Alter von unter 30 Jahren. Die Prävalenz liegt bei Frauen bei 2,5 bis 12,2%, bei Männern zwischen 2,4 und 19%.

Existiert ein identifizierbares Latenzstadium?

Da die zur Verfügung stehenden diagnostischen Tests nicht zwischen latenter und asymptomatischer Infektion differenzieren können, ist diese Trennung nicht eindeutig möglich.

Die Hälfte aller genitalen Chlamydien-Infektionen (bei Männern und Frauen) ist asymptomatisch. In den letzten fünf Jahren lag die Prävalenz asymptomatischer Formen im Mittel unter 5%.

Ist der natürliche Verlauf der Erkrankung bekannt?

Chlamydia trachomatis ist ein sexuell übertragbares, intrazelluläres Bakterium, dessen Anwesenheit im Genitaltrakt nicht physiologisch ist. Die Rate an Spontanheilungen beträgt 19-25%, wiederholte Infektionen führen zu tubarer Sterilität. Chlamydienbedingte Eileiterentzündungen können akut, subakut oder chronisch verlaufen und zu entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens, Extrauterin graviditäten und Sterilität führen. Wenngleich der natürliche Verlauf der Erkrankung umfassend erforscht ist und ein besseres Verständnis der Pathophysiologie ermöglicht, bestehen jedoch Wissenslücken bezüglich der Dauer einer asymptomatischen bzw. chronischen Infektion, des Anteils der chronischen Formen an den diagnostizierten Fällen und zum Anteil an Extrauterin graviditäten bzw. Sterilitäten, die langfristig durch Chlamydien-Infektionen bedingt sind.

Gibt es eine wirksame Therapie?

Die Wirksamkeit der Therapien bezüglich der Eradikation der Bakterien ist gut belegt; sie folgt den amerikanischen und/oder kanadischen Empfehlungen. Jedoch garantiert die mikrobielle Heilung nicht die klinische Heilung. Irreversible Schäden im weiblichen kleinen Becken sind trotz Behandlung möglich. Es ist anzunehmen, dass die frühestmögliche Behandlung diese Komplikationen vermeiden kann.

Die Differenzierung zwischen Behandlungsversagern (z. B. durch inkomplette Therapie bzw. Erregerresistenz) und erneuter Infektion (z. B. durch unbehandelte Partner) ist schwierig.

Existieren zuverlässige diagnostische Tests?

Die amplifizierten Verfahren sind den kulturellen und den EIAs überlegen (sowohl für endozervikale Proben bei der Frau als auch für Urinproben. Diese Tests zeigen eine zufriedenstellende Genauigkeit und insbesondere hohe Spezifität, wobei Maßnahmen zur Qualitätssicherung in den Labors Voraussetzung für verlässliche Ergebnisse sind.

In Frankreich sind die neuen amplifizierten Verfahren aufgrund der Erstattungspraxis der Kostenträger bisher nur wenig verbreitet.

Sind diese Testverfahren für die zu untersuchende Population akzeptabel?

Die amplifizierten Tests sind für ein Screening besonders geeignet, da die Proben durch nichtinvasive Verfahren gewonnen werden können (Urin, vaginale Selbstabstriche). In Frankreich wurden allerdings Verfahren einer Selbstabnahme durch die Probanden (mit den damit verbundenen Problemen von Probenlagerung, Kontamination und Übermittlung der Resultate) bisher nicht evaluiert; sie wurden 2002 nicht angewendet.

Führt ein Screening zu Verbesserungen der öffentlichen Gesundheit?

Eine Reduktion infektionsbedingter Komplikationen durch die Reduktion der Infektionsprävalenz konnte nachgewiesen werden. Die Studienergebnisse zeigen eine Abhängigkeit von der Struktur des jeweiligen Screening-Programms. Eine Studie zum Vergleich eines systematischen Screening-Programms mit einer Kampagne zur Infektionsprophylaxe durch Kondomverwendung liegt nicht vor.

Die vorliegenden Studien zur Vermeidung von Komplikationen (EU, Eileiterentzündungen, Sterilität) weisen methodische Mängel auf, die ihre Resultate in Frage stellen können.

Zu dem vorliegenden RCT zu Screening versus kein Screening [Scholes, Stergachis et al., 1996] wird angemerkt, dass die Frauen, die eine Teilnahme an der Studie ablehnten, nicht nachverfolgt wurden. Das dänische RCT zu Selbstabstrichen versus klassische Abstrichentnahme (Ostergaard L et al., 2000, im USPSTF-Bericht noch nicht enthalten) wird dahingehend bemängelt, dass neben einer hohen „loss to follow up“-Rate ebenfalls keine Nachverfolgung der Nichtteilnehmer erfolgte.

Zum Screening bei Schwangeren werden die beiden im USPSTF-Bericht genannten Studien erörtert, die indirekte Hinweise auf einen Nutzen ergeben, ohne dass jedoch andere Effekte als das Chlamydien-Screening als Ursache für die festgestellte Verbesserung der Schwangerschaftsergebnisse ausgeschlossen werden können.

Welche ökonomischen Vorteile sind zu erwarten?

Europäische Kosten-Nutzen-Analysen weisen auf einen ökonomischen Nutzen von Screening-Programmen hin. Der Nutzen ergibt sich aus Einsparungen bei der Behandlung der Folgeerkrankungen und durch eine Reduktion der Erkrankungsinzidenz, die auf lange Sicht auch die Kosten des Screening-Programms senkt. Die Kostensenkung ist im Mittel nach einem Zeitraum von 5 Jahren zu erwarten, wobei diese europäischen Ergebnisse nur fraglich auf Frankreich übertragbar sind.

Für Frankreich werden detaillierte Angaben bezüglich der Kosten für Krankenbehandlung bei Chlamydien-Folgeerkrankungen gemacht.

Kann ein standardisiertes Screening in Frankreich etabliert werden? Welche Regelungen sind zu treffen?

Die Evaluation der französischen Versorgungswirklichkeit zeigt breite Variationen hinsichtlich des Vorgehens bei der Infektionsdiagnostik sowohl bei Laboratorien als auch bei den Ärzten. Voraussetzung für ein Screening wäre daher die Erstellung eines „Pflichtenhefts“ mit logistischen Vorgaben zu technischen und personellen Fragen, Zugang der zu screenenden Population, Test- und Abstrichmethode, Laboraus-rüstung, Befundübermittlung, Behandlung der infizierten Personen und deren Part-ner, Information der zu screenenden Population und Finanzierung.

Fazit der Autoren: Sollte ein Screening in Frankreich eingeführt werden?

Aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten erscheint ein opportunistisches Screening-Programm in Frankreich bei jungen Risikopersonen (im Alter von 15-25 Jahren) gerechtfertigt, die in folgenden Einrichtungen identifiziert und behandelt wer-den:

Familienplanungszentren, anonyme, kostenlose Screening-Zentren, Einrichtungen für die Behandlung von Geschlechtskrankheiten und Einrichtungen, in denen Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt werden.

Mögliche Programmszenarien:

- Ein Programm für Frauen unter 25 Jahren ist zu präferieren, wenn das Hauptziel eine Reduktion der Folgekomplikationen ist, wobei das Programm die Part-nerbehandlung einschließen muss. Zu dieser Strategie liegen derzeit die um-fassendsten wissenschaftlichen Daten vor.
- Ein simultanes Screening für Männer unter 30 und Frauen unter 25 müsste in-stalliert werden, wenn das primäre Ziel die Reduktion der Anzahl der Chlamy-dia-trachomatis-Träger in der Bevölkerung ist. Die Effektivität einer solchen Maßnahme ist jedoch nicht belegt.
- Eine Erweiterung der Zielgruppe auf Personen mit mehr als einem Sexualpart-ner pro Jahr oder mit mehreren Sexualpartnern wird von den kanadischen Leit-linien empfohlen. In sämtlichen französischen Studien wurde das Kriterium „mehrere Partner“ neben dem Altersfaktor konsistent als Risikofaktor nachge-wiesen. Der Effekt einer solchen Erweiterung der Zielgruppe ist jedoch nicht durch Studien belegt.

Vor Einführung eines systematischen Screenings müssten Pilotstudien zur Identifika-tion von Risikofaktoren in der allgemeinen Bevölkerung im ambulanten Sektor durch-geführt werden, um weitere Daten zur Prävalenz zu erhalten. Solche Studien sollten durch eine Stärkung von Maßnahmen zur Primärprävention (Kondomverwendung) begleitet werden.

Die Evaluation der medizinischen Effektivität solcher Programme im Hinblick auf die Reduktion von Folgekomplikationen sowie die Prävalenz der Infektion im Vergleich zur gegenwärtigen Praxis wäre nützlich, ebenso wie die Evaluation der ökonomi-schen Auswirkungen.

Fazit der Bewertung:

Es handelt sich um einen systematisch und sorgfältig durchgeführten HTA-Bericht, der sich auf die Literaturrecherche von 1990 - 2001 stützt, wobei diese auf französi-

sche und englische Literatur limitiert ist. Die methodische Qualität der Primärstudien wird bewertet.

Die relevanten Themenkomplexe werden anhand der WHO-Kriterien zu den Voraussetzungen für Screening-Programme abgehandelt. Die Kriterien der Evidenzbasierten Medizin werden berücksichtigt.

Die beschriebenen Folgeerkrankungen der Chlamydien-Infektion, Risikofaktoren und Zielgruppen und die Wirksamkeit der Antibiotikatherapie entsprechen im Wesentlichen der deutschen Situation. Die Organisation und Durchführung des Programms in den genannten Screening-Einrichtungen (z. B. die in Frankreich bestehenden Familienplanungszentren, Abbruchkliniken, STD-Kliniken) ist jedoch derzeit nicht ohne weiteres auf die deutschen Versorgungsstrukturen übertragbar.

Inwieweit die für Frankreich gemachten Angaben zu Kosten der Behandlung bei Chlamydien-Folgeerkrankungen auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist fraglich.

Die Bedeutung der Arbeit für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA besteht in der Konzeption und den dargestellten Szenarien der Screening-Strategie, den konkreten Aussagen zu den geeigneten Testverfahren, zur Zielsetzung des Screenings sowie zum Nutzen der Behandlung. Hingegen nehmen die Ausführungen zum Screening bei Schwangeren nur geringen Raum ein. Insbesondere die negativen Auswirkungen eines Screenings werden nicht ausreichend abgehandelt.

8.2.3. Canadian Task Force, 1996

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996: Periodic health examination, update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Medical Association Journal 1996; 154:1631-1644

Dokumenttyp: Leitlinie

Bezugsrahmen:

Aktualisierung der Empfehlungen der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination von 1984 im Auftrag des kanadischen Gesundheitsministeriums Health Canada.

Keine Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte.

Fragestellung/Zielsetzung

Aktualisierung der Empfehlungen für ein Routine-Screening auf Chlamydien-Infektionen bei asymptomatischen Personen.

Untersuchung der 4 verschiedenen Strategien (mit Zellkultur und anderen Testverfahren; und anschließender Behandlung) im Umgang mit asymptomatischen Patienten mit Chlamydia-trachomatis-Infektion:

- Routine-Untersuchung der Allgemeinbevölkerung
- Selektives Screening von definierten Hoch-Risiko-Patienten
- Screening aller schwangeren Frauen
- Kein Angebot für ein routinemäßiges Screening

in Bezug auf definierte Patienten-relevante und bevölkerungs-spezifische Endpunkte (z. B. perinatale Komplikationen, Langzeitfolgen der Infektion, Raten an asymptomatischen und symptomatischen Chlamydien-Infektionen, Krankheitsausbreitung; Kosten von Infektion und Screening)

Methodik:

Systematisches Vorgehen nach dem Verfahren der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination:

Strukturiertes Vorgehen bei der Literaturrecherche und Auswahl der Artikel (systematische MEDLINE-Suche von 1983 - 1995 mit Angabe der Suchbegriffe, zusätzlich Screening der Literaturverzeichnisse, Berücksichtigung von Experten empfohlenen Studien sowie Empfehlungen anderer Organisationen); strukturierte Auswahl.

Bewertung der Studienqualität nach den „Rules of Evidence“ der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination;

Anwendung des „Causal Pathways“-Ansatzes von Battista und Fletcher, um den Zusammenhang zwischen Screening/Behandlung und erfolgreiche Sekundärprävention herzustellen.

Die Bewertung der Studien erfolgte durch 2 Reviewer, die den anderen AG-Mitgliedern zur Verfügung gestellt wurden.

In einem Konsensverfahren einigte sich die AG auf Aussagen bzgl. der Sorgfalt des Reviews, der Abstufung der Evidenz und den Empfehlungen.

Es gibt keine Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien; es wurden keine Evidenztabelle mit Bewertung der methodischen Qualität und den zentralen Ergebnissen der Primärstudien publiziert. Über einen expliziten Umgang mit methodisch problematischen Primärstudien wurde nicht berichtet.

Es gibt keine quantitative Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien.

Ergebnisse:

Es gibt Aussagen zu folgenden Bereichen:

Krankheitslast

- *Infektionen bei Frauen bzw. Männern*

Präsentation der häufigsten Krankheitsmanifestationen (insbes. PID) und Querverweis auf Ko-Infektionen, insbesondere mit Gonorrhoe und den daraus resultierenden Langzeitkomplikationen sowie Infertilität, Unfruchtbarkeit oder ektopische Schwangerschaften.

Hochrisikogruppen in Kanada sind sexuell aktive Frauen zwischen 15 und 19 sowie zwischen 20-25 Jahre. Weitere Risikofaktoren für Infektionen sind identifiziert.

Infektionsraten schwanken zwischen 5% und 25%.

Bei infizierten Müttern tritt Konjunktivitis bei 11%-44% aller Babys und Pneumonie bei 11%-20% der Babys im ersten Lebensjahr auf.

Krankheitsmanifestationen bei Männern sind u. a. Urethritis, Epididymitis und Konjunktivitis. 1%-21% aller Männer sind asymptomatische Träger. Diverse Risikofaktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Chlamydien-Infektion sind identifiziert.

Verfahren

- *Testverfahren*

Als Testverfahren sind neben der Kultur die Zytologie, der direkte Fluoreszenztest, und der ELISA als moderne Techniken angeführt. Zur Ligase Chain Reaktion werden zum Zeitpunkt des Berichts (1995) erste Ergebnisse vorgestellt.

Aus Sicht der laufenden Bewertung ist die Information zu den Testverfahren überholt.

- *Behandlung*

Als Behandlungsformen gelten 1995 Tetrazykline als gut untersuchtes Mittel der Wahl, deren Effektivität und Kosteneffektivität in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde. Als Mittel zweiter Wahl werden Erythromycin bzw. Azithromycin vorgeschlagen.

Auch bzgl. der Behandlung ist unklar, ob die dargestellten Vorgehensweisen und eingesetzten Antibiotika noch dem aktuellen wissenschaftlichen Stand der Technik entsprechen.

Effektivität/Nutzen des Screenings

- *Allgemein*

Für die Canadian Task Force on the Periodic Health Examination ist Voraussetzung für ein effektives Screening, dass der „Causal Pathway“ von Screening – effektive Behandlung – Verhinderung von Komplikationen - sichergestellt ist.

Es liegt ein RCT vor, der zeigt, dass Screening bei nicht schwangeren Frauen zu einer Senkung der Komplikationen führt.

Ebenfalls konnte die Prävention von Komplikationen bei Schwangeren und Hochrisikogruppen nachgewiesen werden.

Für ein breit angelegtes Massen-Screening wird auf den potentiellen Schaden (Kosten, unnötige Behandlung von Patienten mit falsch positiven Ergebnissen und andere negativen Auswirkungen) durch inkorrekte Diagnosen verwiesen.

- *Screening von schwangeren Frauen*

5 Studien existieren zum Outcome von Screenings bei schwangeren Frauen. Davon berichten 3 Kohortenstudien (Level II „ausreichende“ (fair) Evidenz) über eine positive Auswirkung auf einige perinatale Komplikationen, von den verbleibenden beiden Studien unterstützt die eine das Screening, die andere nicht.

- *Kosten und ökonomische Auswertungen*

Es gibt Studien zur Kosteneffektivität aus den USA und Kanada, die zu dem Schluss kommen, dass Screenings von asymptomatischen Personen unter bestimmten Umständen (z. B. bestimmte Prävalenzrate, Hochrisikogruppen) kosteneffektiv sein könnte.

Empfehlungen

Routine-Screening der Allgemeinbevölkerung wird nicht empfohlen (GRADE 4 Empfehlung).

Jährliches Screening von asymptomatischen (näher definierten) Risikogruppen (insbesondere Frauen zwischen 15 und 25 Jahren) ist möglicherweise nützlich, um Symptome zu verhindern und die allgemeinen Kosten der Infektion(sfolgen) zu reduzieren.

Es gibt ausreichende („fair“) Evidenz (Level I und II), die ein Screening von schwangeren Frauen im ersten Trimester schwangerschaftsbezogene Endpunkte verbessert (GRADE-B-Empfehlung).

Vergleich mit den Empfehlungen anderer Organisationen

Zusätzlich werden Vergleiche zu den Empfehlungen anderer Organisationen gezogen.

Weitere Forschung

Es werden Anregungen zu Forschungslücken gegeben, insbesondere die Notwendigkeit für einen prospektiven, gut geplanten Versorgungs-RCT zum Nutzen des Chlamydien-Screenings.

Des Weiteren muss mit der Verfügbarkeit von verbesserten Nachweismethoden deren Kosten-Effektivität erneut überprüft werden.

Fazit der Autoren

s. unter Ergebnisse: „Empfehlungen“.

Fazit der Bewertung:

Es handelt sich um eine sorgfältig und transparent erstellte Empfehlung, die sich auf die Literatur von vor 1995 begrenzt.

Die Canadian Task Force sieht für die Hochrisikogruppe von jungen Frauen einen Nutzen des Screenings bestätigt. Aus heutiger Sicht hat sich insbesondere bei der Behandlung der Chlamydien-Infektion keine wesentliche Veränderung ergeben.

Seit dieser Zeit wurden neue Testverfahren entwickelt, was die in dieser Leitlinie bewerteten Tests relativiert.

Die in der Leitlinie untersuchten Szenarien bzgl. Komplikationen der Chlamydien-Infektion, den Zielgruppen, der zur Verfügung stehenden Antibiotika und ihrer Effektivität, ist der deutschen Versorgungssituation vergleichbar.

Die Bedeutung des Reviews für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA liegt in der Konzeptionalisierung der Vorgehensweise, in der Stratifizierung der Risikogruppen und den konkreten Aussagen zum Nutzen der Behandlung. Die Aussagen zu den Testverfahren und zur Kosteneffektivität können nur bedingt verwandt werden.

8.2.4. CDC, 2002

Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection.

Dokumenttyp: Leitlinie

Bezugsrahmen:

Hilfestellung für Laboratorien, Kliniker und Gesundheitsmanager bei der Auswahl eines geeigneten Testverfahrens für Chlamydia trachomatis, Erstellung von Standard-Prozeduren für Probengewinnung und -verarbeitung, Interpretation der Testresultate sowie Beratung und Behandlung der Patienten.

Sowohl interne als auch externe Ko-Autoren werden unter Angabe der Institutionen, für die sie arbeiten, benannt. Auftraggeber ist die CDC, eine Regierungsorganisation des Department of Health and Human Services.

Fragestellung/Zielsetzung der Leitlinie:

Welche Testverfahren für den Nachweis von Chlamydien gibt es?

Welche Testverfahren eignen sich für eine Screeninguntersuchung bei Frauen und Männern?

Welche Bedingungen müssen erfüllt sein um einen Screeningtest optimal und kosteneffektiv zu nutzen?

Was muss hinsichtlich der Probensammlung, des Probenverkehrs bedacht werden?

Methode:

Es findet keine systematische Literaturrecherche statt, die Literatur wird von 1990 – 2002 unsystematisch einbezogen. Suchstrategie und Datenbanken werden nicht angegeben, es gibt keine expliziten Kriterien für die Studienausswahl und keine expliziten Kriterien für die Auswertung der Studien. Bei der Einschätzung der Testeigenschaften der diversen Verfahren wurde keine Gesamtübersicht über die Datenlage angestrebt, sondern nur die Ergebnisse einzelner Studien zitiert, ohne deren besondere Auswahl näher zu begründen. Es wird keine quantitative Auswertung vorgenommen.

Die Autoren machen auf diverse allgemeine Probleme bei der Planung, Durchführung und Analyse von Studien zur Testgüte aufmerksam (z. B. Klassifikation von Studienteilnehmern bzgl. ihres tatsächlichen Infektionsstatus, Auswahl des geeigneten Referenzstandards, methodische Probleme der häufig durchgeführten „Discrepant-Analysis“-Technik) (s. auch Appendix C). Neben diesen allgemein gehaltenen Hinweisen auf methodische Schwächen wurde den zitierten Sensitivitäten/ Spezifitäten oder positiven/negativen prädiktiven Werten keine individuelle methodische Bewertung zugeordnet.

Die Leitlinie wurde von Mitarbeitern der Centres for Disease Control and Prevention erstellt und unter ausgewiesenen Fachexperten zirkuliert, deren Rückmeldungen in die Empfehlungen eingegangen sind.

Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten

(Aussagen zu Gonorrhoe, die in dem Bericht enthalten sind, werden in der folgenden Zusammenfassung nicht berücksichtigt.)

Einleitung:

Die Inzidenz in USA beträgt 3 Millionen Infektionen jährlich. Die Mehrzahl infizierter Personen ist asymptomatisch, daher ist ein Screening zur Identifikation und Behandlung notwendig. 40% der infizierten Frauen entwickeln ein PID, davon werden 20% unfruchtbar, 18% entwickeln chronische Unterbauchschmerzen, und 9% bekommen eine lebensbedrohliche, tubare Schwangerschaft. Chlamydien-Infektionen während der Schwangerschaft führen zu postpartaler Endometritis, beim Neugeborenen zur Konjunktivitis und Pneumonie.

Bei Männern kommt es nur selten zu Folgeerkrankungen.

Die geschätzten Kosten der Erkrankung in USA belaufen sich auf 2.4 Milliarden Dollar jährlich.

Seit 2000 herrscht eine Meldepflicht für die Infektion in den 50 Bundesstaaten. Die höchsten Infektionsraten zeigen sich bei jungen Frauen zwischen 15 und 19 Jahren (2536/100.000) und bei 20- bis 24-jährigen Frauen (2447/100.000). Bei Männern ist die Spitzengruppe die der 20- bis 24-Jährigen (605/100.000). Die Infektionsraten zeigen einen signifikanten Anstieg in den Jahren 1987 - 2001 (51-278 Fälle/100.000 Personen).

Dieser Anstieg ist wahrscheinlich auf verstärkte Screeningaktivitäten, verbesserte Testmethoden und bessere Dokumentation sowie auf kontinuierlich hohe Infektionsraten zurückzuführen.

Die Einführung von Screening-Programmen in Teilen der USA hat zu einer Abnahme der Rate an Chlamydien-Positiven um 60% geführt.

Zweck dieser Leitlinie ist es, eine Hilfestellung bei der Auswahl eines geeigneten Testverfahrens zu geben, Standards für die Abnahme, Verarbeitung und Analyse der Proben zu benennen sowie für die Testinterpretation, Beratung und Behandlung der Patienten.

A. Testmethoden (allgemeine Testbeschreibung):

Frage: Welche Testverfahren für den Nachweis von Chlamydien gibt es?

I. Laborbasierte Tests

Zellkultur:

Bei der Zellkultur wird die Probe auf empfängliche Zellen übertragen, die Kulturdauer beträgt 48-72 Stunden. Die Testgenauigkeit zeigt erhebliche Schwankungen in unterschiedlichen Labors und hängt u. a. auch von den verwendeten Kulturmethoden ab. Die sehr hohe Spezifität prädestiniert die Kulturmethoden als Methode der ersten Wahl zum Erreger-Nachweis bei juristischen Verfahren. Die relativ geringe Sensitivität, lange Bearbeitungszeit, mangelnde Standardisierung, strenge Transportvorgaben, hohe Kosten und technische Komplexität der Methode sind die wesentlichen Nachteile.

Serologische Tests:

Da Chlamydien-Infektionen über lange Zeitintervalle nachweisbare Antikörper hinterlassen, die nicht eindeutig von Antikörpern einer akuten Infektion differenzierbar sind, eignen sich serologische Verfahren nicht für ein Screening.

Amplifikationstests (Nucleic Acid Amplification Tests, "NAATs"):

NAATs zeigen gegenüber anderen nichtkulturellen Verfahren eine deutlich höhere Sensitivität bei hoher Spezifität.

Die Mehrzahl kommerzieller NAATs wurde von der FDA zugelassen für den Chlamydia trachomatis - Nachweis aus endozervikalen Abstrichen, urethralen Abstrichen und Urin, andere Proben (z. B. Vaginalabstriche) zeigen zwar befriedigende Testgenauigkeit, hierfür sind NAATs jedoch nicht zugelassen. Nicht empfohlen wird die Durchführung von NAATs an oropharyngealen und rektalen Proben. Ein Vorteil von NAATs ist die Anwendbarkeit im Urin wegen der Einfachheit der Probenabnahme.

Nachteilig ist, dass die Proben Faktoren enthalten können, die die Amplifikation hemmen, was zu falsch negativen Resultaten führen kann. Kreuzreaktionen mit anderen Bakterien sind nicht bekannt.

Nukleinsäure - Hybridisierungstests : (Hybrid Capture II, Gen Probe PACE)

Zwei Versionen dieser Tests sind nicht in der Lage zwischen Chlamydien und Gonokokken zu unterscheiden und müssen daher durch einen Bestätigungstest ergänzt werden. Ein weiterer Test hybridisiert spezifische RNA und ist in der Lage, spezifisch Chlamydien zu erkennen. Die technischen Voraussetzungen und Qualifikationen sind denen für Enzymimmunoassays vergleichbar. Ein Vorteil des Hybridisierungstests ist die Möglichkeit, Proben ungekühlt für bis zu 7 Tage zu lagern.

EIA (Enzym-Immuno-Assay):

Die Proben können ungekühlt gelagert werden (unterschiedliche Lagerungsdauer je nach Produkt). Nachteilig sind falsch positive Proben durch Kreuzreaktionen mit anderen Mikroorganismen, daher wurden spezielle Verifikationsmethoden für positive Tests entwickelt.

DFA Tests (Direkter Fluoreszenz-Antikörper-Test):

Die Proben werden speziell fixiert und getrocknet (Lagerung bis zu 7 Tagen). Die Färbung erfolgt mit fluoreszierenden Antikörpern. Die Diagnostik erfolgt durch Fluoreszenzmikroskopie, erfordert spezielle Kenntnisse, ist zeitaufwändig und nur für begrenzte Probenanzahlen geeignet.

II. Point of care-Tests („Schnelltests“):

Diese Tests können innerhalb von 30 Minuten durchgeführt werden und erfordern keine Laborausstattung. Diese sogenannten Schnelltests haben den Vorteil, dass sie bereits während des Patientenkontakts das Ergebnis liefern und der Patient ggf. sofort behandelt werden kann. Diese Tests sind weniger sensitiv und teurer als laborbasierte EIAs, die eine längere Zeitdauer erfordern. Sie haben die gleichen Kreuzreaktionen mit anderen Mikroorganismen wie die laborbasierten Tests (falsch positive). Die Verwendung dieser Tests wird für die Routineversorgung nicht empfohlen, da Sensitivität und Spezifität insgesamt geringer sind als bei laborbasierten Tests bei gleichzeitig höheren Kosten. Zudem ist eine Qualitätskontrolle nur bedingt möglich.

B. Welche Testverfahren eignen sich für eine Screeninguntersuchung bei Frauen und Männern?

I. Testverfahren bei Verwendung in einem Screening-Programm

Es liegen zahlreiche Studien zur Verwendung von Testverfahren im Screening vor. NAATs werden konstant sensitiver als Nicht-NAATs bewertet. Allerdings sind die publizierten Schätzungen der Testeigenschaften unsicher, da es wahrscheinlich („probable“) ist, dass sich bei der Studiendurchführung an etlichen Stellen Bias in die Studien eingeschlichen hat und die Schätzungen verzerrt haben.

Mögliche Quellen für Verfälschungen der Ergebnisse könnten sein:

- Nicht ausreichend spezifische und sensitive Referenztests.
- Misklassifikation der Studienteilnehmer.
- Referenztests eignen sich für den Infektionsnachweis an einem bestimmten anatomischen Ort eher als an einem anderen (z. B. Harnblase, versus Endozervix).
- Studien wurden an Kollektiven aus STD-Ambulanzen (Ambulanzen für Geschlechtskrankheiten) durchgeführt, die u. U. nicht repräsentativ sind.

Zudem liegen nur eine begrenzte Anzahl an 'head to head'-Vergleichen vor (Studien, bei denen die beiden zu vergleichenden Tests an einem identischen Kollektiv durchgeführt wurden). Verfälschungen treten auch auf, wenn der evaluierte Test sensitiver ist als der Referenztest, was bei vielen Studien mit Verwendung der Kultur als Goldstandard der Fall ist. Das Verfahren der „diskrepanten Analyse“ mit Verwendung von mehreren Referenztests birgt wiederum Fehlermöglichkeiten, da die Referenztests in Abhängigkeit vom primären Testresultat eingesetzt werden (die Problematik der diskrepanten Analyse wurde in der Literatur breit diskutiert).

Die folgende Zusammenfassung zu Studienergebnissen bezieht sich auf Evaluationsstudien ohne diskrepante Analyse und auf Expertenbefragungen.

II. Chlamydia trachomatis-Screeningtests für Männer und Frauen

Sensitivität

Die Sensitivität von NAATs lag in einer Multicenter-Studie um 19,7% (LCR, 95% CI = 12,9-26,6%) bzw. 12,4% (PCR, 95% CI = 2,1-22,7%) höher als die eines nicht amplifizierenden Hybridisierungstests. Die Sensitivitäten von LCR und PCR lagen bei Verwendung von Urin etwas niedriger als bei Verwendung von Endozervikalabstrichen (83,4% versus 91,4% und 79,5 versus 84,0%). Die Sensitivität des Hybridisierungstests lag bei 71,6%, vergleichbar mit einer früheren Studie, in der der Hybridisierungstest (EIA und DFA) mit Kultur verglichen werden, NAATs (mit Auswertung der Studienergebnisse ohne Diskrepanz-Analyse) ergeben Werte zwischen 94 und 99,5%.

Der positive prädiktive Wert ist abhängig von der Prävalenz. Ein Test mit einer Sensitivität von 85% bei einer Spezifität von 99% hat bei einer Prävalenz von 2% einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 63%, derselbe Test hat bei einer Prävalenz von 10% einen PPW von 90%.

Ein Bestätigungstest für ein positives Testergebnis kommt in Betracht, wenn die Prävalenz niedrig ist (s. u.).

Spezifität, PPW

Studien zur Spezifität von 99% haben bei einer Prävalenz von 2% einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 63%, derselbe Test hat bei einer Prävalenz von 10% einen PPW von 90%.

Ein Bestätigungstest für ein positives Testergebnis kommt in Betracht, wenn die Prävalenz niedrig ist (s. u.).

C. Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, um einen Screeningtest optimal und kosteneffektiv zu nutzen?

I. Auswahl auf der Grundlage der Testcharakteristika (*Performance*)

Empfehlungen für das Screening bei Frauen

(Die folgenden Empfehlungen basieren auf der Testsensitivität und der Umsetzbarkeit bei der Probenentnahme, andere Kriterien wie Kostenaspekte und PPWs werden in anderen Textteilen behandelt).

1. Die NAATs an endozervikalen Proben bieten die höchste Testsensitivität und sollten bevorzugt dann eingesetzt werden, wenn eine gynäkologische Untersuchung akzeptiert wird. Andernfalls kann der NAAT an Urin durchgeführt werden, wobei sich hier eine etwas geringere Sensitivität ergibt. Durch die Möglichkeit

der Urintestung ergeben sich Screeningoptionen außerhalb traditioneller Settings, z. B. in Schulen, Haftanstalten etc., die besonders gefährdete Populationen betreffen.

2. Hybridisierungstest, EIA und DFA an endozervikalen Proben sind für Screeningprogramme akzeptabel, obwohl ihre Sensitivität geringer ist als die der NAATs (siehe auch unter Methoden zur Verbesserung der Testgüte und Kostenreduktion).
3. Die Chlamydia trachomatis-Kultur vom endozervikalen Abstrich ist akzeptabel für ein Screening. Die Spezifität ist hoch, die Sensitivität ist jedoch niedriger als die der NAATs und variiert wegen der technischen Komplexität und nicht standardisierter Verfahren.
4. Die Sensitivität nicht amplifizierender Verfahren an Urin- oder Vaginalproben ist nicht ausreichend, die Verwendung nicht amplifizierender Verfahren an diesen Proben ist nicht zu empfehlen. Die Datenlage zu NAATs an diesen Proben ist nicht ausreichend.

Screeningtests bei Männern

1. NAATs an Urinproben sind die bevorzugten Tests.
2. Nicht amplifizierende Methoden an Urin sind nicht zu empfehlen.
3. Nicht amplifizierende Verfahren oder die Kultur an urethralen Abstrichen sind akzeptabel, die Akzeptanz ist wegen der unangenehmen Prozedur der Probenentnahme jedoch gering.

II. Zusätzliche Aspekte bei der Auswahl eines Screeningtests

Bei der Testauswahl für ein Screening spielen neben Testgüte und Bedingungen der Probenabnahme folgende Kriterien eine Rolle:

- Relativ hohe Kosten für NAATs
- Notwendige Laborausüstung bei Einführung von NAATs
- Nachtestung positiver Proben
- Wahrscheinlichkeit, dass sich eine im Screening positiv getestete Person zwecks Behandlung/Kontrolle wieder vorstellt
- Möglichkeit der Testung auf andere Mikroorganismen aus der gleichen Probe
- Transport- und Lagerungsbedingungen.

1. Notwendigkeit für eine Nachtestung positiver Proben zur Bestätigung der Diagnose

Alle Testverfahren einschließlich der Kultur können zu falsch positiven Resultaten führen. Falsch positive Befunde können für die Betroffenen negative soziale und psychologische Folgen haben. Bei Personen ohne Risikofaktoren aus Populationen mit niedriger Prävalenz kann daher ein Konfirmationstest angezeigt sein (Die Verwendung eines NAATs bei Positivität in einem nicht amplifizierenden Test ist effektiv und ökonomisch). Bei Verwendung von Konfirmationstests ist zu beachten, dass diese an Proben angewandt werden, die für den jeweiligen Test zugelassen sind.

2. Schnelltests

Die nicht laborgestützten Schnelltests sind wegen ihrer niedrigen Sensitivität und der vergleichsweise hohen Kosten nur dann empfehlenswert, wenn zu erwarten ist, dass die Testperson sich nicht zeitnah wieder vorstellen wird und eine Behandlung nicht oder nur verzögert möglich ist.

Methoden zur Verbesserung der Testgüte und Verringerung von Kosten

1. Selektives Screening von Hochrisikopatienten

Eine Erhöhung der Prävalenz der Chlamydien-Infektion unter den getesteten Personen durch gezielte Testung von Personen mit erhöhtem Risiko senkt die Kosten, um Personen mit Infektion zu entdecken. Es existieren entsprechende Screening-Algorithmen von CDC, die auch von der US Preventive Services Task Force aufgegriffen wurden.

2. Grauzonentestung

Testergebnisse, die in die positive bzw. negative „Grauzone“ fallen, d. h. nahe des cut off-Wertes liegen, bergen das Risiko von falsch negativen bzw. falsch positiven Resultaten. Daher bietet es sich an, Testergebnisse in dieser Zone durch ein Verfahren mit höherer Testgüte erneut zu untersuchen, um kostensparend eine höhere Zuverlässigkeit zu erzielen. Die Methode der Grauzonentestung mit NAATs nach Verwendung von nicht amplifizierenden Tests ist in zahlreichen Studien untersucht worden, allerdings ohne Verwendung von unabhängigen Referenzstandards. Daneben werden noch weitere Betrachtungen angestellt, die die theoretischen Vorteile der Grauzonenbegrenzung limitieren. Aus diesen Gründen erfordert die Methode des Grauzonentestens weitere Evaluation, bevor sie für die Routine empfohlen werden kann.

3. Pooling

Um die hohen Kosten der hochsensitiven NAATs zu senken, wird die Methode des „Poolings“ von Proben diskutiert. Dabei werden die Proben von mehreren Probanden (Urin oder Endozervikalabstriche) in einem Pool gemischt und dann mit LCR oder PCR getestet.

Wenn der Pool negativ ist, wird für alle Probanden des Pools ein negatives Testergebnis berichtet. Ist der Pool positiv, wird jeweils eine zweite Probenfraktion aller Probanden mittels je einer LCR bzw. PCR individuell nachgetestet. Mit sinkender Prävalenz ergeben sich zunehmende, erhebliche Kosteneinsparungen mit dieser Methode.

Als Ansatz wird Pooling von den Autoren befürwortet, aber die empirische Datenlage ist unzureichend für eine Aussage, ob dieser „theoretische Ansatz“ auch in der Umsetzung funktioniert oder ob die anderen ‚theoretischen‘ Bedenken, dass durch das Pooling die Sensivität bzw. die Spezifität der NAAT-Analyse sowohl erhöht als auch erniedrigt werden könnte, zum Tragen kommen.

Empirische Studien mit Pooling und Analyse von PCR und LCR zu diesem Thema sind bisher begrenzt und in der Regel ohne unabhängigen Goldstandard durchgeführt. Es wird berichtet von Studien, in denen es durch das Pooling von 4-10 Proben zu einer deutlichen Kostenersparnis gekommen ist.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass dieses Verfahren kosteneffektiv zu sein scheint, wobei kein oder nur ein minimaler Sensitivitätsverlust zu erwarten ist. Die Studienlage zum Pooling mit PCR bzw. LCR ist begrenzt und die Mehrzahl der Studien wurde ohne unabhängigen Referenzstandard durchgeführt. Dennoch deuten die publizierten Daten darauf hin, dass das Poolen von 4-10 Proben (Endozervikalabstriche oder Urin) bei gleichbleibender Testgüte erhebliche Kosteneinsparungen ermöglichen kann. Die Einsparungen liegen zwischen 40 und 60%. Wegen der Kom-

plexität des Pooling-Protokolls sind die Einsparungen beim Testmaterial höher als bei den Personalkosten.

Der Bericht äußert neben den Bedenken zu den Testcharakteristika („Performance“) zusätzlich eine Reihe von Bedenken zu technischen Aspekten, die bei der Durchführung von Pooling geklärt werden müssten (wie z. B. Protokoll für ein Verfahren, wenn alle Proben aus einem positiven Pool negativ testen; Einsatz von internen Amplifikations-Kontrollen zum Auffinden von Inhibition oder Kostenerstattungsfragen).

Da Pooling eine Modifikation des von der FDA zugelassenen NAAT-Testverfahrens ist, erfordert dieses Verfahren gemäß CLIA (gesetzliche Vorgaben zur QS in Labors in USA) die Erstellung eines gesonderten Protokolls zur kontinuierlichen Qualitätskontrolle.

Die Datenlage reicht nicht aus, um eine generelle Empfehlung zum Pooling abzugeben.

4. Konfirmationstest nach positivem Screeningtest

Eine zusätzliche Testung bei einer Person mit einem positiven Testergebnis zur Verbesserung der Testspezifität kann indiziert sein, wenn

- die Prävalenz der Erkrankung und der PPW niedrig sind
- ein falsch positiver Befund erhebliche negative Folgen für den Betroffenen (sozial, psychisch, physisch) hat.

Da die Behandlung in der Regel sicher und nebenwirkungsarm ist, kann diese eingeleitet werden, während auf das Ergebnis des zweiten Tests gewartet wird. Der zweite Test kann an der gleichen Probe oder an einer erneut abgenommenen Probe durchgeführt werden. Die Gewinnung einer erneuten Probe beinhaltet zusätzlichen Aufwand. Folgende Strategien sind möglich:

- Kulturtest nach positivem, nicht amplifizierendem Verfahren. Nachteil: niedrige Sensitivität mit dem Risiko einer falsch negativen Nachtestung, besondere Anforderungen an Transport und Lagerung der Proben.
- Kompetitive Proben und blockierende Antikörper nach positivem, nicht amplifizierendem Gensondentest oder nach positivem EIA (wird von den Testherstellern häufig mitgeliefert, wird an derselben Probe durchgeführt). Nachteil: Niedrige Wahrscheinlichkeit, ein falsch positives Testergebnis zu entdecken.
- Amplifizierende Tests nach nicht amplifizierendem Test, hat wegen der hohen Sensitivität hohes Potential als Konfirmationstest, aber begrenzte Studienlage zur Verwendung von NAATs in diesem Zusammenhang.

Die Resultate beider Tests sollten vom Labor angegeben werden, zusätzlich eine Gesamtinterpretation. Der behandelnde Therapeut muss über die Grenzen der Testmethoden informiert sein, insbesondere muss die Bedeutung eines falsch negativen Konfirmationstest bei positivem Screeningtest abgeschätzt werden. Da schwere Nebenwirkungen der therapeutischen Verfahren für Chlamydia trachomatis nicht zu erwarten sind, kann die Empfehlung einer Therapie auch bei negativem Konfirmationstest sinnvoll sein.

D. Abstrichentnahme, Transport und Lagerung der Proben

Auch die Tests mit der höchsten Testgüte erfordern korrekte Prozeduren. Transport- und Lagerungshinweise für die einzelnen Testverfahren werden tabellarisch gegeben.

Die Präsenz endozervikaler Zellen in endozervikalen Abstrichen ist in der Mehrzahl der Studien mit einer erhöhten Testsensitivität verbunden (sowohl bei NAATs als auch bei anderen Testverfahren).

Es werden spezielle Empfehlungen Angaben für Abstrichinstrumente, Abstrichlokalisierung und Lagerung bei Verwendung der Kulturverfahren gegeben.

E. Voraussetzungen im Labor für NAATs

Die Anfälligkeit von NAATs hinsichtlich Kreuzreaktionen mit anderen Erregern bzw. hinsichtlich amplifikationshemmender Substanzen (Inhibitoren, die in den Proben vorhanden sein können) erfordern gegenüber nicht amplifizierenden Verfahren erhöhte Qualitätsanforderungen im Labor. In klinischen Studien zeigten sich Variationen hinsichtlich Konsistenz und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse in unterschiedlichen Labors.

Standardprotokolle im Labor sollten Bezug nehmen auf

- Abgegrenzte Arbeitsbereiche zur Vermeidung von Kontaminationen
- Probenbehandlung zur Vermeidung von Kontaminationen
- Positive und negative Kontrollen
- Identifikation von Inhibitoren
- Warnsysteme bei Testserien mit auffällig vielen positiven/negativen Resultaten
- Ausbildung des Laborpersonals
- Bei Testmodifikationen im Labor müssen Studien zur Testgüte im Labor durchgeführt werden
- Tests zur Qualifikation des Laborpersonals.

F. Kontrolltest nach Behandlung, Behandlungsversager, Antibiotikaresistenz

Ein Kontrolltest nach Behandlung wird nicht generell empfohlen, Ausnahme ist die Behandlung in der Schwangerschaft. Nichtkulturelle Tests können falsch positiv sein, wenn nach der antibiotischen Therapie nicht mindestens 3 Wochen vergangen sind, dies gilt insbesondere für NAATs.

Behandlungsversagen liegt vor, wenn nach korrekt beendeter Therapie ohne neuen Sexualkontakt mit einem möglicherweise infizierten Partner ein persistierend positives Testergebnis vorliegt. Es gibt nur begrenzte Daten zur Frage der Antibiotikaresistenz bei Chlamydia trachomatis. Behandlungsversager sollten an die CDC gemeldet werden.

Fazit der Bewertung:

Die Stärke des narrativen Reviews liegt in der umfassenden Darstellung der vorhandenen Tests für das Chlamydien-Screening und der diversen Aspekte bzgl. der Operationalisierung, die beim Einsatz als Screeningmethode berücksichtigt werden sollten.

Die Empfehlung für oder gegen ein bestimmtes, diagnostisches Screeningverfahren kann aus dem Text nicht abgeleitet werden.

Hinzu kommt, dass die einzelnen Aussagen nicht mit Studiendaten belegt werden und keine systematische Methodik verwendet wurde. Es ist nicht klar, inwieweit die

Aussagen wirklich dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen oder Expertenmeinungen widerspiegeln.

8.2.5. CDC, 1993 (2001)

Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections, 1993.

(letzte Überprüfung des Dokuments durch die CDC: 2/2001)

Dokumenttyp: Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese

Bezugsrahmen/Zielsetzung:

Kontinuierliche Aktualisierung der von der CDC 1985 publizierten Leitlinie zur Prävention und Kontrolle von Chlamydien-Infektionen. Die aktualisierten Empfehlungen werden als Vorschlag für eine nationale Strategie zur Senkung der Morbidität durch Chlamydien-Infektionen vorgelegt. Dieses Ziel soll durch Früherkennung und – Behandlung und durch die Verhinderung der Übertragung auf nicht infizierte Personen erreicht werden.

Das Chlamydien-Präventionsprogramm wird als multiprofessionelle Aufgabe (Gesundheitserziehung, Screening und Partnerbezug) dargestellt, die die Zusammenarbeit verschiedener Akteure im öffentlichen Gesundheitswesen und in der ärztlichen Praxis unter der Koordination von Gesundheitseinrichtungen erfordert.

Methode:

Die Recherchestrategie wird nicht angegeben. Die 159 angegebenen Quellen umfassen Literatur von 1978 bis 1992. Die letzte Überprüfung des Textes erfolgte nach Angabe der CDC am 05.02.2001 (bei dieser Überprüfung wurde jedoch keine neue Literatur eingefügt). Ein/Ausschlusskriterien zu Quellen werden nicht angegeben. Die Erstellung des Textes erfolgte durch die CDC unter Mitarbeit von nicht näher bezeichneten Experten und Klinikern, die Teilnehmer eines Chlamydien-Workshops im Jahre 1991 in Atlanta waren. Darüber hinaus wurden Kommentare aus den Bereichen Public Health, Medizin und Laborärzten berücksichtigt. Die methodische Qualität der Quellen wird nicht erörtert, Ergebnisse der Studien werden zusammenfassend narrativ dargestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten

In der folgenden Zusammenfassung werden die Textteile zu den Labortestverfahren nicht berücksichtigt, da zu diesem Thema von der CDC ein detaillierter neuerer Bericht vorliegt, der oben dargestellt wurde.

Einleitung/Epidemiologie

In den USA treten jährlich mehr als 4 Millionen Chlamydien-Infektionen auf. Die große Gruppe asymptomatischer und infizierter Personen führt zur Übertragung innerhalb der Gesellschaft. Indirekte und direkte Kosten der Infektion werden auf über 2.4 Milliarden Dollar jährlich geschätzt.

Die publizierten Studien weisen darauf hin, dass in USA das Alter der stärkste Risikofaktor bei sexuell aktiven Frauen ist. Bei heranwachsenden sexuell aktiven Frauen ist die Prävalenz am höchsten (über 10%). Weitere Risikofaktoren sind: Innenstadtbereiche als Wohnort, niedriger sozioökonomischer Status, schwarze Hautfarbe. Wenige Screeningergebnisse liegen für Männer vor, berichtet werden Prävalenzen von über 5% bei asymptomatischen jungen Männern.

Folgeerkrankungen bei nicht schwangeren Frauen

Die Exposition erfolgt durch Sexualverkehr. Nicht behandelte Infektionen persistieren häufig über mehrere Monate. Während dieser Zeit können sich Komplikationen entwickeln, und es erfolgt die Transmission auf Sexualpartner.

Tabellarische Zusammenfassung der angegebenen Raten für Folgeerkrankungen:

Folgeerkrankung	Frauen, nicht schwanger	Schwangere	Neugeborene	Männer
Salpingitis , PID, (auch symptomlos od. unspezif. Symptome)	8-50% (Folge auch Hospitalisierung und chirurg. Intervention)			
Tubare Sterilität	17% der PID-Fälle			
Chronische Unterbauchschmerzen	17% der PID-Fälle			
Extrauterin gravidität	10% der PID-Fälle			
Postpartale PID		19-34%		
Post abortum-PID		10-28%		
Konjunktivitis (trotz Prophylaxe)			15-25%	
Pneumonie			3-16%	
Urethritis				30-40% aller Urethritisfälle
Epididymitis				50% aller Epididymitisfälle

Präventionsstrategien

Die Prävention der genannten Folgeerkrankungen erfordert sowohl primärpräventive als auch sekundärpräventive Maßnahmen.

Primärprävention:

Verhaltensänderungen im Sinne von:

- Verzögerung des ersten Sexualverkehrs in höhere Altersstufen
- Reduktion der Anzahl der Sexualpartner
- Partner-Selektion

- Kondome
(Alle genannten Strategien sind allgemeine primärpräventive Maßnahmen zur STD-Prävention).
- Identifikation und Behandlung Infizierter als primärpräventive Maßnahme zur Transmissionsverhinderung auf Sexualpartner/Neugeborene.

Sekundärprävention:

2. Ziel: Verhinderung von Komplikationen infizierter Personen.
Screening und Behandlung, Partneruntersuchung und –behandlung, frühe Untersuchung und Behandlung symptomatischer Frauen und Männer.

Screening-Kriterien für nicht schwangere Frauen:

- Sexuell aktiv, unter 20
- 20-24 Jahre mit einem der folgenden Kriterien:
 - kein Kondomgebrauch oder
 - neuer Sexualpartner während der letzten 3 Monate oder mehrere Partner
- über 24 Jahre und
 - kein Kondomgebrauch und neuer Partner oder
 - mehrere Partner
- alle Frauen mit Symptomatik (mucopurulenter Fluor).

Testfrequenz:

Die genannten Kriterien sollten regelmäßig geprüft werden. Die Rate an Wiederholungsinfektionen beträgt 39%. Daher werden folgende Empfehlungen zum Testintervall gegeben:

Frauen unter 20 sollten bei jeder gynäkologischen Untersuchung getestet werden, wenn seit der letzten Testung kein monogames Sexualverhältnis bestanden hat. Alle anderen Frauen mit den o. g. Kriterien sollten jährlich getestet werden.

Die Information, Untersuchung und Behandlung der Sexualpartner ist elementarer Bestandteil des Screening-Programms.

Nachteilige Folgen eines Chlamydia trachomatis-Screenings:

- Verzögerung der Behandlung während des Wartens auf Testergebnisse
- Falsch negative Testergebnisse
- Unnötige Behandlung von nicht infizierten Personen und ihrer Partner bei falsch positiven Testergebnissen.

Nachteilige Folgen falsch positiver Tests sind wegen der Fehldiagnose STD (und daraus resultierender Stigmatisierung) eher psychosozialer Art. Schwere Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie sind eher selten.

Symptomatische Patienten und ihre Partner sollten bereits während des Wartens auf das Testergebnis behandelt werden.

Bestätigungstests bei nichtkulturellen Testverfahren sind dann erforderlich, wenn die Prävalenz und das individuelle Risiko niedrig sind und ein falsch positives Ergebnis für die Betroffenen zu einer hohen psychosozialen Belastung führen würde.

In Populationen mit niedriger Prävalenz (keine genaue prozentuale Angabe) sollte bei positivem Screeningtest ein Bestätigungstest durchgeführt werden.

Partnerbehandlung:

Weibliche Partner von Männern mit Chlamydien-Infektion sollten untersucht und behandelt werden.

Männliche Partner von Frauen mit Chlamydien-Infektionen sollten zu Symptomen befragt werden, Allergien auf Antibiotika sind auszuschließen. Eine klinische Untersuchung des männlichen Partners wird empfohlen, wird aber weniger wichtig als die Behandlung eingestuft. Die Testung von asymptomatischen männlichen Partnern ist zu empfehlen, um bei positivem Ergebnis weitere Sexualpartner zu identifizieren und behandeln zu können. Allerdings sind Chlamydien-Tests bei asymptomatischen Männern nicht sensitiv.

Sexualpartner sollten behandelt werden, wenn sie während der letzten 60 Tage vor der Diagnose des asymptomatischen Indexpatienten Sexualkontakt mit diesem hatten. Diese Empfehlung ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Die Zuständigkeit/Verantwortlichkeit für die Sexualpartner von Personen mit Chlamydien-Infektionen ist häufig unklar, was zur Nichtbehandlung von Partnern führt. Daher sollte der für die infizierte Frau zuständige Arzt die Untersuchung und Behandlung des Partners anstreben und Unterstützung geben.

Therapie:

Standard

Doxycyclin 2 x 100mg , 7 Tage oder
Azithromycin 1 g Einmaldosis (bietet besondere Vorteile bei unsicherer Compliance für ein 7 Tage Regime)

Alternativen

Erythromycin
Ofloxacin

Schwangerschaft

Erythromycin , alternativ Amoxicillin

Follow up:

Behandlungsversager wurden bei Frauen in 0%-8%, bei Männern in 0%-3% berichtet. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Frauen mit einer behandelten Infektion ein erhöhtes Risiko für weitere Infektionen haben. Ob es sich bei der in einer Studie berichteten 39% Infektionsrate 24 Monate nach Chlamydien-Therapie um Reininfektionen oder Therapieversager handelt, ist nicht bekannt.

Wenngleich ein routinemäßiger Kontrolltest nach Behandlung nicht empfohlen wird, sollte eine erneute Testung bei Frauen einige Monate nach der initialen Therapie wegen des erhöhten Risikos erwogen werden.

Monitoring

Daten zur Krankheitsinzidenz/Prävalenz sollten zum Zweck der Evaluation eines Screening-Programms erhoben und ausgewertet werden.

Grundsätzlich ist die Überwachung von Chlamydien-Infektionen aus verschiedenen Gründen schwierig; einer davon ist, dass, weil die Infektionsdauer bei vielen Patienten nicht bestimmt werden kann, Prävalenz und Inzidenz schwer zu unterscheiden sind.

Infektionsfälle sollten gemeldet werden. Dabei spielen die Meldungen der Testlabors eine wichtige Rolle, um Daten zur Anzahl durchgeführter Tests und positiver Resultate erhalten zu können.

Organisation und Kooperation

Bisher bestehende Angebote zum Chlamydien-Screening in Familienplanungszentren und STD-Ambulanzen sollten ausgeweitet werden, um einen möglichst hohen Anteil junger Frauen erreichen zu können. Hierfür ist die Kooperation öffentlicher und privater Strukturen erforderlich.

Fazit der Autoren:

(siehe Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten).

Fazit der Bewertung:

Es handelt sich um eine Aktualisierung der Leitlinie der CDC aus 1985 zur Prävention und Kontrolle von Chlamydien-Infektionen als Vorschlag für eine nationale Strategie zur Senkung der Morbidität.

Die Empfehlungen stützen sich auf Literaturquellen von 1978 bis 1992. Der Text wurde durch die CDC unter Mitarbeit von Experten und Klinikern (Teilnehmer eines Chlamydien-Workshops 1991 in Atlanta) erstellt.

Angaben zu Recherchestrategie, Ein/Ausschlusskriterien der Quellen sowie deren methodischer Qualität fehlen.

Die beschriebenen Folgeerkrankungen der Chlamydien-Infektion, Risikofaktoren und Zielgruppen, zur Verfügung stehenden Antibiotika und ihre Effektivität entsprechen zwar im Wesentlichen der deutschen Versorgungssituation. In Anbetracht der Darstellung des Chlamydien-Präventionsprogramms als multiprofessionelle Aufgabe, die die Zusammenarbeit verschiedener Akteure im öffentlichen Gesundheitswesen und in der ärztlichen Praxis unter der Koordination von Gesundheitseinrichtungen erfordert, weicht dieses Szenario jedoch von den derzeitigen Versorgungsstrukturen in Deutschland ab. Insofern ist die Übertragbarkeit auf das deutsche System eingeschränkt.

Die Bedeutung der Arbeit für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA besteht in der Konzeption und Organisation der Screening-Strategie insbesondere im Hinblick auf die Partnerdiagnostik und –behandlung sowie die Kontrolluntersuchungen. Auch die negativen Auswirkungen eines Screening werden ausreichend abgehandelt. Eine Kostenanalyse sowie Aussagen zur Kosteneffektivität hingegen fehlen.

Insgesamt entspricht die Methodik nicht den Regeln heutiger HTA-Berichtserstellung.

Ergänzung aus der Leitlinie der CDC:

Workowski K, Levine W., 2002 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recommendations and reports. May 3, 2002.(51(RR06);1-80)

Aussagen zu Chlamydia trachomatis, die innerhalb der 2002 veröffentlichten Leitlinien der CDC zur Behandlung von Geschlechtskrankheiten gefunden wurden und in den beiden oben zusammengefassten CDC-Publikationen nicht erwähnt werden oder in ihren Aussagen abweichen, sollen hier kurz ergänzend dargestellt werden. Thema dieser Leitlinie ist die Therapie von sexuell übertragbaren Krankheiten allgemein und wendet sich an Ärzte und Gesundheitsdienstleister, die mit diesen Erkrankungen befasst sind. Es handelt sich um eine evidenzbasierte Aktualisierung der Leitlinie von 1998. Die Literatur umfasst Publikationen von 1989 bis 2002. Die aktualisierten Empfehlungen wurden auf Basis einer systematischen Evidenzbewertung erstellt. Die Methodenkritik der verwendeten Studien erfolgt narrativ und zusammenfassend im Text. Die Recherchestrategie wird nicht angegeben. Eine tabellarische Darstellung der Bewertung der verwendeten Literatur findet sich nicht.

Therapie:

Um die Compliance zur Behandlung Chlamydien-Infizierter zu erhöhen, sollte die Medikation direkt am Ort der Testung vorgehalten werden, die Einnahme der ersten Dosis sollte bereits dort erfolgen. Um die weitere Transmission zu minimieren, sollte während der Behandlung von Sexualverkehr abgeraten werden. Nach Abschluss der Behandlung sollten sexuelle Kontakte erst wieder aufgenommen werden, wenn alle Partner behandelt sind.

Kontrolltest:

Ein Kontrolltest nach Behandlung ist nicht generell zu empfehlen, er sollte aber bei Erythromycinbehandlung (geringere Effektivität) erwogen werden. Der Test sollte frühestens 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung erfolgen (sonst falsch positive Ergebnisse zu erwarten).

Bei Schwangeren ist ein Kontrolltest immer zu empfehlen, weil die beiden Standard Regime für Schwangere (Amoxicillin oder Erythromycin) nicht die gleiche Effektivität besitzen wie die anderen genannten Therapien. Zudem ist die Compliance bei Erythromycin wegen häufiger gastrointestinaler Nebenwirkungen geringer.

Erneutes Screening

Wegen des erhöhten Risikos für Wiederholungsinfektionen sollen Frauen nach einer Chlamydien-Infektion innerhalb von 12 Monaten (unabhängig von einer erfolgten Partnerbehandlung) erneut gescreent werden.

Chlamydien-Screening bei Schwangeren

Schwangere unter 25 und solche mit erhöhtem Risiko (neuer Sexualpartner oder mehrere Partner) sollten bei der ersten Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung und erneut im dritten Trimenon getestet werden, um postpartale maternale Komplikationen und Neugeboreneninfektionen zu verhindern.

Ob durch das Screening im ersten Trimester Komplikationen während der Schwangerschaft verhindert werden können, ist nicht belegt. Wird nur im ersten Trimenon

getestet, können präpartal auftretende Infektionen, die zu Neugeborenenenerkrankungen und maternalen postpartalen Komplikationen führen, nicht verhindert werden.

8.2.6. Health Council Netherlands, 2004

Health Council for the Netherlands, 2004. Screening for Chlamydia. (engl. Summary, nicht im Volltext bewertet)

Dokumenttyp: Das Dokument lag zum Zeitpunkt der Bearbeitung lediglich als niederländischer Bericht mit englischer Zusammenfassung vor, die keine Darstellung der Methode enthält. Der Dokumenttyp ist daher nicht eindeutig zuordenbar. Der Bericht wurde als „advisory report“ für das Gesundheitsministerium erstellt. Das niederländische Health Council ist Mitglied der INAHTA (International Network of Health Technology Assessment Agencies)

Bezugsrahmen/Zielsetzung:

Die folgenden Fragen sollen für das niederländische Gesundheitsministerium beantwortet werden:

- Wie ist der derzeitige Wissensstand zu Chlamydien-Infektionen bei Männern und Frauen?
- Ist es sinnvoll, ein generelles Screening auf Chlamydien-Infektionen einzuführen?
- Ist es richtig, ein Screening im Zusammenhang mit Schwangerschaftsabbrüchen einzuführen, da die Kombination von Chlamydien-Infektion und Schwangerschaftsabbruch zu Komplikationen führt?

Methode:

Kann nicht dargestellt werden, da im vorliegenden Summary nicht beschrieben.

Zusammenfassung der Ergebnisse nach Themengebieten (anhand der englischen Zusammenfassung)

Anzahl der Infektionen

Die Chlamydien-Infektion ist die häufigste bakterielle sexuell übertragbare Krankheit. Die jährliche Anzahl an Infektionen in den Niederlanden wird auf 60.000 geschätzt, davon 35.000 bei Frauen und 25.000 bei Männern. Die Zahl der Infektionen steigt an. Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt, bei unter 25-jährigen Männern und Frauen ist eine Prävalenz von etwa 3% anzunehmen, wobei davon auszugehen ist, dass diese in Großstädten höher ist als in ländlichen Gebieten. Daten aus Amsterdam zeigen eine jährliche Inzidenz von 3 bis 5% bei 15- bis 40-Jährigen, 6 5% der Infektionen bei Frauen treten bei unter 24-Jährigen auf. Die Mehrzahl der Infektionen ist asymptomatisch, infizierte Personen können die Infektion auf ihre Sexualpartner übertragen.

Auswirkungen

Unbekannte und unbehandelte Infektionen können zu Komplikationen führen, die sowohl den Einzelnen als auch die Gesellschaft erheblich belasten. Die schwersten Komplikationen treten bei Frauen auf (ektopische Schwangerschaft, reduzierte Fertilität und Unfruchtbarkeit). Die Komplikationen resultieren aus aufsteigenden Infektio-

nen im Genitaltrakt. Weitere Folgeerkrankungen sind PID (Pelvic Inflammatory Disease), chronische Unterbauchschmerzen und infizierte Neugeborene. Schätzungsweise 5.000-10.000 neue Fälle von PID treten infolge von Chlamydien-Infektionen jährlich auf. Davon entwickeln 20% Probleme hinsichtlich der Fertilität. 40-50% aller ektopischen Schwangerschaften werden durch Chlamydien-Infektionen verursacht (200-400 Fälle pro Jahr).

Effektivität eines Screenings

Ein nationales Screening-Programm kann erwogen werden, einige Voraussetzungen für ein effektives Screening sind gegeben. Infektionen können wirksam mit einer Einmaldosis Azithromycin oder einer 7-tägigen Doxycyclintherapie behandelt werden. Diese Regime sind in 95% effektiv. Zuverlässige diagnostische Tests sind erhältlich, einschließlich NAATs für Urinproben. Doppeltests ergeben eine Detektionsrate von 90-95%. Die Verwendung von gepoolten Proben führt zu einem niedrigen Prozentsatz falsch positiver Resultate (weniger als 1%), teilweise aufgrund von doppelter Testung.

Dennoch ist wenig bekannt über die Effektivität von Screenings hinsichtlich der Reduktion von Folgeerkrankungen. Zwei Studien haben jedoch eine 50-56%ige Reduktion von PID bei gescreenten gegenüber nicht gescreenten Frauen gezeigt.

Es fehlen Daten zu der Frage, welche Art von Screening-Programm am effektivsten ist. Ein Screening kann entweder opportunistisch oder systematisch (mit schriftlicher Einladung an alle vom Alter/Geschlecht in Frage kommenden Personen) erfolgen. Beide Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Einige Aspekte sind dazu bisher zu wenig verstanden, um in geeigneter Form evaluiert zu werden.

Zum Beispiel herrscht Unsicherheit bei der Frage der Teilnahmeraten bei schriftlicher (anonymer) Einladung gegenüber Einladung durch den betreuenden Hausarzt.

Eine weitere Frage, die derzeit nicht beantwortet werden kann, ist die des geeigneten Screeningintervalls. Wiederholtes Screening ist erforderlich, da immer die Möglichkeit einer erneuten Infektion besteht.

Es gibt offene Fragen hinsichtlich der Kapazitäten des primären Gesundheitssektors. Allgemeinärzte sind in bei beiden o. g. Screeningoptionen beteiligt.

Experimentelle Studien können dazu beitragen, die genannten Bereiche, bei denen derzeit Unsicherheit besteht, zu reduzieren. Die derzeit laufende Studie der niederländischen Stiftung für STD-Kontrolle zu systematischem Screening wird genauere Daten zur Prävalenz liefern. Zusätzlich werden weitere Studien zum opportunistischen Screening benötigt.

Kosten-Effektivität

Es gibt verschiedene Modelle für die Kosten-Nutzen-Analyse von Chlamydien-Screening. Der wichtigste Unterschied besteht in der Zeitspanne der Evaluation des Screeningmodells: kurz (statisches Modell) oder mittellang (dynamisches Modell). Immer ist die Kosteneffektivität abhängig von der Prävalenz. Es ist jedoch zu wenig über die Prävalenz in unterschiedlichen Regionen bekannt, um Schlüsse zur Kosteneffektivität ziehen zu können. Die Prävalenz kann zwischen Städten und ländlichen Regionen variieren.

Schlussfolgerung zum Screening bei Schwangerschaftsabbrüchen

Die Kombination von Chlamydien und Schwangerschaftsabbruch beinhaltet ein zusätzliches Komplikationsrisiko. Frauen vor Schwangerschaftsabbrüchen werden als prophylaktische Maßnahme antibiotisch behandelt.

Diese Therapie richtet sich gegen ein breites Spektrum an Erregern, nicht speziell gegen Chlamydien.

Das Komitee empfiehlt, dass weiterhin alle Frauen vor Schwangerschaftsabbrüchen antibiotisch behandelt werden. Zusätzlich sollte ein Test auf Chlamydia erfolgen. Diese Maßnahme ist erforderlich, um die Partnerbehandlung durchführen zu können und um die Prävalenz der Chlamydien-Infektion in dieser Gruppe festzustellen. Die bisher vorliegenden Daten weisen auf eine hohe Inzidenz in dieser Gruppe hin.

Schlussfolgerungen zu einem nationalen Screening

Die Daten lassen derzeit noch keine Empfehlung für ein nationales Screening aller Frauen und Männer einer bestimmten Altersgruppe zu. Um Wissenslücken zu schließen, müssen Kosten-Nutzen-Studien in den Niederlanden durchgeführt werden. Mehr Details sind erforderlich zur Prävalenz in verschiedenen Regionen und zu den Möglichkeiten eines effektiven Screenings durch niederländische kommunale Gesundheitsdienste und Allgemeinarztpraxen.

Aufgrund der relevanten negativen Folgen von unerkannten Chlamydien-Infektionen und der wachsenden Inzidenz dieser Infektion in der Bevölkerung sollte zeitnah die optimale Screeningmethode identifiziert werden. Studien hierzu sollten so bald wie möglich begonnen werden.

Das Komitee hält eine aktivere Präventionsstrategie für dringlich, da derzeit weitere Forschungsarbeit erforderlich ist, bevor über ein nationales Screening-Programm entschieden werden kann. In der Zwischenzeit sollten die betreuenden Ärzte erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber milden und subklinischen Symptomen zeigen. Mehr regionale Screening-Programme sollten begonnen und evaluiert werden. Zusätzlich können Hochrisikogruppen durch Schulen, Allgemeinärzte und Medienkampagnen informiert werden.

Das selektive Screening von Patienten, die in STD-Ambulanzen behandelt werden, sollte fortgeführt werden. Das Screening ist zu empfehlen vor Schwangerschaftsabbrüchen und bei Patienten mit Fertilitätsproblemen.

Fazit der Bewertung:

Eine inhaltliche Bewertung des Berichtes kann nicht erfolgen, da das Dokument zum Zeitpunkt der Bearbeitung lediglich als niederländischer Bericht mit englischer Zusammenfassung vorlag. Die englische Zusammenfassung enthält keine Darstellung der Methode. Der Dokumenttyp ist daher nicht eindeutig zuordenbar. Der Bericht wurde als „advisory report“ für das Gesundheitsministerium erstellt. Das niederländische Health Council ist Mitglied der INAHTA (International Network of Health Technology Assessment Agencies). Von einer Übersetzung des Berichtes wurde abgesehen, nachdem unter Rücksprache mit einer muttersprachig niederländisch sprechenden Ärztin kein über den Beratungsstand hinausgehender Informationsgewinn festgestellt wurde.

8.2.7. Gomes, Velasco et al. 2005, DAHTA

De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005

Dokumenttyp: HTA-Bericht

Bezugsrahmen/Zielsetzung:

Ziel des von der Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Auftrag gegebenen HTA-Berichtes ist es, die wissenschaftliche Evidenz für ein Screening auf Chlamydia trachomatis bei Frauen darzustellen, und der Frage nachzugehen, ob es sinnvoll ist, ein Screening für Frauen auf urogenitale Chlamydien in das GKV-System in Deutschland einzuführen.

Methode:

In die Recherche einbezogen wurden fünf HTA-Berichte und vier Leitlinien. Zudem wurden 56 Primärstudien recherchiert und ausgewertet, die sich mit den u. g. Teilaspekten des HTA-Berichtes befassen.

Soweit es um die Erfassung der epidemiologischen Situation ging, wurde der Zeitraum von 1990 bis 2004 durch die Recherche abgedeckt. Ansonsten wurde die Recherche auf den Zeitraum 2000 bis 2004 begrenzt, da davon ausgegangen wurde, dass die ältere Literatur in den existierenden HTA-Berichten bereits ausreichend gewürdigt wurde.

Der DIMDI-HTA-Bericht von 2005 befasst sich thematisch mit Teilfragen/Aspekten des Themas, wobei es darum ging, zu überprüfen, ob die modifizierten Kriterien von Wilson und Junger für ein Screening erfüllt sind.

Hierbei handelt es sich um folgende Teilaspekte:

- Relevanz der Zielkondition,
- adäquate Testverfahren,
- Effektivität eines Screenings,
- Akzeptanz eines Screenings,
- ökonomische Aspekte.

Relevanz der Zielkondition:

Die jeweilige Prävalenz von Chlamydia trachomatis ist abhängig vom angewandten Testverfahren und von der Auswahl der Patientinnen. Die verfügbare Evidenz weist auf eine Prävalenz von max. etwas über 5% in der deutschen Bevölkerung hin (in jüngeren Altersgruppen höher). Die für die USA mitgeteilten Prävalenzen liegen deutlich höher. Die höchste Prävalenz zeigte sich auch hier in den jüngeren Altersgruppen.

Das jugendliche Alter gilt als stärkster Risikofaktor und belastbarster Prädiktor für das Auftreten einer urogenitalen Chlamydia trachomatis Infektion.

Jedoch sei keine der bisher in Deutschland untersuchten Kohorten als repräsentative Stichprobe anzusehen.

Longitudinalstudien aus Schweden und Großbritannien zeigten einen Rückgang der Infektionen in den 80-er Jahren, jedoch in den 90-er Jahren wieder einen Anstieg.

Evidenzbasierte Beurteilungskriterien für den Verlauf der unbehandelten Infektion finden sich nicht.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Quote der Re-Infektionen nach antibiotischer Behandlung mit 15% angegeben. In einer prospektiven Kohortenstudie dagegen fanden sich bei Kontrolluntersuchung der antibiotisch Behandelten nach einem Jahr keine Reinfektionen bei allerdings hoher lost to follow up Rate von 40%.

Die Relevanz der Infektion lässt sich somit für Deutschland nicht anhand einer sicheren Datenlage beurteilen. Dies bezieht sich auch auf Folgeerkrankungen bei Männern und Frauen. Eine besondere Schwierigkeit liegt in der Unbestimmtheit der PID-Diagnose.

Die Rate an chlamydieninduzierten Infertilitäten kann für Deutschland nur grob geschätzt werden. Der Erregernachweis allein stellt noch keinen Beweis für einen entsprechenden Kausalzusammenhang dar.

Testverfahren:

In der Gegenüberstellung der Testgenauigkeit der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Testverfahren greifen die Autoren auf die Metaanalyse von Watson und geben die Ergebnisse dieser Metaanalyse tabellarisch wieder.

Der HTA-Bericht führt keine Eigenbewertung der Testverfahren durch und empfiehlt dementsprechend auch kein bestimmtes Testverfahren für ein Screeningprogramm.

Hervorgehoben wird, dass die hohe Sensitivität für die Amplifikationsverfahren spräche.

Effektivität eines Screenings:

Im HTA-Bericht werden elf Studien zu diesem Aspekt ausgewertet. Allein eine randomisiert kontrolliert angelegte Studie hat die Effektivität des Chlamydien-Screenings anhand der Effekte auf die Inzidenz von PID untersucht.

In dieser Studie wurden aus insgesamt 36.547 weiblichen, 18 bis 34 jährige Versicherten einer Health Maintenance Organization (HMO) mittels eines Fragebogens anhand von Selektionskriterien, ein Hochrisikokollektiv für die Teilnahme an der randomisierten, kontrollierten Studie ausgewählt. Für jedes Kriterium wurde eine Punktezahl vergeben. Angewandte Kriterien waren Alter unter 25, Afroamerikanische Ethnie, Nulligravidität, Durchführung von Vaginalduschen im letzten Jahr, zwei oder mehr Sexualpartner im letzten Jahr. Diese Punkte wurden zu einem Score zusammengeführt, wobei unverheiratete Frauen mit eine Score über drei Punkte für die Studie ausgewählt wurden. Diese ausgewählten Frauen wurden zufällig der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet, wobei in der Publikation eine genauere Beschreibung der Randomisation fehlt.

Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppen wurden zum Teil mehrfach zum Chlamydientest eingeladen. Die Untersuchung erfolgte in der Klinik und umfasste zwei Abstriche aus dem Zervikalkanal, von denen der erste mittels EIA und der zweite mit Zellkultur auf Chlamydia trachomatis untersucht wurde. Die Frauen aus der Kontrollgruppe wurden erst wieder am Ende der Beobachtungsperiode von 12 Monaten kontaktiert.

Insgesamt füllten 57% (20.836 von 36.547) den Fragebogen aus. Von diesen wurden wiederum 17.725 ausgeschlossen, weil sie anhand der Selektionskriterien als Niedrig-Risikokollektiv erachtet wurden. 504 verweigerten die Teilnahme.

Von den verbleibenden 2.607 Frauen wurden 1.009 der Interventions- und 1.598 der Kontrollgruppe zugeordnet. 64% der Frauen der Interventionsgruppe wurden getestet, hiervon 7% positiv. Die getesteten unterschieden sich nach Angaben der Autoren nicht von den 364 nicht getesteten Frauen der Interventionsgruppe. Gründe für die Nichttestung dieser 364 Frauen werden von den Autoren jedoch nicht genannt.

Nach Ablauf der Beobachtungsperiode von 12 Monaten wurden die Teilnehmerinnen beider Studienarmen zu PID befragt und ihre Angaben mit administrativen Daten der Versicherung, der die Frauen angehören, verglichen. In Verdachtsfällen wurden auch die Krankenakten herangezogen, wobei die Untersucher die Zuordnung der Frauen für die Studiengruppen nicht kannten.

Die Lost to follow up-Rate betrug 24%.

Nach einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten betrug die Inzidenz für PID in der Interventionsgruppe 8/10.000 Frauenmonate im Vergleich zu 18/10.000 Frauenmonate in der Kontrollgruppe.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie sei dadurch erschwert, dass die Teilnehmerinnen ein stark selektiertes Kollektiv darstellten.

Akzeptanz des Screenings:

Untersuchungen, die in Großbritannien und in den USA durchgeführt worden sind, wiesen darauf hin, dass unterschiedliche Faktoren die Akzeptanz eines Screenings beeinflussten.

Nationale Untersuchungen zu diesem Themenkomplex lägen nicht vor.

Es zeichne sich ab, dass eine umfassende Information über die Bedeutung der Infektion und die Implikationen eines positiven Tests im Vorfeld erforderlich sei.

Die Gewährleistung von Vertraulichkeit und die Vermeidung einer Stigmatisierung seien von Bedeutung. Auch spiele das gewählte Testverfahren eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für ein Screening (Selbstentnahme von Vaginalproben bei Frauen und Möglichkeit der Abgabe von Urinproben bei Männern).

Kosteneffektivität:

Die Kosteneffektivität von Chlamydia trachomatis Screening-Programmen wurde in verschiedenen Studien evaluiert. Acht dieser Kosteneffektivitätsanalysen werden im HTA-Bericht von Honey wiedergegeben; dessen tabellarische Zusammenfassung wird zitiert.

Es zeichnet sich ein gesundheitsökonomischer Vorteil des Chlamydien-Screenings in diesen Studien ab, jedoch weist der Autor (Honey) auch darauf hin, dass die angewandten Modellierungen auf empirisch nicht belegten Annahmen beruhten, sodass nicht die bestverfügbare Evidenz für eine entsprechende Kosteneffektivitätsaussage vorläge.

Es wird insbesondere ausgeführt, dass die nur angenommene Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Folgeerkrankungen und das variable Ausmaß der Inanspruchnahme eines Screenings die Grenzen solcher Kalkulationsmodelle aufzeigten.

Ein Screening auf Chlamydia trachomatis sei bei der Prävalenz der Infektion in der Zielbevölkerung von über 4% kosteneffektiv, jedoch nur, wenn die Teilnahme sehr hoch sei und eine Selektion der Teilnehmerinnen stattfinde.

Schlussfolgerungen der Autoren:

- Die Prävalenz der Infektion in Deutschland variere je nach Erhebung zwischen 1 bis 5,4%. Sie könne in der jüngeren Bevölkerungsgruppe höher liegen. Die Datenlage in Deutschland sei mit Unsicherheiten behaftet. Die Infektion könne zu schwerwiegenden Folgen führen, wobei jedoch die Datenlage zur durch Chlamydia trachomatis verursachten Krankheitslast als unsicher zu bezeichnen sei.
- Die zur Verfügung stehenden Testverfahren ermöglichten eine hinreichend genaue Diagnostik. Eine effektive Therapie, die zur Radikation des Erregers führe, stehe zur Verfügung.
Jedoch sei die Eradikation des Erregers keine Garantie für die Verhinderung der langfristigen Folgen, da zum Zeitpunkt des Screenings diese bereits aufgetreten sein könnten.
- Ein Screening könne zur Senkung der Inzidenz von Folgeerkrankungen, d. h. bei Frauen von PID führen.
- Angesichts der vorliegenden Literatur sei das Alter das einzig sinnvolle Selektionskriterium für eine Screening. Die Beschränkung des Screenings auf Frauen jünger als 25, und Männer jünger als 35 könnte dazu dienen, die vorhandenen Ressourcen auf solche Personen zu konzentrieren, die das höchste Risiko hätten, an Chlamydia trachomatis-Infektionen und deren Folgen zu erkranken.
- Die Autoren vertreten die Auffassung, dass die Einschränkung des Screenings auf junge Frauen und die Vernachlässigung der Männer Gefahren in sich berge – unter anderem sei auch ein diskriminierender Effekt zu diskutieren.

- Die Akzeptanz des Screenings hänge von vielen sozialen Faktoren und von den Begleitumständen des Screenings ab. Diese Faktoren sollten bei der Implementierung eines Screenings angemessen berücksichtigt werden. Der Erfolg eines Screenings hänge auch von der aktiven Teilnehmergeinnung, der Information und Aufklärung und der Einbeziehung von Männern ab.
- Die Autoren stellen zusammenfassend fest, dass urogenitale CT Infektionen somit teilweise die Kriterien erfüllen, die bei der Einführung von Screeninginterventionen zu berücksichtigen sind. Insgesamt wird eine vorsichtig-positive Bewertung hinsichtlich der Einführung eines Screenings abgegeben.
- Allerdings schlussfolgern die Autoren aus den Daten, dass hinsichtlich der Voraussetzungen für die Einführung eines flächendeckenden Screenings von Männern und Frauen in Deutschland derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen. Insbesondere lägen keine belastbaren Daten zur Prävalenz, Inzidenz, zur Krankheitslast und zum Krankheitsverlauf vor.
- Hinsichtlich einer eventuellen Aufnahme des Chlamydien-Screenings in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien wird geschlussfolgert, dass die Aufnahme eines solchen Screenings in den Leistungskatalog der GKV ohne ein umfassendes Begleitprogramm bei der vorliegenden Evidenz nicht empfohlen werden könne.
- All diese Aspekte führen die Autoren dazu, ein Modellvorhaben zu empfehlen um Effektivität, Kosten, Machbarkeit und Akzeptanz in den zu screenenden Bevölkerungsgruppen zu evaluieren. Die Entwicklung eines spezifischen Kriterienkatalogs zur Identifizierung von Hochrisikopersonen sollte für die Weiterentwicklung des Screenings erwogen werden.

Fazit der Bewertung:

Es handelt sich um eine systematische und sorgfältig erstellte Informationssynthese, die die Jahre 2000 bis 2004 und zu Teilaspekten den Zeitraum davor abdeckt und die wissenschaftliche Datenlage zu den für ein Screening relevanten Fragestellungen referiert. Die zur Verfügung stehende Evidenz für ein Screening wird aufgearbeitet und es werden die Themenfelder aufgezeigt, für die zuverlässige Daten aus Deutschland bisher nicht vorliegen.

Die Stärke des HTA-Berichtes liegt darin, die Evidenz für die methodischen Voraussetzungen für ein Screening in Deutschland aufgearbeitet zu haben und insoweit eine nachvollziehbare Position zum Nutzen eines Screenings abgegeben zu haben.

8.3. Synopse der Stellungnahmen, HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen basierend auf dem Fragenkatalog des G-BA

Um die für den Ausschuss wesentlichen Fragestellungen vergleichend darstellen zu können, wurde eine synoptische Darstellung der Aussagen anhand des Fragenkataloges erstellt.

Zusammenfassend dargestellt werden:

1. Nelson HD, Saha S, Helfand M, 2001: Screening for Chlamydial Infection. Systematic Evidence Review Number 3. AHRQ Publication No.01 - S003.
2. L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 2003. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basées à Chlamydia trachomatis en France.
3. Centers for Disease Control and Prevention, 1993. Recommendations for the Prevention and Management of Chlamydia trachomatis Infections.
4. Centers for Disease Control and Prevention, 2002. Screening Tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infection.
5. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996: Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections
6. Stellungnahme der Digene Deutschland GmbH. 11. 08.04
7. Stellungnahme des VDGH - Verband der Diagnostika Industrie e.V. 27.08.04
8. Stellungnahme Prof. Dr. med. habil. Klaus Friese, Dr. med. Ioannis Mylonas, Ludwig Maximilians Universität München (LMU), 08. 03.05

Im Nachgang zu dieser Zusammenstellung wurde der 2005 erschienene und 2006 veröffentlichte HTA des DAHTA@DIMDI identifiziert. Die Inhalte dieser Informationssynthese sind in der folgenden Zusammenstellung nicht separat ausgeführt.

9. De Carvalho Gomes H, Velasco-Garrido M, Busse R. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen. DAHTA@DIMDI 2005

**„Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“
Synopse identifizierter HTA-Berichte und weiterer hochwertiger Informationssynthesen**

basierend auf dem Fragenkatalog des Gemeinsamen Bundesausschusses

Stand: 11.05.2005

	Nicht Schwangere	Schwangere
1. Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von genitalen Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen in Deutschland (wenn möglich stratifiziert nach Altersgruppen, z. B. in 5-Jahresschritten)?		
Nelson	1-25% (abhängig von Population)	2-31% (abhängig von Population)
ANAES	Frankreich: Prävalenz bei Frauen 2,5 bis 12,2%, bei Männern 2,4 bis 19%. Prävalenz asymptomatischer Formen unter 5%	
CDC, 1993	USA: jährlich mehr als 4 Mio. Chlamydien-Infektionen	
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Kanada: geschätzte Inzidenz 216/100.000 Personen/Jahr	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Prävalenz 2,8%, < 30 Jahre: 3,8% > 30 Jahre: 1,8% >, Inzidenz: ca. 30.000/Jahr, bei jungen Frauen 7%. Älteren 0,5% (Anm.: Alters- und risikoabhängig liegen die Prävalenzraten in der zugrunde gelegten Studie (RKI, 1997 deutlich höher)	2,8%, Inzidenz: 2,2%
LMU München	6,9% gemäß Sentineluntersuchung des RKI, 6-9%, differenziert nach Schultyp und Alter, gemäß aktueller orientierender Erhebung (Berlin). Nach Hochrechnung der Autoren Prävalenz in D bei 14-20 jährigen Frauen: 150.000	2-11%
2. Welche relevanten Folgeerkrankungen kommen mit welcher Häufigkeit vor und wie ist der ätiologische Zusammenhang zwischen diesen Folgeerkrankungen mit genitalen Chlamydien-Infektionen belegt?		
Nelson	<ul style="list-style-type: none"> • Urethritis, Zervizitis • ca. 25-50% der gemeldeten PID-Fälle in USA • Sterilität • ektope SS u. a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, niedriges Geburtsgewicht etc. • Übertragung auf Neugeborenes
ANAES	Salpingitis, chron. Unterbauchentzündungen, EUG, Sterilität (bei Männern nicht präzise zu definieren u. quantifizieren)	

	Nicht Schwangere	Schwangere
CDC, 1993	Salpingitis, PID 8-50%, Tubare Sterilität u. chron. Unterbauchschmerzen je 17% d. PID-Fälle, EUG 10% d. PID-Fälle. Persistenz nicht behandelter Infektionen, Transmission auf Sexualpartner.	Postpartale PID 19-34%, PID post abortum 10 - 28%
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	<ul style="list-style-type: none"> • Pelvic Inflammatory Disease, Zusammenhang hergestellt durch Assoziationsstudien (Fall-Kontroll-Studien) • Tubeninfertilität und ektopische Schwangerschaften (Nachweis durch serologische Studien) 	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	40% entwickeln PID, davon werden 20% infertil, 18% entwickeln chronische. Unterbauchschmerzen, 9% ektopische Schwangerschaften. PID- Patientinnen haben zusätzlich deutl. erhöhtes Risiko für Hysterektomie und Endometriose.	Neugeb- Konjunktivitis, -Pneumonie (Übertragungsrate 60-70%)
LMU München	40% Adnexitis, 20% Infertilität, 18% chronische pelvine Schmerzen, 6% extrauterin- Graviditäten	Fehlgeburten, Spontanaborte, Vorz. Blasensprung, Endometritis, Frühgeburten, geringes Geb. gewicht. Neonatale Konjunktivitis, Pneumonien. (Keine Zahlenangaben)
3. Welche Risikofaktoren prädisponieren für genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen?		
Nelson	Risikofaktoren sind populationsabhängig (16 Studien ausgewertet) <ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 25 Jahren – rel. konsistent über Populationen • mehr als ein Partner, Wechsel des Partners innerhalb der letzten drei Monate, Verkehr ohne Kondom • Rassenzugehörigkeit (Menschen mit dunkler Hautfarbe oder Angehörige einer nicht weißen Rasse) 	nur kleine Studien zu Risikofaktoren vorhanden, daraus <ul style="list-style-type: none"> • unverheiratet • Menschen mit dunkler Hautfarbe • in Historie Geschlechtskrankheit
ANAES	Sexuell Aktive unter 30 Jahren, „mehrere Partner“ (Effekt jedoch nicht durch Studien belegt)	
CDC, 1993	Sexuell aktive Frauen, bes. bei Heranwachsenden (unter 20 J.) (10%), Wohnort Innenstädte, niedriger Sozialstatus, schwarze Hautfarbe.	
CDC, 2002	Es wird Bezug genommen auf die Screening-Empfehlungen der US-Preventive Task Force 2001 und des CDC 2002 („Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002“)	
Canadian Task force	Insbesondere: Sexuell aktive Frauen unter 25 Jahren, zwei oder mehr Partner pro Jahr, niedriger sozio-ökonomischer Status; Verwendung von ‚non-barrier‘ Kontrazeption; Zwischenblutungen zwischen den Zyklen;	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Jung (unter 25), unverheiratet, Pilleneinnahme, > 1 Partner oder neuer Partner im vergangenen Jahr, anamnest. STIs	Keine Differenzierungen zu Schwangeren

	Nicht Schwangere	Schwangere															
LMU München	Weibl Geschlecht, Rasse, multiple/wechselnde Partner, schlechte sexuelle Aufklärung, keine/geringe Verwendung von Kondomen, orale Kontrazeptiva, STDs, klinische Symptome	Keine speziellen Angaben															
4. Welche Testverfahren stehen zum Nachweis einer genitalen Chlamydien-Infektion zur Verfügung und wie sind Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte) und Reproduzierbarkeit dieser Testverfahren zu bewerten?																	
Nelson	<p>Gegenstand der Untersuchung war die Bewertung der neuen amplifizierenden Testmethoden bei endozervikalen Abstrichen bzw. Urinproben (33 Studien).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Sensitivität(%)</th> <th>Spezifität(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCR/Abstrich</td> <td>82-100</td> <td>98-100</td> </tr> <tr> <td>PCR/Urin</td> <td>82-100</td> <td>98-100</td> </tr> <tr> <td>LCR/Abstrich</td> <td>81-98</td> <td>96-100</td> </tr> <tr> <td>LCR/Urin</td> <td>70-96</td> <td>99-100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bias: Diskrepante Analyse kann zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit, abhängig von den verwendeten Referenztests bzw. Referenztestkombinationen führen.</p>	Test	Sensitivität(%)	Spezifität(%)	PCR/Abstrich	82-100	98-100	PCR/Urin	82-100	98-100	LCR/Abstrich	81-98	96-100	LCR/Urin	70-96	99-100	Überlegenheit nichtkultureller Methoden gegenüber der Kultur hinsichtlich der Sensitivität und hohe Testgenauigkeit der amplifizierten Verfahren, auch bei niedrigen Prävalenzraten (4 Studien).
Test	Sensitivität(%)	Spezifität(%)															
PCR/Abstrich	82-100	98-100															
PCR/Urin	82-100	98-100															
LCR/Abstrich	81-98	96-100															
LCR/Urin	70-96	99-100															
ANAES	Amplifizierte Verfahren sind den kulturellen u. den EIAs überlegen, zufrieden stellende Genauigkeit, hohe Spezifität																
CDC, 1993	Beschreibung der zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Verfahren (EIAs, DFA, Kultur), Verweis auf NAAT's als neue Methode, keine spezielle Empfehlung für einen Test																
CDC, 2002	<p>Auflistung der diversen Verfahren und allgemeine deskriptive Bewertung der Tests ohne präzise quantitative Angaben der Testeigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> Zellkultur: hohe Spezifität, Nachteile: geringe Sensitivität, lange Bearbeitungszeit, mangelnde Standardisierung, strenge Transportvorgaben, hohe Kosten, technische Komplexität; Schwankungen der Testgenauigkeit in unterschiedlichen Labors. Serologische Tests: für Screening nicht geeignet Amplifizierte Tests (NAATs): höhere Sensitivität gegenüber anderen nichtkulturellen Verfahren. Zugelassen von FDA für endozervikale, urethrale Abstriche u. Urinproben (->Vorteil einfache Probenahme) , nicht z. B. für Vaginalabstriche. Falsch neg. Ergebnisse möglich. Nukleinsäure-Hybridisierungstests: vergleichbar EIA, Vorteil ungekühlte Probenlagerung 7 Tage. EIA: ungekühlte Lagerung. Nachteil falsch pos. Proben. DFA-Tests: Diagnostik erfordert spezielle Kenntnisse, zeitaufwändig, nur für begrenzte Probenanzahl geeignet. Point of care-Tests (sog. Schnelltests): direkt am Patienten innerhalb 30 Min. durchführbar, 																

	Nicht Schwangere	Schwangere
	<p>keine Laborausüstung erforderlich, Vorteil: Ergebnis während Anwesenheit des Pat., ggf. sofort Behandlung. Verwendung nicht empfohlen wegen geringer Sensitivität u. Spezifität, teurer als Labor-basierte Tests, nur bedingt mögliche Qualitätskontrolle.</p> <p><i>Ergebnisse aus selektierten Evaluationsstudien (ohne diskrepante Analyse):</i> Sensitivität von NAATs (Multicenter-Studie) um 19,7% (LCR, 95% CI = 12,9-26,6%) bzw. 12,4% (PCR, 95% CI = 2,1-22,7%) höher als nicht amplifizierte Hybridisierungstests. Sensitivität von LCR u. PCR bei Urinproben niedriger (83,4 bzw. 79,5%) als bei Endozervikalabstrichen (91,4 bzw. 84,0%). Sens. Hybridisierungstest 71,6%. Spezifität von NAATs 94-99,5%. PPW abhängig von Prävalenz: bei Sens. von 85% u. Spez. von 99% PPW 63% bei Prävalenz von 2%, 90% bei Prävalenz von 10%.</p>	
Canadian Task force	<p>Auflistung von Kultur, Zytologie, Serologie (Direkter Fluoreszenz-Antikörpernachweis/DFA; ELISA); PCR und DNA-Probes. Hinweis auf die Ligasekettenreaktion (LCR) als (zum Zeitpunkt der Leitlinie) neuer Test.</p> <p>Angabe von Sensitivitäten/Spezifitäten (selektierte Studien bzw. relativ breite Intervalle) Kultur: SN: 75%-90%; SP: 100% Zytologie: SN: 95%-100%; niedrige SP DFA: SN: 70%-100%; SP: 85%-98% ELISA: SN: 67%-98%; SP: 85%-100% PCR: SN: 95%-100%; SP: almost 100% DNA-Proben: SN: 95% ; SP: 98%-100% Ligasekettenreaktion: SN: 93,8%; SP: 99,9%</p> <p>Auswahl des jeweils geeigneten Screeningtests auch abhängig von der Art der Probe.</p>	
Digene	<p>Nur Angabe zum Test der Firma, Spez.: 75,3-100% Sens.: 74-100% PPW bzw. NPW (hypothetische Werte bei unterschiedlichen angenommenen Prävalenzen zwischen 5 und 20%) : 73,5-93% bzw. 98,4-99,9% (Referenztests: DFA/Kultur) Testmaterial: Zervixproben (Anm.: für Urinproben nicht geeignet)</p>	
VDGH	<p>Differenzierte Angaben zu Testgütekriterien für alle gängigen Tests, NAATs sind der neue Goldstandard wegen überlegener Sensitivität. 2 Tests von 2 Firmen werden vorgeschlagen, davon einer mit Angaben zu Sens. und Spez. (90,5-100% bzw. 95-98%) Hinweis auf QS-Erfordernis: Ausschluss falsch neg. Resultate durch interne Kontrollen auf inhibitorische Faktoren</p>	Keine Differenzierungen zu Schwangeren

	Nicht Schwangere	Schwangere
LMU München	PCR hat höchste Testgütekriterien (tabellarische Aufstellung von Sens. und Spez. sowie Vor-Nachteile einzelner Verfahren Bestätigungsdiagnostik wegen niedriger Sensitivität (?) bei Verwendung von anderen Tests als PCR empfohlen	Angaben nicht nach schwanger/ nicht schwanger differenziert
5. Ist eine Partner-Diagnostik erforderlich, wenn ja, mit welchem Testverfahren?		
Nelson	Die Partnerbehandlung ist essentiell für die Prävention der Reinfektion. Das geeignete Partner-Management ist nicht Gegenstand dieses Berichts.	
ANAES	Partnerbehandlung muss eingeschlossen sein.	
CDC, 1993	Info, Untersuchung, Behandlung d. Sexualpartner ist essentieller Bestandteil d. Screening-Programms. Befragung zu Symptomen bei männl. Partnern von Frauen mit Chlamydien-Infektion. Empfohlen: klinische Untersuchung d. männl. Partners; Testung asymptomat. männl. Partner	
CDC, 2002	Keine generelle Aussage zur Partner-Diagnostik. Empfehlungen bei Männern: bevorzugt NAATs an Urinproben. Nicht amplifizierte Verfahren an Urin nicht empfehlenswert. Urethrale Abstriche geringe Akzeptanz.	
Canadian Task force	Keine Aussage	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Partnertestung ist erforderlich (Urin NAAT) und ggf. Serologie	
LMU München	Partner-Diagnostik ist erforderlich	Partner-Diagnostik ist erforderlich
6. Welche Therapien sind bei Vorliegen einer genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion einzusetzen (bitte konkrete Angaben zu Dosierungen und Dauer)?		
Nelson	Doxycyclin (Mittel der ersten Wahl bei nicht Schwangeren)	Doxycyclin ist kontraindiziert Alternativen: <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin (weniger Nebenwirkungen als Erythromycin) • Erythromycin Kontrolltest nach Behandlung erforderlich <ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin-Einmal-Therapie (1 Studie)
ANAES		
CDC,	Standard: Doxycyclin 100 mg 2x tägl., 7 Tage. Azithromycin 1 g Einmaldosis.	Erythromycin, alternativ Amoxicillin.

	Nicht Schwangere	Schwangere
1993	Alternativen: Erythromycin, Ofloxacin.	
CDC, 2002	Keine Aussage (separate CDC-Leitlinie „Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002“)	
Canadian Task force	Mittel der Wahl: Tetrazykline (Tetrazyklin 500 mg p. o. 4-mal tgl. für 7 Tage, Doxazyklin 100 mg p. o. 2-mal tgl. für 7 Tage; Minozyklin 100 mg einmal tgl. für 7 Tage); Erythromycin für schwangere Frauen und Patienten mit Kontraindikationen gegen Tetrazykline: 500 mg p. o. 4-mal tgl. für 7 Tage Amoxicillin 500 mg 3-mal tgl. für 7 Tage; Azythromyzin einmalig 1g; Ofloxacin 300 mg 2-mal tgl. für 7 Tage;	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Erste Wahl: Doxycyclin 100 mg 2x tägl., 7 Tage. Azithromycin 1 g Einmaldosis (Angaben zu Alternativtherapien) Quelle: Leitlinie UK 2002	Keine Angabe zu Schwangeren
LMU München	Tetrazykline, alternativ Chinolone, über 10-14 Tage Auch möglich: Azithromycin 1 g Einmaldosis Partnerbehandlung erforderlich	Erythromycin nach 14. SSW für 10 Tage Auch möglich: Azithromycin 1 g Einmaldosis, allerdings wenige Studien zu Schwangeren Partnerbehandlung erforderlich
7. Wie ist die therapeutische Wirksamkeit belegt und welche Nebenwirkungen hat die Therapie?		
Nelson		
ANAES	Wirksamkeit bzgl. Eradikation der Bakterien gut belegt, mikrobielle Heilung garantiert nicht klinische Heilung. Irreversible Schäden im kleinen Becken trotz Behandlung möglich.	
CDC, 1993	Selten schwere Nebenwirkungen d. Antibiotika-Therapie. Empfehlung (nicht ausreichend untersucht): Behandlung von Sexualpartnern, wenn während der letzten 60 Tage vor Diagnose des asymptomat. Partners Sexualkontakt mit diesem bestand. Behandlungsversager bei Frauen 0-8%, bei Männern 0-3%. Frauen mit behandelter Infektion sollen erhöhtes Risiko für weitere Infektionen haben.	
CDC, 2002	andere Fragestellung der LL, daher keine Aussagen zur therapeutischen Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen da diese Inhalte in CDC-Leitlinie „Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002“ erläutert werden Datenlage zu Antibiotikaresistenz bei Chlamydien nur begrenzt.	
Canadian Task Force	Diverse Tetrazykline: Wirksamkeitsnachweis in mehreren klinischen Trials Erythromycin: keine explizite Angabe von Studien Amoxicillin: mehrere RCTs Azythromyzin: mehrere kontrollierte Studien Ofloxacin: RCT-Nachweis	

	Nicht Schwangere	Schwangere
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Keine Angabe	
LMU München	95% Effektivität, wenig Nebenwirkungen, milde.	
8. Wie hoch schätzen Sie die Compliance bei der Frau und ggf. beim Partner, ggf. für unterschiedliche Therapieregime?		
Nelson	Keine Angabe	
ANAES	Amplifizierte Verfahren für Screening gut geeignet, da nichinvasive Probenahme	
CDC, 1993	Der für die infizierte Frau zuständige Arzt sollte Partneruntersuchung u. –behandlung anstreben u. unterstützen. Zur Erhöhung d. Compliance Chlamydien-Infizierter Medikation u. Einnahme 1. Dosis am Ort der Testung. Kein Sexualverkehr während Behandlung, Wiederaufnahme sexueller Kontakte nach abgeschlossener Behandlung erst, wenn alle Partner behandelt sind. Compliance bei Erythromycin wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen geringer. (Leitlinien 2002)	Compliance bei Erythromycin wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen geringer. (Leitlinien 2002)
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Keine Aussage Für Patienten mit Complianceproblemen wird die Therapie mit Azithromycin empfohlen	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Keine Angabe	
LMU München	Hohe Compliance, bei erwarteter niedriger Compliance Azithromycin empfohlen	
9. Wie hoch sind die Therapiekosten pro Standardbehandlungsfall (ggf. unter Einschluss der Partnerbehandlung)?		
Nelson	Keine Angabe	
ANAES	Keine Angabe	
CDC, 1993	Keine Angabe	
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Verweis auf einen Vergleich von Erythromycin, Tetrazyklin, Doxyzyklin, Ofloxacin und Azithromycin in einer Kosten-Nutzen-Analyse, in dem Doxyzyklin und die Tetrazykline insgesamt als die kosten-effektivsten Medikamente bewertet wurden.	
Digene	Keine Angabe	

	Nicht Schwangere	Schwangere
VDGH	Keine Angabe	
LMU	Niedrige Medikamentenkosten, keine Zahlenangaben	
10. Welche Kontrolluntersuchungen sind in welcher Frequenz und mit welchem Intervall (ggf. unter Einbeziehung des Partners) erforderlich?		
Nelson	Keine Angabe	bei Schwangeren nach Therapieende erforderlich
ANAES	Keine Angabe	
CDC, 1993	Routinemäßiger Kontrolltest nach Behandlung nicht empfohlen, jedoch Erwägung erneuter Testung bei Frauen einige Monate nach Initialtherapie wegen erhöhtem Risiko. Ebenfalls nach Erythromycin zu erwägen, ab 3 Wo. nach Behandlungsabschluss. Erneutes Screening bei Frauen nach Chlamydien-Infektion innerhalb 12 Monaten wegen erhöhtem Wiederholungsrisiko (Leitlinien 2002). Bestätigungstests bei nichtkulturellen Testverfahren bei niedriger Prävalenz u. niedrigem individuellem Risiko (da falsch pos. Ergebnis zu psychosoz. Belastung führen würde), ebenfalls bei pos. Screeningergebnis in Populationen mit niedriger Prävalenz.	Kontrolltest immer zu empfehlen, da beide Standardtherapien nicht die gleiche Effektivität haben. (Leitlinien 2002)
CDC, 2002	2 Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> • Frage der zusätzlichen Testung und des weiteren Patienten-Management nach einem positiven Test: <ul style="list-style-type: none"> - Alle Screeningtests mit positivem Ergebnis sollen erstmals als Nachweis für eine Infektion angesehen werden. - Zusätzliche (Bestätigungs-) Testung nach positivem Test sollte erwogen werden, falls ein falsch positiver Test für den Patienten zu erheblichen negativen Auswirkungen medizinischer, sozialer oder psychologischer Art führen würden. - Falls der positive prädiktive Wert als niedrig (< 90%) erachtet wird, sollte man eine routinemäßige Bestätigungstestung nach einem pos. Testergebnis in Erwägung ziehen. • Überprüfung des Behandlungsergebnisses und Behandlungsversagen <ul style="list-style-type: none"> - Routinemäßige Überprüfung des Behandlungserfolgs beim Einsatz von First-line-Antibiotika wird nicht empfohlen (Ausnahme: Behandlung während der Schwangerschaft). Konfirmationstest nach pos. Screeningtest (-> Verbesserung der Testspezifität): ggf. angezeigt bei Personen ohne Risiken aus Populationen mit niedriger Prävalenz, niedriger PPW (NAATs effektiv u. ökonomisch bei pos. nicht amplifizierten Test), bei neg. psychosozialen/physischen Folgen für Betroffene durch falsch pos. Befund. Behandlungseinleitung während des Wartens auf 2. Testergebnis. 2. Test an gleicher oder neu abgenommener Probe, letzteres	

	Nicht Schwangere	Schwangere
	mit zusätzlichem Aufwand. Beide Testresultate zusätzlich. Gesamtinterpretation sollte vom Labor abgegeben werden. Kontrolltests s. o. bes. bei NAATs falsch pos. Kontrolltests möglich, wenn nach Therapie nicht mindestens 3 Wo. vergangen sind.	
Canadian Task force	Keine Aussage	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Generell nicht erforderlich, wenn mit Doxy. bzw. Azithromycin behandelt wurde. Falls Kontrolltest, dann Abstand von > 3 Wochen nach Behandlungsende.	Keine Angabe
LMU München	Jährliches Screening, bei STD- Anamnese 6-monatlich, Kontrolle 3-4 Monate nach Therapie	Im ersten Trimenon, Hinweis auf CDC- Empfehlung 3. Trimenon
11. Welches Ziel kann durch ein Screening auf genitale Chlamydien-Infektionen bei Frauen erreicht werden? Bitte konkretisieren Sie, soweit möglich, die Zielparameter.		
Nelson	Screening reduziert das Auftreten einer PID (RCT von Scholes D et al., 1996, rel. Risikoreduktion 56%) Prospektive kontrollierte Studien zur Frage der Reduktion der Prävalenzrate liegen nicht vor, mehrere große (bis n = 150.000) epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend Reduktion der Prävalenz	Zwei Fall-Kontroll-Studien (Ryan GJ et al., 1990; Cohen L et al., 1990), die erste (n = 2500) zeigt Reduktion von kindl. Mortalität, vorz. Blasensprung und SGA bei antibiotisch therapierten versus nicht therapierten Chlamydien-Infizierten (bei Screening im 1. Trimenon). Die zweite Studie zeigt Reduktion von vorz. Blasensprung, vorz. Wehen und SGA bei erfolgreich therapierten versus erfolglos therapierten Infizierten, die genannten negativen outcomes waren jedoch bei Nichtinfizierten ebenso häufig.
ANAES	Verminderung des Auftretens von Chlamydien bei Mann u. Frau, Verhinderung der Infektionsübertragung in der Bevölkerung, Reduktion infektionsbedingter Komplikationen durch Reduktion der Infektionsprävalenz nachgewiesen (insbes. bei Frauen); Reduktion Anzahl der Chlamydien-Träger in der Bevölkerung. Studien zur Komplikationsreduktion allerdings mit methodischen Mängeln, die Resultate infrage stellen können. Programm für Frauen unter 25 bei Hauptziel Reduktion Folgekomplikationen. Senkung der Morbidität durch Chlamydien-Infektionen durch Früherkennung u. -behandlung u. durch Verhinderung der Übertragung auf nicht infizierte Personen	Indirekte Hinweise auf einen Nutzen in 2 Studien im USPSTF-Bericht, allerdings Ursache für Verbesserung der SS-Ergebnisse auch durch andere Effekte möglich
CDC,	Verminderung der Übertragung innerhalb der Gesellschaft durch asymptomatische u. infizierte	Verhinderung postpartaler maternaler Komplikatio-

	Nicht Schwangere	Schwangere
1993	Personen. Verhinderung von Komplikationen infizierter Personen.	nen und Neugeboreneninfektionen (Leitlinien 2002)
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Nur in einer kontrollierten Studie ist bis zum Zeitpunkt der Verfassung der Leitlinie ein unmittelbarer Nutzen nachgewiesen, nämlich dass Screening von nicht schwangeren Frauen zu einer Senkung der Komplikationen (insbesondere PID) führt.	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Belege aus USA und Schweden zur Senkung der Prävalenz von CT-Infektionen durch Screening (Observationsstudien). Belege für Reduktion von Folgeerkrankungen (PID und ektopische Schwangerschaften) aus mehreren Fall-Kontroll-Studien. Stärkster Beleg für eine Reduktion von PID durch Screening: RCT Scholes D, Stergachis A et al. 1996	
LMU München	Prävention lang- und kurzfristiger Gesundheitsschäden, Prävalenzsenkung	
12. Welche Zielgruppen sind zu definieren?		
Nelson	Frauen bis 25; abhängig von Prävalenz opportunistisch oder generell; ggf. Pilot erforderlich, um Risikofaktoren und Prävalenz in einer Region festzustellen	Keine Evidenz, wann und wie oft; CDC empfiehlt, in später SS um Übertragung während der Geburt zu reduzieren
ANAES	Opportunist. Screening bei Risikopersonen im Alter 15-25 Jahren. Kanadische Leitlinien: auch Personen mit mehr als 1 Sexualpartner pro Jahr oder mit mehreren Sexualpartnern.	
CDC, 1993	s. a. unter 3. 20- bis 24-Jährige ohne Kondomgebrauch, mit neuem Sexualpartner letzte 3 Monate od. mehrere Partner, über 24-Jährige ohne Kondomgebrauch u. neue od. mehrere Sexualpartner, symptomatisch. Frauen (mucopurulenter Fluor)	Schwangere unter 25 Jahren u. solche mit erhöhtem Risiko (neuer Sexualpartner oder mehrere Partner) (Leitlinien 2002)
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Routinemäßiges Screening der Allgemeinbevölkerung wird wegen unzureichender Evidenzlage bzgl. des Nutzens von Screening zur Prävention von Komplikationen nicht empfohlen. Wegen der hohen Krankheitslast wird jedoch das jährliche Screening von asymptomatischen Hochrisikogruppen empfohlen, das sind: • Sexuell aktive Frauen < 25 Jahre; • Frauen und Männer mit einem neuen oder mehreren Partner(n) im vergangenen Jahr; • Frauen, unabhängig vom Alter, die zur Verhütung „non-barrier“-Methoden verwenden; • Frauen mit Symptomen einer Chlamydien-Infektion.	

	Nicht Schwangere	Schwangere
Digene	Keine Angabe	
VDGH	< 25, , > 1 Partner oder neuer Partner im vergangenen Jahr bei über 25-Jährigen, (Empfehlung, diese einfachen Vorgaben für Deutschland zu verwenden und im Rahmen der gyn. Untersuchungen das Screening durchzuführen)	
LMU München	Effektivstes Kriterium ist das Alter allein. Hinweis auf den in der Studie von Scholes D et al. [RCT, Scholes D, Stergachis A et al.1996] verwendeten risk-score	Wenige Studien zu speziellen Risiken bei Schwangeren, auch hier Faktoren wie außerhalb der SS
13. Welcher Testzeitpunkt (z. B. Gestationsalter bei Schwangeren) ist geeignet?		
Nelson	Optimales Testintervall unklar	Differente Empfehlungen, die nicht auf Daten beruhen
ANAES		
CDC, 1993	Frauen unter 20 bei jeder gyn. Untersuchung, wenn seit letztem Test kein monogames Sexualverhältnis.	1. Schwangerenvorsorgeuntersuchung (Verhinderung von Schwangerschaftskomplikationen nicht belegt) sowie im 3. Trimenon. Bei Screening nur im 1. Trimenon Verhinderung präpartaler Infektionen (-> Neugeborenenenerkrankungen, postpartale maternale Infektionen) nicht sicher. (Leitlinien 2002)
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Screening aller Schwangeren im ersten Trimester	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	In Zusammenhang mit Kontrazeption bzw. Krebsfrüherkennung beim Gyn.	Im ersten Trimester, bei erhöhtem Risiko (< 25, , > 1 Partner oder neuer Partner im vergangenen Jahr etc.) erneut im dritten Trimester
LMU München	Empfehlungen identisch mit den Antworten zu 10.	Empfehlungen identisch mit den Antworten zu 10.
14. Welches der unter 4. genannten Testverfahren (oder welche Testkombination) halten Sie im Rahmen eines Screenings für geeignet?		
Nelson	Verschiedene Testverfahren möglich, u. a. PCR und LCR (Abstrich od. Urin)	Wenige Studien zum Thema, wahrscheinlich besser nichtkulturelle Methoden
ANAES	Amplifizierte Tests, da Probengewinnung durch nichtinvasive Verfahren (Urin, vag. Selbstabstriche), aber nicht evaluiert, in 2002 nicht angewendet	
CDC 1993	keine Angabe	

	Nicht Schwangere	Schwangere
CDC, 2002	<p>NAATs werden konstant sensitiver als Nicht-NAATs bewertet. Verfälschungen dieser Ergebnisse u. a. durch bestimmte Gegebenheiten der Referenztests möglich.</p> <p>S. a. 4., 5 (Screening bei Männern).</p> <p>Bei Frauen: höchste Testsensitivität von NAATs an endozervikalen Proben, bevorzugt einzusetzen bei gyn. Untersuchung, ansonsten NAAT an Urin (etwas geringere Sensitivität). Hybridisierungstest, EIA und DFA an Endozervikalproben akzeptabel, aber Sensitivität geringer als NAAT. Kultur vom Endozervikalabstrich akzeptabel, Spez. hoch, Sens. niedriger als NAAT u. variierend. Nicht amplifizierte Verfahren an Urin- oder Vaginalproben nicht empfehlenswert. Nicht ausreichende Datenlage zu NAATs an diesen Proben.</p> <p>Point of care-Tests (s. 4.) nur geeignet, wenn zeitnahe Wiedervorstellung der Testperson zu erwarten u. eine Behandlung nicht oder nur verzögert möglich ist.</p> <p>Wichtig für Auswahl Screeningtest insbes.: Testgüte, Probeentnahme; hohe Kosten für NAATs, notwendige Laborausstattung, Nachtestung pos. Proben.</p> <p>In dem Bericht wird keine eindeutige Empfehlung für eine bevorzugte Strategie ausgesprochen. Vielmehr werden unterschiedliche Argumente aufgeführt, die bei der Auswahl des Screeningverfahrens gegeneinander abgewogen werden müssen. Dazu werden neben der Testsensitivität die (unkomplizierte) Probegewinnung, die Kosten (besonders hoch bei NAATs), der Aufwand für die Umgestaltung von Laborarbeitsplätzen (insb. bei den NAATs), und die Wahrscheinlichkeit, daß sich positiv getestete Personen erneut zur Behandlung vorstellen, aufgeführt.</p>	
Canadian Task force	Keine explizite Angabe der zu bevorzugenden Testmethode bzw. Strategie.	
Digene	Digene HC2 Chlamydien-Test wird vorgeschlagen	
VDGH	NAATs, da offensichtlich überlegen.	
LMU München	PCR basierte Tests	
15. Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, Testintervall, Partnerdiagnostik und -therapie)?		
Nelson		
ANAES	Frankreich: "Pflichtenheft" mit logistischen Vorgaben zu technischen u. personellen Fragen, Zugang zur Screening-Population, Test- u. Abstrichmethode, Laborausstattung, Befundübermittlung, Behandlung Infizierter u. deren Partner, Info der Screening-Population u. Finanzierung. Durchführung in Familienplanungs- u. Screening-Zentren (anonym, kostenlos), Einrichtungen	

	Nicht Schwangere	Schwangere
	für Behandlung von STD u. Schwangerschaftsabbrüche. Simultan-Screening f. Männer unter 30 u. Frauen unter 25 Jahren (Effektivität nicht belegt).	
CDC, 1993	Multiprofessionelle Aufgabe, die die Zusammenarbeit versch. Akteure im öff. Ges.wesen u. ärztl. Praxis unter Koordination von Gesundheitseinrichtungen erfordert. Primär- u. sekundär-präventive Maßnahmen erforderlich. Ausweitung bestehender Screening-Angebote in Familienplanungszentren u.STD-Ambulanzen. Screening u. Behandlung, auch der Partner, frühzeitig bei Symptomatischen. s. a. 10. Jährliche Testung bei den unter 12. genannten Frauen.	
CDC, 2002	Keine Aussagen	
Canadian Task force	Oben definierte Risikogruppen einmal jährlich.	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Siehe Frage 13, einmal jährlich	
LMU München	Frauen unter 30, jährlich, Aufklärungsoffensive (nmb), PCR, Pilotphase 2 Jahre, danach Evaluation, Meldepflicht	
16. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch Positive, Pathologisierung von Frauen, Belastung der Partnerschaft)?		
Nelson	Keine Aussagen in Studien gefunden	Keine Aussagen in Studien gefunden
ANAES		
CDC, 1993	Bes. psychosozialer Art bei falsch pos. Tests wegen Fehldiagnose STD (Stigmatisierung). Verzögerung d. Behandlung während Warten auf Testergebnisse. Falsch neg. Testergebnisse. Bei falsch pos. Testergebnis unnötige Behandlung nicht Infizierter u. ihrer Partner.	
CDC 2002	Ein kurzer Hinweis wird gegeben, dass falsch pos. Ergebnisse bei allen Testverfahren möglich sind mit potentiell negativen sozialen u. psychologischen Folgen bei Betroffenen.	
Canadian Task force	Expliziter Hinweis auf die potentiell negativen Auswirkungen eines Massen-Screenings auf Kosten, unnötige Behandlung von Patienten mit falsch positiven Testergebnissen einschließlich der medikamentösen Nebenwirkungen;	
Digene	Keine Angabe	

	Nicht Schwangere	Schwangere
VDGH	Komplikationen bei endozervikaler Entnahme (n. n. bezeichnet). Falsch negative Resultate (weitgehend vermeidbar durch Einsatz optimaler Testmethoden). Falsch positive Resultate führen zu Stress bei Testpersonen und deren Partnern.	
LMU München	Unangenehme Untersuchung, psychische Belastung, Stigmatisierung, Belastung des Partners. Nebenwirkungen der Therapie sind selten und moderat	
17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie bei der von Ihnen vorgeschlagenen Screening-Strategie für erforderlich?		
Nelson		
ANAES	QS-Maßnahmen in den Labors Voraussetzung für verlässliche Ergebnisse	
CDC, 1993	Meldung von Infektionsfällen. Meldungen der Testlabors wichtig zum Erhalt von Daten zur Anzahl durchgeführter Tests u. pos. Resultate.	
CDC, 2002	Detaillierte Tabellarische Angabe zu Transport- u. Lagerungshinweisen für die Testverfahren. (Appendix D) Erhöhte Qualitätsanforderungen im Labor für NAATs. Variationen bzgl. Konsistenz u. Reproduzierbarkeit der Testergebnisse in unterschiedl. Labors. Standardprotokolle im Labor mit bestimmten Parametern: (u. a. Vermeidung von Kontaminationen, pos. u. neg. Kontrollen, Warnsysteme bei auffälligen Resultaten, Ausbildung u. Tests zur Qualifikation des Laborpersonals).	
Canadian Task force	Keine Aussage	
Digene	Keine Angaben	
VDGH	Interne Inhibitionskontrolle, Amperasesystem, interne und externe Kontrollen	
LMU München	Ausreichend Labors für routinemäßige Chlamydien-PCR Zentrale Stelle für Evaluation Begleitende Aufklärungskampagne Information der beteiligten Ärzte insbesondere wegen Partner- Miterfassung/-Behandlung	
18. Wie hoch sind die Kosten der unter 5. genannten Testverfahren pro Untersuchung (ggf. unter Einschluss der Partnerdiagnostik)?		
Nelson	Keine Aussagen	
ANAES	Keine Aussagen	
CDC 1993	Keine Aussagen	
CDC, 2002	Keine Aussagen	

	Nicht Schwangere	Schwangere
Canadian Task force	In einem Modell waren die mittleren Testkosten für DFA oder ELISA auf Can \$ 11,- geschätzt worden.	
Digene	Siehe Frage 20	
VDGH	Ampli Well CT-ID Test Fa- Mikrogen: 6,81 Euro/Test, zusätzlich Personal- u. andere Kosten	
LMU München	Keine Zahlenangaben. Hinweis, dass PCR- Kosten sinken werden, dass Screening-Programm zu Kostensenkung führt.	
19. Welche Teststrategie (Testverfahren) im Rahmen eines Screening-Programms halten Sie für wirtschaftlich vertretbar und angemessen (z. B. "Pooling") ?		
Nelson	keine Aussage	
ANAES	keine Aussage	
CDC 1993	keine Aussage	
CDC, 2002	<p>Grauzonentestung: Risiko von falsch neg. bzw. falsch pos. Ergebnissen. Weitere Evaluation dieser Methode vor Empfehlung für Routine erforderlich.</p> <p>Pooling: -> Kostensenkung der hochsensitiven NAATs. Kosteneinsparungen zwischen 40 und 60% bei gleichbleibender Testgüte durch Poolen von 4-10 Proben (Endozervikalabstriche oder Urin). Gesondertes Protokoll zur Qualitätskontrolle erforderlich. Datenlage für generelle Pooling-Empfehlung nicht ausreichend. Es werden insgesamt 3 Vorgehensweisen aufgeführt, mit denen sich die Wirtschaftlichkeit des Screenings optimieren lässt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selektives Screening von Hochrisikopatienten, um die Prävalenz der Infektion zu erhöhen und die Erfolgsrate zu verbessern. - „Grauzonentestung“ bei Tests mit geringerer Sensitivität und Spezifität, d. h. bei positiven wie negativen Testergebnissen, die in einem definierten Korridor um den den Cut-off-Wert herum liegen, wird eine Nachtestung mit NAATs durchgeführt. Plausibles Konzept, aber bisher ohne ausreichende Evaluation mit einem unabhängigen Referenzstandard. - Pooling: 4-10 Einzelproben werden als eine gemeinsame Probe mit einem hochsensitiven Test (NAAT) ausgewertet. Bei positivem Befund der Gruppentestung werden die Einzelproben separat nachgetestet. Dadurch kann sich eine Kostenersparnis ergeben. Datenlage bisher begrenzt, insbesondere ist die Mehrzahl der Studien ohne unabhängigen Referenzstandard durchgeführt worden. Zusätzlich werden diverse andere technische, organisatorische, finanzielle Aspekte mit Klärungsbedarf aufgeführt, so dass die 	

	Nicht Schwangere	Schwangere
	Datenlage für Empfehlungen zum Zeitpunkt des Berichts als unzureichend angesehen wird.	
Canadian Task force	Erhöhung der Prävalenz in der untersuchten Gruppe durch Beschränkung des Screenings auf die Hochrisikogruppen	
Digene	Keine Angabe zur Fragestellung, lediglich der Test der Firma wird vorgestellt.	
VDGH	Pooling nicht zu empfehlen, da Testsensitivität beeinträchtigt wird. Auch Erhöhung falsch positiver Resultate erscheint unvermeidbar. Haftpflicht obliegt dem Labor bzw. der Behörde, die das Verfahren zugelassen hat. Daher Verantwortung der Behörde bzw. des Labors zur internen Validierung des Verfahrens.	
LMU München	Hinweis auf eine Pooling-Studie an vaginalen Proben ohne Verlust an Testgüte	
20. Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdeckter Chlamydia trachomatis-Infektion einer Frau, (wie hoch ist die „number needed to screen“)? Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr?		
Nelson	<ul style="list-style-type: none"> • Screening könnte bei nicht schwangeren Frauen (mäßige bis hohe Prävalenz) zu Kosteneinsparungen führen. • Selektive Programme sind unter den meisten Annahmen kosteneffektiver als universelles Screening, wobei generelles Screening in Populationen mit hoher Prävalenz kosteneffektiv sein könnte. • amplifizierte Tests können aufgrund der vorliegenden Daten zur Testgenauigkeit die Kosten-Nutzen-Relation verbessern. 	Kosten-Effektivität bei selektiver Screening-Strategie und Verwendung neuer Tests nicht sicher beurteilbar.
ANAES	Ökonomischer Nutzen durch Einsparungen bei Behandlung von Folgeerkrankungen und durch Reduktion der Erkrankungsinzidenz, die langfristig auch Kosten des Screening-Programms senkt, Kostensenkung nach ca. 5 Jahren zu erwarten (europ. Ergebnisse, fraglich auf Frankreich übertragbar).	
CDC, 1993	Keine Aussage	
CDC, 2002	Keine Aussage	
Canadian Task force	Keine Angaben	
Digene	Testkosten des von der Firma hergestellten Tests (Nukleinsäurehybridisierungsassay): 16,40 Euro (gemäß EBM)	

	Nicht Schwangere	Schwangere
VDGH	Unbekannt	
LMU München	Berechnung der „number needed to screen“ auf der Basis des Studiendesigns von Scholes D, Stergachis A et al., 1996	
21. Welche Kosten können durch ein Screening vermieden werden?		
Nelson	Siehe Frage 20	
ANAES	Europäische Kosten-Nutzen-Analysen weisen auf ökonomischen Nutzen hin: Einsparungen bei Behandlung der Folgeerkrankungen, durch Reduktion der Erkrankungsinzidenz, dadurch langfristig (nach ca. 5 Jahren) auch Kostensenkung des Screening-Programms. Für Frankreich detaillierte Angaben bzgl. Kosten für Behandlung bei Chlamydien-Folgeerkrankungen.	
CDC, 1993	Schätzung indirekter u. direkter Kosten auf über 2,4 Milliarden Dollar jährlich.	
CDC, 2002	Keine Aussagen	
Canadian Task force	In der Sensitivitätsanalyse der Cost-Effektivness-Analysen zeigten sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PID und die Testkosten als die wichtigsten Faktoren, die darüber entscheiden, ob das Screening kosten-effektiv ist oder nicht.	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Die vorliegenden Studien hierzu zeigen, dass Screeningkosten einsparen kann, wobei hier nur PID berücksichtigt wurde. Bei Berücksichtigung der anderen Folgeerkrankungen ist eine Erhöhung des Einsparungspotentials zu erwarten.	
LMU München	Keine Zahlenangaben, Verweis auf ökonomische Modelle aus USA.	
22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?		
Nelson	Männer: Prävalenzraten zwischen < 2% bis zu 45%. Die Datenlage ist unzureichend für eine Screening-Empfehlung bei Männern. Die neueren amplifizierten Tests können auch an Urinproben durchgeführt werden. 3 RCTs zeigen gleiche Effektivität („cure rate“) von Doxycyclin 7 Tage (2-mal täglich) gegenüber einer Einmaldosis Azithromycin (bei Überlegenheit gegenüber Erythromycin).	
ANAES	Hälfte aller genitalen Chlamydien-Infektionen bei Mann u. Frau ist asymptomatisch. Tests können nicht zw. latenter u. asymptomatischer Infektion differenzieren. Spontanheilungsrate 19-25%. Vor Einführung systemat. Screenings: Pilotstudien zur Identifikation von Risikofaktoren i. d. Bevölkerung (ambulant) zum Erhalt weite-	

8. Anhang

8.3. Synopse der Stellungnahmen, HTA-Berichte und weiterer Informationssynthesen basierend auf dem Fragenkatalog des G-BA

	Nicht Schwangere	Schwangere
	rer Prävalenzdaten, gleichzeitig Stärkung primärpräventiver Maßnahmen (Kondome). Nützlich: Evaluation med. Effektivität der Programme bzgl. Reduktion Folgekomplikationen u. Infektionsprävalenz i. Vgl. zur derzeitigen Praxis, Evaluation ökonom. Auswirkungen.	
CDC, 1993	Erhebung u. Auswertung von Daten zur Krankheitsinzidenz/Prävalenz zur Evaluation eines Screening-Programms empfohlen. Überwachung von Chlamydien-Infektionen schwierig, z. B. weil oft Infektionsdauer nicht bestimmt werden kann, schwierige Unterscheidung Inzidenz/Prävalenz. Leitlinien 2002 zur Therapie von STD allgemein (evidenzbasierte Aktualisierung der Leitlinie von 1998, Publikationen von 1989 bis 2002), s. u. 8., 10., 11., 12., 13.	
CDC, 2002	Keine Aussagen	
Canadian Task force	Keine Aussagen	
Digene	Keine Angabe	
VDGH	Nein	
LMU München	Aufklärungsoffensive Partner Untersuchung/Partner-Screening	

8.4. Leitlinien

Zusätzlich zu den bereits dargestellten Unterlagen erfolgte eine systematische Recherche nach internationalen Leitlinien. In der folgenden Zusammenstellung werden die Empfehlungen der Leitlinien tabellarisch dargestellt und die verwendete Methodik bewertet.

1. Davies HD, Wang EE, 1996. Periodic health examination, update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. http://www.ctfphc.org/Full_Text/Chlamydia_1996.htm. CMAJ 154 (11): 1631-1644.
2. US Preventive Services Task Force, 2001, Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2001; 20 (3 Suppl): 90-94.
3. American Academy of Family Physicians (AAFP), 2003. Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood (KS):AAFP 2003.
4. Centers for Disease Control (CDC), 2002. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-6)
5. Association for Genitourinary Medicine (AGUM), 2002, Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD)., National Guideline Clearinghouse (NGC. 2002 national guideline for the management of Chlamydia trachomatis genital tract infection.
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3029&nbr=2255&string=chlamydia+AND+trachomatis+AND+genital+AND+tract+AND+infection
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2000. Management of genital Chlamydia trachomatis infection. A national clinical guideline.
7. Stary A, 2001. European guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl 3): 30-33.
8. Hollblad-Fadiman K, Goldman SM, 2003. American College of Preventive Medicine practice policy statement: screening for Chlamydia trachomatis. Am J Prev Med 2003; 24 (3): 287-292
9. Finnish Medical Society Duodecim, 2001. Chlamydial urethritis and cervicitis. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd 2001.
10. SCHIN - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle, 2002. Prodigy guidance - chlamydia genital.
[http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia - genital 2002; update 2006:](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia - genital 2002; update 2006;)
http://www.prodigy.nhs.uk/chlamydia_uncomplicated_genital/view_whole_guidance
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecological Practice. Primary and Preventive Care: Periodic Assessments. Committee Opinion 2000; No.246. Washington DC.; p. 1-9
12. American Academy of Pediatrics, 2000. In: Pickering L, editor. 2000 red book: report of the committee of infectious diseases. 35 th edition. Elk Grove Village(IL): American Academy of Pediatrics; p.139.
13. Antenatal Care - Routine Care for the healthy pregnant women. National Institute for Clinical Excellence – Clinical Guidelines (UK), 2003. ISBN 1 900364 91 3. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Antenatal_Care.pdf
14. National Committee for Quality Assurance (NCQA). Chlamydia screening: percentage of women who were identified as sexually active and who had at least one test for chlamydia during the measurement year. (National Committee for Quality Assurance (NCQA). HEDIS 2004. Health plan employer data & information set. Vol. 2, Technical specifications). Washington (DC): National Committee for Quality Assurance (NCQA).2003

Internationale Leitlinien zu Chlamydia trachomatis-Screening im Vergleich

Publikationsjahr, Name der Organisation	Screening-Kriterien für Frauen	Screening-Frequenz	Schwangere	Männer	Testmethode	Evidenz hinterlegt/ Evidenzlevel angegeben?
1. 1996, Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Kanada)	< 25 und sexuell aktiv spezielle Hochrisikogruppen ³	Jährlich	1. Trimester, alle Schwangeren	Neuer Partner oder mehrere Partner im letzten Jahr	Alle gängigen Testmethoden werden genannt, keine präferierende Empfehlung für eine Testmethode	Ja/Ja
2. 2001, USPSTF (USA)	Alle sexuell aktiven unter 25 und Frauen mit erhöhtem Risiko ⁴	Das optimale Intervall ist unsicher, Nach vorheriger Infektion Rescreening nach 6-12 Monaten	Schwangere unter 25, der optimale Zeitpunkt ist unsicher, frühes Screening vermeidet SS-Komplikationen, spätes Screening die Neugeb-Infektion	Unzureichende Datenlage für Routine-Screening-Empfehlung bei Männern	Sensitivität von NAATs höher als non-NAATs bei etwa gleicher Spezifität	Ja/Ja
3. 2002, AAFP (USA)	Alle sexuell aktiven bis 25 und Frauen mit erhöhtem Risiko	Keine Empfehlung	Bis 25, keine Empfehlung pro oder kontra, Screening von Schwangeren älter 26	Unzureichende Datenlage für Routine-Screening-Empfehlung bei Männern	Keine spezielle Empfehlung	Ja/Ja (Bezug auf USPSTF-HTA)
4. 2002, CDC (USA)	Sexuell aktive Heranwachsende Sexuell aktive 20- bis 25-Jährige und Frauen mit Risikofaktoren ⁵	Mindestens jährlich	Alle Schwangeren bei der ersten Mu-Vorsorge. Schwangere unter 25 und solche mit erhöhtem Risiko ⁶ zusätzlich im dritten Trimenon	Keine Angabe	Keine spezielle Empfehlung	Allg. Verweis auf tables of evidence, die hinterlegt sind,/Nein
5. 2002, A-GUM/MSSVD (UK)	<i>Leitlinie bezieht sich</i>	<i>nur auf</i>	<i>Empfehlungen zu</i>	<i>Testmethoden und Therapie</i>	NAATs sind die besten Tests, EIAs: nur die besseren Tests verwenden, negative Grauzonentests	Ja/Ja

³ neuer oder mehrere Partner in den letzten 12 Monaten, kein Kondomgebrauch, Symptome (zervikale Verletzlichkeit, eitriger Fluor, Zwischenblutungen)

⁴ afrikanische Rasse, frühere STDs, neuer oder mehrere Partner, Ektopie der Zervix, kein regelmäßiger Kondomgebrauch

⁵ neuer oder mehrere Partner

⁶ neuer oder mehrere Partner

Publikationsjahr, Name der Organisation	Screening-Kriterien für Frauen	Screening-Frequenz	Schwangere	Männer	Testmethode	Evidenz hinterlegt/ Evidenzlevel angegeben?
6. 2000, SIGN (UK)	Unter 25, sexuell aktiv, vor SS-abbruch und besondere Gruppen ⁷	Keine eindeutige Angabe	Unter 25	Spezielle Gruppen	NAATs	Ja/Ja
7. 2001, European STD Guidelines (IUSTI/WHO)	Unter 25, vor intrauterinen Eingriffen (IUD Einlage, SS-abbruch, Insemination) und besondere Gruppen ⁸	Keine Angabe	Alle	Keine Aussage	NAATs erfüllen die Empfehlung, Test mit Sens von > 90% und Spez > 99% zu benutzen, Der für das Screening eingesetzte Test muss auch unter finanziellen Aspekten für das jeweilige Land ausgewählt werden	Nein/Nein
8. 2003, ACPM (USA)	Selektives Screening ist am kostengünstigsten (Keine exakte Angabe zur Zielgruppe) In Populationen mit hoher Prävalenz kann universelles Screening kostengünstig sein	Das optimale Intervall ist unsicher, am ehesten jährlich. Nach vorheriger Infektion Rescreening nach 6-12 Monaten	Keine spezielle Empfehlung, aber Hinweis auf Senkung der Raten an PROM und SGA durch Screening	Keine Aussage	Schnelltests (EIAs) nicht zu empfehlen NAATs haben die höchste Sensitivität, sind aber teuer. Hinweis auf Pooling zur Kostensenkung. Wenn finanzierbar, NAATs vorziehen	Ja/Nein
9. 2001, Finnish Medical Society	Populationen mit > 3% Prävalenz, generelles Screening in Family planning clinics und andere ⁹	Keine Aussage	Keine Aussage	Keine Aussage	NAATs sind überlegene Testmethode	Ja/Nein

⁷ neuer oder mehrere Partner, vor uterinen Eingriffen einschließlich Spiraleinlage bei Frauen mit Risiken, Frauen und Männer, die STD-Kliniken aufsuchen, Frauen und Männer mit STDs, Sexualpartnern von Patienten mit Verdacht auf Chlamydien-Infektion, Mütter von Neugeb. mit Chlamydien-Infektion, vor Samen- und Eizellspenden

⁸ Neuer oder mehrere Partner, wenn keine oder inkonsistente Kondomverwendung, Partnerstatus von Infizierten

⁹ bei Verschreibung von oralen Kontrazeptiva, insbesondere bei Frauen mit wechselnden Partnern

Publikationsjahr, Name der Organisation	Screening-Kriterien für Frauen	Screening-Frequenz	Schwangere	Männer	Testmethode	Evidenz hinterlegt/ Evidenzlevel angegeben?
10. 2002, Prodigy (NHS, UK), Update 2006	Alle sexuell aktiven Frauen unter 25 oder mit erhöhtem Risiko ¹⁰	Keine Aussage	nicht explizit genannt	bei bekannter Infektion der Partnerin, Samenspender	NAAT's	Ja/Nein
11. 2000, ACOG (USA)	sexuell aktive Heranwachsende und Frauen mit Risiko ¹¹	Jährlich	1. Trimester bei hohem Risiko ¹² und/oder 3. Trimester wenn Partner symptomatisch			Nicht im Einzelnen(nur allgemeine Angabe/Nein)
12. 2000, AAP (USA)	sexuell aktive Heranwachsende, Frauen zwischen 20 und 24, insbesondere bei hohem Risiko ¹³	2-mal pro Jahr	Schwangere unter 25 oder mit neuem Partner oder mit mehreren Partnern			Nein/Nein (Aussagen basieren laut Text auf Expertenempfehlungen)
13. 2003, NICE			Routinetestung von Schwangeren nicht zu empfehlen, Hinweis auf ggf. Änderung zu dieser Empfehlung mit dem Nationalen Screening-Programm		entfällt	Ja/Ja
14. 2003, NCQA (USA) (keine LL sondern Beschreibung und Begründung eines Qual.indikators)	15-25 und sexuell aktiv	Jährlich			Keine spezielle Empfehlung	Ja/Entfällt

¹⁰ Frauen unter 25 und mit neuem Partner innerhalb der letzten 12 Monate, Frauen deren Partner infiziert ist, alle Frauen mit irgendeiner STD, vor urologisch gynäkologisch bedingtem Krankenhausaufenthalt, vor Schwangerschaftsabbruch, Mütter von Kindern mit Chlamydieninfektionen (Konjunktivitis, Pneumonitis), Eispenderinnen, bei STD Risiko auch vor IUP

¹¹ Mehrere Partner i. d. Anamnese, oder Partner mit mehreren Sexualkontakten, Sexualkontakt mit Person mit nachgewiesener STD, STDs in der Vorgeschichte, Besuch in STD-Ambulanzen

¹² neuer oder mehrere Partner, aktuell STD oder STD in Vorgeschichte, späte oder keine Mutterschaftsvorsorge, Innenstadtbewohnerin

¹³ Kein regelmäßiger Kondomgebrauch, mehrere Partner

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

Ergänzend zu den Darstellungen des G-BA zu seinen komplexen Recherchen ist hier die herangezogene Literatur themenbezogen aufgelistet.

8.5.1. Hintergrunddarstellung

1. CDC. Chlamydia <http://www.cdc.gov/std/chlamydia/> (Abruf am 06.07.05)
2. Gille G, Klapp C, Diedrich K, Schäfer A, Moter A, Griesinger G, Kirschner R. Chlamydien – eine heimliche Epidemie unter Jugendlichen. Prävalenzbeobachtung bei jungen Mädchen in Berlin. DÄ 18.07.05;102(28-29):A-2021
3. Koch J, Kirschner R, Schäfer A, 1997: Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV - und Chlamydia trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. Epid Bull 1997;18:121-122
4. RKI. Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis. Epid Bull 2001;12:83-86
5. Schütt S, Essig A. Diagnostik von Chlamydien-Infektionen J. Lab. Med 2004;28(2):144-153s
6. US Preventive Forces Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality, 2001. Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2001;20(3 Suppl):90-94.
7. Westrom LV. Sexually transmitted diseases and infertility. Sex Transm Dis. 1994 Mar-Apr;21(2 Suppl):S 32-7

8.5.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Leitlinien

1. Health Council for the Netherlands. Screening for Chlamydia. 2004
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of genital Chlamydia trachomatis infection. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2000
3. Stry A. European guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001;12(Suppl 3): 30-33.
4. SCHIN - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle, 2002. Prodigy guidance - chlamydia genital. [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia - genital 2002;](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=chlamydia%20-%20genital%202002;) update 2006: http://www.prodigy.nhs.uk/chlamydia_uncomplicated_genital/view_whole_guidance

Primärliteratur

1. Uthayakumar S, Tenuwara W, Maiti H. Is it evidence-based practice? Prophylactic antibiotics for termination of pregnancy to minimize post-abortion pelvic infection? *Int J STD AIDS* 2000;11(3):168-9.
2. Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J. Early- and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical Chlamydia trachomatis infection at the time of induced abortion-a follow-up study 363. *Infection* 1994;22(4):242-6.
3. Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J, Damsgaard MT. A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammatory disease after first trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(5):434-8.
4. Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H, Vale L, Smith R, Imrie M. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(6):599-604.
5. Levallois P, Rioux JE. Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: Results of a clinical controlled trial *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(1):100-5
6. Giertz G, Kallings I, Nordenvall M, Fuchs T. A prospective study of chlamydia trachomatis infection following legal abortion *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:107-109
7. Heisterberg L, Gnarpe,H. Preventive lymecycline therapy in women with a history of pelvic inflammatory disease untermgoing first-trimester abortion: a clinical, controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1988;28:241-247
8. Heisterberg L, Moller B. Prophylaxis with Lymecycline in Induced First-trimester Abortion: A Clinical, Controlled Trial Assessing the Role of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis. *Sexually Transmitted Disease* 1985;4/6:72-75
9. Boeke AJP, van Bergen JEAM, Morr  en SA, van Everdingen JJE. De kans op 'pelvic inflammatory disease' bij urogenitale infectie met Chlamydia trachomatis; literatuuronderzoek *Ned Tijdschr Geneesk* 2005 16 April;149(16)

Primärstudienauswertung zur Prävalenz von Chlamydia trachomatis bzw. des Nutzen von Testung/Behandlung bei Frauen vor Schwangerschaftsabbruch

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT-Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
<p>Uthayakumar S, Tenuwara W, Maiti H.</p> <p>Is it evidence-based practice? Prophylactic antibiotics for termination of pregnancy to minimize post-abortion pelvic infection?</p> <p>Int J STD AIDS 2000; 11 (3): 168-9.</p>	<p>CT-Prävalenz vor SS-Abbruch</p> <p>Nutzen von Testung und Antibiose versus prophylakt. Antibiose ohne Testung</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Verblindung: Keine Angabe.</p> <p>Keine Kontrollgruppe</p> <p>Alle CT-pos., Frauen behandelt, alle Partner CT-pos. Frauen auf STDs und CT untersucht und behandelt.</p> <p>Klin. Follow up- Untersuchungen bei allen Teilnehmerinnen nach 2 Wo. und 2 Monaten (postop.)</p> <p>PID Diagnose nicht standardisiert</p> <p>Powerkalkulation: Keine</p>	<p>100 Frauen (UK) vor/nach SS-Abbruch, 16% < 20. Lj, (keine weiteren Angaben zu Alter)</p> <p>64% stabile Partnerschaften, 16% mehrere Partner in Vormonaten/ LCR an Endozerv. Abstrichen/</p> <p>Keine genauen Angaben zur Antibiose</p>	<p>CT-Prävalenz: 6%</p> <p>Alle CT-positiven < 20 Jahre alt. Alle Pat ohne PID-Symptome bei 2. follow up.</p> <p>Fazit Autoren: Blind-Antibiose führt zu häufiger unnötiger Behandlung. Screening ermöglicht Partnertracing und –Behandlung und ist Blind-Antibiose überlegen.</p>	<p>Die Aussagen zur 2. Fragestellung sind eingeschränkt aussagekräftig, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde. Bei 100% compliance und 100% Partnertracing konnten PIDs komplett verhindert werden, Übertragbarkeit fraglich. Da PID Symptome offenbar ohne Verblindung untersucht, auch hier Verfälschungen möglich.</p> <p>Fazit: Studie liefert keine validen Belege für Überlegenheit v. Screening & Behandlung versus Blind-Antibiose.</p>
<p>Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J.</p> <p>Early - and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical Chlamydia tra-</p>	<p>Häufigkeit des Auftretens von PID nach SS-Abbruch bei behandelten versus unbehandelten CT-positiven Frauen</p>	<p>Prospektive, Kohortenstudie</p> <p>Follow up Studie zur PID-Inzidenz nach SS-Abbruch bei den CT-positiven Frauen eines vorher durchgeführten RCT.</p> <p>Verblindung der Nachuntersucher zu CT-Testergebnis und stattgehabter Antibiose</p>	<p>34 CT-positive Frauen (Dänemark) vor/nach SS-Abbruch (keine weiteren Angaben)/ EIA oder DFA/ Erythromycin 2x 500mg x 7,5 Tage (1. Dosis vor OP)</p>	<p>CT-Prävalenz: Studien-gruppe:(100%), Grundgesamtheit: 8%</p> <p>30% (6/20) frühe (6 Wo postop) PID Fälle in unbehandelte Gruppe versus 7% (1/14) in behandelte Gruppe (nach 2-14 Monaten 33% versus 8%) (nicht signifikant)</p> <p>Kaplan-Meyer Modellierung,</p>	<p>Bei spätem follow up 25% lost to follow up in der behandelten Gruppe.</p> <p>Signifikanz wird erst durch Kaplan-Meyer Modellierung erreicht.</p> <p>Erythromycin-Dosierung ist niedriger als allgemein empfohlen, dadurch fragliche Einschränkungen.</p> <p>Keine Angabe zur Partnerbe-</p>

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT-Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
<p>chomatis infection at the time of induced abortion--a follow-up study</p> <p>363. Infection 1994; 22 (4): 242-6.</p>		<p>standardisierte PID Diagnose Power- Kalkulation: keine</p>		<p>bezogen auf 24 Monate: Erhebliche, signifikante Risikoreduktion durch Antibiose von 72% auf 8% Fazit Autoren: Weitere RCTs wären unethisch, Therapie von CT bei Abbruch ist erforderlich. Hinweis auf die niedrige AB-Dosierung in der Studie</p>	<p>handlung.</p> <p>Fazit : Die Studie liefert Hinweise für eine erhebliche Risikoreduktion durch Behandlung von CT-Infektionen bei SS Abbruch</p>
<p>Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J, Damsgaard MT.</p> <p>A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammatory disease after first trimester abortion.</p> <p>Br J Obstet Gynaecol 1992; 99 (5): 434-8.</p>	<p>Nutzen von Erythromycin zur Prophylaxe von PID bei SS-Abbruch</p>	<p>RCT, Verblindung: Doppelblind (Verblindung bezogen auf Antibiose und CT-Testresultat, Placebo) standardisierte PID-Diagnose. Power Kalkulation angegeben. Nachuntersuchung 1 Wo postop und nach 1. folgender Menstruation</p>	<p>432 Frauen vor/nach SS-Abbruch (Dänemark), Alter 14-46 (median 28), detaillierte Angaben zu Anamnese / EIA oder DFA/ Erythromycin 2x 500mg x 7,5 Tage (1. Dosis vor OP)</p>	<p>CT-Prävalenz: 8% (2-19% je nach Altersgruppe) Signifikante Risikoreduktion durch Erythromycin(von 43% auf 8%) bei CT-Positiven (6/14 versus 1/13) (Dagegen kein signifikanter Nutzen bei anderen Gruppen)</p> <p>Fazit Autoren: Empfehlung: Frauen unter 25 vor SS-Abbruch auf CT testen und mit Erythromycin behandeln</p>	<p>Ausschluss von 12% der Studienteilnehmerinnen nach Randomisierung, dadurch Verzerrungen möglich. Dosis von Erythromycin niedriger als üblicherweise empfohlen (2 g/Tag) Keine Aussagen zur Partnertherapie.</p> <p>Fazit: Studie liefert valide Belege für den Nutzen von Testung auf CT und Behandlung (für CT-Negative kein Nutzen der gewählten Antibiose/Dosierung nachweisbar)</p>

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT-Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
<p>Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H, Vale L, Smith R, Imrie M.</p> <p>A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion.</p> <p>Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 (6): 599-604.</p>	<p>Prävalenz von CT (bzw. Gonorrhoe bzw. bakt. Vaginose) bei Frauen vor SS Abbruch</p> <p>Vergleich Antibiotika-Prophylaxe versus Test & gezielte Behandlung</p>	<p>RCT</p> <p>Einseitige Verblindung der Testresultate gegenüber Behandlern. Patientinnen nicht verblindet, Behandler nicht verblindet bezügl. Therapie</p> <p>Follow up Untersuchung nach 8 Wo.</p> <p>PID Diagnose nicht standardisiert</p> <p>Power Kalkulation angegeben, erforderliches n von 3000 wird nicht erreicht</p>	<p>1.703 Frauen vor/nach SS-Abbruch Schottland(operativ oder medikamentös), follow up nach 8 Wo.</p> <p>/EIA, pos. Konfirmationstest mit DFA/ 2x 100 mg Doxycyclin 7 Tage postop, Patientinnen in der Gruppe mit Blindprophylaxe zusätzlich 1 g Metronidazol praepop,</p>	<p>CT-Prävalenz: 5.6% (91), bei Frauen unter 20 Prävalenz doppelt so hoch</p> <p>PID Raten bei den positiv Getesteten in beiden Gruppen gleich hoch.</p> <p>Da die Studiengröße nur 52% Power für Nachweis von Unterschieden hat, sind die Gruppenunterschieden alle nicht signifikant</p> <p>Fazit Autoren: Blindantibiose ist mindestens so effektiv wie Testung & Behandlung und kostengünstiger.</p> <p>Screening hat den Vorteil von Partnertracing und Verhütung von Re-infektion, Angebote werden aber häufig von den Betroffenen nicht angenommen.</p>	<p>Die Gruppe mit Testung erhielt erst bis zu 7 Tage nach Abbruch die Therapie, während Behandlungsgruppe immer am Tag des Aborts begann, erhebliche Verzerrung zugunsten der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen</p> <p>Antibiotische Therapie für bakt. Vaginose in den beiden Gruppen unterschiedlich.</p> <p>Von Autoren selbst angegebene Schwäche durch Unterpowerung reduziert die Aussagekraft.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Frage 2 lässt sich durch die Studie nicht mit hinreichender Aussagekraft belegen. Valider Beleg für hohe CT-Prävalenz bei Teenagern</p>
<p>Levallois P, Rioux J-E,</p> <p>Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: Results of a clinical controlled trial</p> <p>Am J Obstet Gynecol; 1988</p>	<p>Effektivität einer prophylaktischen Doxycyclin-Gabe zur Verhinderung pelviner Infektionen nach Abort. Profitieren bestimmte Subgruppen in besonderer Weise von der antibiotischen Prophylaxe?</p>	<p>Prospektive, kontrollierte Doppelblindstudie 300 mg Doxycyclin/Placebo perioperativ</p> <p>Zwei Studienphasen:</p> <p>Phase 1: CT-positive (75) und CT-negative Frauen eingeschlossen (1002)</p> <p>Phase 2: Nur CT-negative Frauen (CT-Positive wurden ausgeschlossen und behandelt)</p> <p>PID Diagnose standardi-</p>	<p>n (gesamt) = 1.077 (Kanada) vor/nach SS-Abbruch o. Altersangaben</p> <p>CT-Nachweis durch EIA</p> <p>Antibiose Gesamtdosis 300 mg Doxycyclin perioperativ</p>	<p>CT-Prävalenz: (in der Studiengruppe): 7% (75/1077)(abgeleitet, Prävalenz bezogen auf positive Screening-Ergebnisse)PID-Frequenz bei antibiot. Behandelten: 2/502, =0.4%</p> <p>PID bei Unbehandelten: 15/497 = 3%. Hochsignifikante Risikoreduktion: 87% (RR 0.13, p = 0,001), (CI angegeben)</p> <p>PID- Frequenz bei CT-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PID- Symptomatik verblindet bezügl. antibiotischer Prophylaxe untersucht - Niedriger "loss to follow up" (0,3%), in der CT-postiven Gruppe follow up bei 100% durchgeführt. <p>Studie liefert mit hoher Aussagekraft (level Ib für therapeutische Studien) Belege für den Nutzen einer peripherativen Blindprophylaxe mit 300 mg Doxycyclin für Frauen vor SS-</p>

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT-Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
		<p>siert durch Scorebildung Keine Powerkalkulation Genauere Anzahl der Probandinnen in den beiden Studienphasen wird nicht angegeben. Anzahl der in Phase 2 ausgeschlossenen CT-Positiven unbekannt)</p>		<p>positiven Unbehandelten: 11/42 = 26% PID- Frequenz bei CT-positiven perioperativ Anbehandelten: 1/33 = 3%, Signifikante Risikoreduktion: 86%, (RR 0.14, CI angegeben, p = 0,009) Fazit Autoren: sign. Reduktion der PID-Rate durch antibiot. Prophylaxe bei CT- und CT+-Probandinnen, CT-Behandlung durch die verwendete Dosierung nur perioperativ ist unzureichend, alle CT-Positiven sollten 7 Tage lang behandelt werden, ebenso die Partner.</p>	<p>Abbruch, sowohl für CT-Positive als auch für CT-Negative Es wird überzeugend belegt, dass die unbehandelte CT-Infektion in 26% der Fälle zu einer PID führt, während bei nicht behandelten CT-Negativen nur bei 3% ein PID auftritt. Bei CT-Positiven wird auch durch eine unvollständige Anbehandlung ein signifikanter Nutzen erzielt. Der Nutzen wäre möglicherweise noch höher, wenn eine ausreichende Therapiedauer für CT-Positive gewählt worden wäre.</p>
<p>Giertz G, Kallings I, Nordenvall M, Fuchs T A prospective study of chlamydia trachomatis infection following legal abortion Acta Obstet Gynecol Scand 66:107-109,</p>	<p>Kann eine präoperative antibiotische Therapie mit Doxycyclin bei CT-Trägern die Rate postoperativer Infektionen verringern?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prosp. kontrollierte Kohortenstudie - Keine Angabe über eine Verblindung, Patienten wurden jedoch in Test- bzw. Kontrollgruppe randomisiert. <p>Testarm: CT-Testung vor SS-Abbruch bei pos. Test → Antibiose</p> <p>Kontrollarm: CT-Testung bei postop.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Testgruppe n = 288 Kontrollgruppe n = 259 vor/nach SS-Abbruch Schwedische Frauen < 25 Jahre - Test: EIA + Kultur <p>Antibiose mit 300 mg Doxycyclin perioperativ/postoperativ</p>	<p>CT-Prävalenz: in der Testgruppe = 14,2%, für die Kontrollgruppe können keine Angaben entnommen werden</p> <p>Fazit Autoren: Therapiearm (CT+) (n = 41): PID-Rate = 0%</p> <p>Kontrollarm: PID-Rate = 9,7% (8/25 = CT-pos. (32%))</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PID-Feststellung ohne Verblindung - Studie liefert Hinweis auf risikored. PID durch CT-Testung und Antibiose - Auf Grund des Studiendesign und der damit verbundenen Unsicherheiten ist eine Aussage über Nutzen einer antibiotischen Therapie bei CT-positiven Patienten lediglich hypothetisierend.

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT-Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
1987		PID-Verdacht - PID-Diagnose durch Scorebildung - ohne Verblindung			Kontrollgruppe liefert Hinweis, dass CT-Infektion zur Spätmanifestation d. PID führen kann
Heisterberg L, Moller B, Prophylaxis with Lymecycline in Induced First-trimester Abortion: A Clinical, Controlled Trial Assessing the Role of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis Sexually Transmitted Disease 4/6 1985; 72-75	Testung + Behandlung versus Testung + Placebo	vergleichende, randomisierte, doppelt verblindete Interventionsstudie - Randomisation + Verblindung nicht beschrieben - keine Powerkalkulation <u>Vergleich:</u> - 600 mg Doxycyclin/die versus Placebo - follow-up für alle Teilnehmerinnen beschrieben PID-Diagnose nach einem aus verschiedenen klin. Symptomen gebildeten Score (Verblindung?)	Verum n = 269 Placebo n = 260 keine genauen Angaben zum Alter CT-Kultur und Kultur auf Mykoplasma hominis bei allen Teilnehmerinnen Verum-Arm: 600 mg Doxycyclin präoperativ beginnend über insgesamt 7 Tage	CT-Prävalenz = 8% in der Studienpopulation Die Autoren zeigen eine Korrelation zwischen pos. CT-Kultur + PID-Rate auf, jedoch war die PID-Rate im Verum-Arm nicht signifikant niedriger als im Placebo-Arm. Fazit der Autoren: Doxycyclin –Therapie zu kurz?	- Studie liefert Gründe für eine CT-Testung vor SS-Abbruch und Hinweise, dass die 1-wöchige Antibiose nicht ausreichen könnte.
Heisterberg L, Garpe H, Preventive lymecycline therapy in women with a history of pelvic inflamma-	1. CT-Prävalenz 2. Nutzen CT-Testung und Antibiose bei Zustand nach PID	Kontrollierte Studie: Randomisation und Verblindung nicht beschrieben Therapiegruppe (n = 24) 300 mg Doxycyclin für 14 Tage	55 w = n (gesamt) (Schweden) o. Altersangaben alle Teilnehmerinnen mit Zustand nach PID CT-Kultur und Serologie bei	CT-Prävalenz: gesamt = 5% Bei dem in dem Risiko-Kollektiv erhöhte PID-Risiko erscheinen Screening auf CT + die durchgeführte Prophylaxe ratsam.	- relativ kleines Kollektiv - Tendenz zur PID-Reduktion in dem Risiko-Kollektiv durch längerfristige Antibiose - Aussage der Studie auf

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.2. Untersuchung vor geplantem Schwangerschaftsabbruch

Quelle	Fragestellung	Studientyp Methodische Besonderheiten	Studienpopulation/ Studiengröße/CT- Test/CT-Behandlung	Ergebnisse	Method. Bewertung, Fazit
tory disease undergoing first- trimester abor- tion: a clinical, controlled trial European Jour- nal of Obstetrics & Gynecology and Reproduc- tive Biology, 28 (1988) 241-247		Kontrollarm (n = 31) Placebo Follow-up-Untersuchung: bei allen Teilnehmerinnen PID-Klassifikation nach Score	allen Teilnehmerinnen PID-Rate Therapiearm: 8,3% PiD-Rate Placebo-Arm: 22,6% (p > 0,2)		Ausgangsfragestellung nicht übertragbar, da spe- zielles Risikokollektiv
Boeke, A. J. P., van Bergen J. E. A. M., Morre en S. A., van Everding- gen J. J. E. De kans op 'pelvic inflam- matory disease' bij urogenitale infectie met Chlamydia tra- chomatis; litera- tuuronderzoek Ned Tijdschr Geneeskd 2005 16 April;149(16)	Wie hoch ist das Risiko bei einem positiven CT- Ergebnis, eine PID zu erleiden?	Metaanalytische Auswertung von 9 prosp. Studien (ein- geschlossen Sorensen 1994, Giertz 1987) (1975 – 2003)	- CT-Testmethoden: EIA, PCR, LCR, Kultur - Validität der Einzelstu- dien von den Autoren bewertet (Verblindung, follow up) - Heterogenität der Stu- dien: - Alter - Partnerinfektion - gleichzeitige Gonorrhoe - follow-up-Dauer	PID-Risiken: - CT-pos./o. klin. Sym- ptome = 0,4% - CT-pos./klin. Symptome + = 12-30% - CT-pos./SS-Abbruch = 27-72% Fazit der Autoren: CT-Testung neben prophy- lakt. Antibiose beim SS- Abbruch von Bedeutung	- Informationssynthese zur Korrelation von CT- und PID- Prävalenz - keine Aussage, dass CT- Testung und Antibiose der Blind-Antibiose überlegen wäre

8.5.3. Screening in der Schwangerschaft

Primärstudien zum Nutzen des Chlamydien-Screenings in der Schwangerschaft aus den HTA-Berichten: Nelson HD et al., 2001, AHRQ, ANAES Frankreich 2003, Canadian Task Force on Preventive Health Care (zuvor Canadian Task Force on the Periodic Health Examination), 1996

1. Andrews WW, Lee HH, Roden WJ, Mott CW. Detection of genitourinary tract *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women by ligase chain reaction assay. *Obstet Gynecol* 1997;89:556-560.
Kommentar: Testmethodenvergleich, keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screening-Zeitpunkt und Nutzen eines Screenings
2. Black-Payne C, Ahrabi M, Bocchini J et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* identified with Chlamydiazyme during pregnancy. Impact on perinatal complications and infants. *J Reprod Med* 1990;35:362-367.
Kommentar: s. Kurzbewertung
3. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998.
Kommentar: s. Kurzbewertung
4. Campos-Outcalt D, Ryan K. Prevalence of sexually transmitted diseases in Mexican-American pregnant women by country of birth and length of time in the United States. *Sex Transm Dis.* 1995;22:78-82.
Kommentar: epidemiologischer Hintergrund, keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:49-60.
Kommentar: HTA/Leitlinie
6. Chokphaibulkit K, Patamasucon P, List M, Moore B, Rodriguez H. Genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant adolescents in East Tennessee: a 7-year case-control study. *J Pediatr Adolesc.* 1997;10:95-100.
Kommentar: epidemiologische Fall-Kontroll-Studie, keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings
7. Cohen L, Veille JC, Calkins B. Improved pregnancy outcomes following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990;263:3160-163.
Kommentar: s. Kurzbewertung
8. Gaydos CA, Howell MR, Quinn TC, Gaydos JC, Mckee KT. Use of ligase Chain reaction with urine versus cervical culture for detection of *Chlamydia trachomatis* in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinic. *J Clin Microbiol* 1998;36:1300-1304.
Kommentar: Testmethodenvergleich, keine patientenrelevanten Endpunkte

bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings

9. McCormack W, Rosner B, Lee Y et al. Effect of birth weight on erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987;69:202-207.
Kommentar: andere Indikation (Infektion mit *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*)
10. McMillan J, Weiner L, Lamberson H et al.: Efficacy of maternal screening and therapy in the prevention of chlamydia infection of the newborn. *Infection* 1985;13:263-266.
Kommentar: s. Kurzbewertung
11. Ryan GJ, Abdella T, McNeeley G, Baselski V, Drummond D. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *AmJ Obstet Gynecol* 1990;162:34-39.
Kommentar: s. Kurzbewertung
12. Schachter J, Sweet R, Grossman M et al. Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. *N Engl J Med* 1986;314:276-279.
Kommentar: s. Kurzbewertung
13. Shaw E, Roberts D, Connor PD. Prevalence of and risk factors for chlamydia in a rural pregnant population. *J Fam Pract* 1995;41:257-260.
Kommentar: keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings
14. Thejls H, Gnarpe J, Gnarpe H et al. Expanded gold standard in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. *Genitourin Med* 1994;70:300 -303.
Kommentar: Testmethodenvergleich, keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings
15. Wehbeh HA, Ruggierio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y. Single-dose azithromycin for chlamydia in pregnant women. *J Reprod Med* 1998;43:509-514.
Kommentar: keine patientenrelevanten Endpunkte bzgl. Screeningzeitpunkt und Nutzen eines Screenings
16. Witkin SS, Inglis SR, Poaneczky M. Detection of Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis by polymerase chain reaction in introital specimens from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:165-167.
Kommentar: Vergleich verschiedener Abstrichsorte für Spezifität und Sensitivität einer PCR

Update:

1. Allaire AD, Huddleston JF, Graves WL, Nathan L. Initial and repeat screening for Chlamydia trachomatis during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6(3):116-22.
Kommentar: Pregnancy ausgeschlossen: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft (als relevante Outcomes werden angesehen: kindliche Mortalität, vorzeitiger Blasensprung, SGA [small for gestational age], Frühgeburt, vorzeitige Wehen, Konjunktivitis, Pneumonie), siehe auch Einzelauswertung.
2. Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V, Ammala P, Vaehri A, Puolakkainen M. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. *APMIS* 2001;109(9):636-40.
Kommentar: Siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung.
3. Jain S. Perinatally acquired Chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants. *J Matern Fetal Med* 1999;8(3):130-3.
Kommentar: Siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung.
4. Kovacs L, Nagy E, Berbik I, Meszaros G, Deak J, Nyari T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62(1):47-54.
Kommentar: Siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung.
5. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ* 2002;325:1334.
Kommentar: Pregnancy ausgeschlossen: keine outcome-orientierten Daten zum Nutzen des Screenings anhand von Schwangerschaftsergebnissen für Mutter und Kind, keine outcome-orientierten Daten zur Frage des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft. Siehe auch Einzelauswertung.
6. Rastogi S, Das B, Salhan S, Mittal A. Effect of treatment for Chlamydia trachomatis during pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003;80(2):129-37.
Kommentar: Siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung.
7. Skrablin S, Goluza T, Kuvaci I, Kalafatic D, Plavec A, Gorajscan V, Zagar L, Zele-Starcevic L, Banovic V. First trimester microbiology of the cervix and the outcome of pregnancies at high risk for prematurity. *Gynaecologia et Perinatologia* 2002;11(4):143-9.
Kommentar: Siehe Kurzbewertung Primärstudienauswertung

Im Einzelnen:

Ryan GJ, Abdella T, McNeeley G, Baselski, V, Drummond D. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;162:34-39

Fragestellungen:

Primär: Verursachen Chlamydien-Infektionen Schwangerschaftskomplikationen?

Sekundär: Reduziert die antibiotische Behandlung chlamydieninfizierter Schwangerer Schwangerschaftskomplikationen?

Methode: Prospektive Kohortenstudie, geteilt in zwei zeitliche Abschnitte mit unterschiedlichem Design (1. Abschnitt nur Testung, keine Behandlung, 2. Abschnitt: Behandlung der CT-Positiven)

Studienumfang: n =11.544; CT-Positive: 2433; unbehandelte und CT-Positive: 1110; erfolgreich behandelte CT-Positive:1323

CT-Prävalenz: 21%

Testmethode: Kultur aus Zervixabstrichen

Zeitpunkt der Testung: Erste Schwangerschafts-Vorsorge (keine genaue Aufschlüsselung der SSW angegeben).

Behandlung: Im Regelfall 7 Tage Erythromycin 2 g

Outcomes: Vorzeitiger Blasensprung (PROM), niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) Neugeb.-Mortalität, Chorioamnionitis

Ergebnisse: Signifikanter Anstieg der PROM-Rate bei unbehandelten CT-Positiven ($p = 0,001$, OR 2,12; CI 1,57-2,86) gegenüber CT-Negativen. CT-Positive haben signifikant mehr Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht. Keine signifikante Korrelation von CT-Positivität mit Neugeb.-Mortalität bzw. Chorioamnionitis. Die Behandlung der Chlamydien-Infektion reduziert die PROM-Rate und die Rate an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht in den Bereich der Nichtinfizierten.

Fazit der Autoren: Routine-Screening für Hochrisiko-Populationen scheint sinnvoll, sorgfältige kontrollierte prospektive Studien sind erforderlich, um die Hypothese zu stützen, dass sich das Outcome positiv getesteter Schwangerer bei antibiotischer Behandlung verbessert

Fazit der Bewertung:

Nutzen von Testung und Behandlung: Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit einem prospektiv erhobenen Anteil, eine eindeutige Zuordnung zu einer Evidenzklasse gemäß VerFO ist nicht möglich. Die Studie liefert Hinweise für den Nutzen einer Testung und Behandlung bei Hochrisiko-Schwangeren bei einer großen Studienpopulation. Obwohl die Vergleichsgruppen zu unterschiedlichen historischen Zeitpunkten untersucht wurden, erscheinen relevante Verzerrungen durch diesen Unterschied angesichts der engen Gesamtzeitspanne (1983-1985) unwahrscheinlich.

Zeitpunkt der Testung: Die Nutzenbelege beziehen sich auf die Testung bei der ersten Vorsorgeuntersuchung. Eine genaue Angabe zur Schwangerschaftswoche lässt sich aus den Daten nicht ableiten. Neugeboreneninfektionen (Konjunktivitis, Pneumonien), die sub partu über die infizierten Geburtswege übertragen werden, wurden nicht einbezogen. Die Frage des geeigneten Testzeitpunktes hinsichtlich dieser Komplikationen lässt sich daher aus diesen Daten nicht beantworten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse:

Die hohe Prävalenz von Chlamydien-Infektionen relativiert die Übertragbarkeit der Nutzenbewertung eines Screenings auf andere Populationen mit niedrigeren Prävalenzraten.

Cohen L, Veille JC, Calkins B. Improved pregnancy outcomes following successful treatment of chlamydial infection. JAMA 1990;263:3160-163.

Fragestellung: Beeinflusst eine Therapie mit Erythromycin die Schwangerschaftsergebnisse bei CT-Positiven einer Hochrisikopopulation?

Methode: Retrospektive Kohortenstudie, matched-pairs-Analyse an drei Patientengruppen: Gruppe 1: CT-positiv, erfolgreich behandelt; Gruppe 2: CT-positiv, nicht erfolgreich behandelt, Gruppe 3: CT-negativ.

Studienumfang: n = 5875, initial 338 (Studiengruppe: 323, da 15 Patientinnen „lost to follow up“) CT-positive. Gruppe 1: 244; Gruppe 2: 79; Gruppe 3: 244

CT-Prävalenz: 5,75%

Testmethode: DFA

Zeitpunkt der Testung: Erste Schwangerschafts-Vorsorge (Gruppe 1: 22,15 ± 7,66; Gruppe 2: 30,23 ± 6,2; Gruppe 3: 24,18 ± 6,68), nachfolgend Kontrollen in 2-3-monatigen Abständen während der SS.

Behandlung: 7 Tage Erythromycin 2 g

Outcomes: Vorzeitiger Blasensprung (PROM), Frühgeburt, Tokolyse, SGA, Totgeburt, präpartale Blutungen, postpartale Endometritis u. a.

Ergebnisse: Die erfolgreiche Behandlung (mikrobiologische Erregereradikation) der CT-Infektion reduziert signifikant die Rate an PROM, SGA, vorzeitigen Wehen bzw. Frühgeburten. Die erfolgreich behandelte Gruppe hatte bezüglich der genannten outcomes die gleichen Raten wie die CT-negative Kontrollgruppe bis auf die Frühgeburtenrate. Hier zeigte die Gruppe 1 eine signifikant niedrigere Rate als die CT-negative Kontrollgruppe. Es erfolgte keine Partneruntersuchung bzw. -Therapie bei CT-Positiven.

Fazit der Autoren: 1. Eradikation von Chlamydien-Infektionen reduziert signifikant PROM, vorzeitige Wehen bzw. Frühgeburten und SGA, 2. Erythromycin hat auch positive Effekte (Reduktion Frühgeburt, SGA) bei CT-negativen Schwangeren – wobei unklar ist, über welchen Mechanismus (mögliche Beteiligung anderer Erreger?). Die Autoren fordern prospektive randomisierte Studien (Erythromycin vs. Placebo bei der Behandlung CT-positiver Schwangerer) um obige Effekte zu verifizieren.

Fazit der Bewertung:

Nutzen von Testung und Behandlung: Die Studie der Evidenzstufe III gemäß BUB-Richtlinie liefert Hinweise für den Nutzen der verwendeten antibiotischen Behandlung bei CT-Positiven hinsichtlich der betrachteten outcomes. Insgesamt bestätigt die Studie die Kernaussagen der Studie von Ryan GJ et al. 1990, wobei diese hinsichtlich der wesentlich größeren Vergleichsgruppen aussagekräftiger erscheint.

Zeitpunkt der Testung: Der durchschnittliche Testzeitpunkt wird für die Gruppen 1 und 3 mit 22 bzw. 24 SSW angegeben. Bei Gruppe 2 lag er mit 30 SSW deutlich später.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse: Die Vergleichbarkeit mit einer deutschen Population kann nicht geprüft werden, da soziodemografische Daten nicht dargestellt werden, die CT-Prävalenz ist mit deutschen Daten bei Schwangeren vergleichbar. Hinweise für den Nutzen des Screenings beziehen sich auf einen durchschnittlich erheblich späteren Zeitpunkt der Testung in der Schwangerschaft als den üblicherweise in Deutschland gewählten.

Da Neugeboreneninfektionen als outcome nicht berücksichtigt wurden, kann über die Wahl des geeigneten Testzeitpunktes zur Verhinderung dieser Komplikationen keine Aussage getroffen werden.

McMillan J, Weiner L, Lamberson H et al. Efficacy of maternal screening and therapy in the prevention of chlamydia infection of the newborn. Infection 1985;13:263-266

Fragestellung:

- 1.: Nutzen eines Chlamydien-Screenings bei Schwangeren im dritten Trimester
- 2.: Wirksamkeit von Erythromycin-Therapie bei CT-Positiven hinsichtlich CT bedingter Neugeborenen-Infektionen

Methode: Retrospektive Fall-Kontroll Studie

Studienumfang: n = 1082, CT-Positive: 85, CT-Positiv und behandelt: 38; CT-Positiv und unbehandelt: 47

CT-Prävalenz: 7,8%

Testmethode: Kultur

Zeitpunkt der Testung: Drittes Trimenon (32.- 36. SSW)

Behandlung: 10 Tage 1 g Erythromycin

Entscheidung des Arztes, ob CT-Positive behandelt wurden oder nicht, Partneruntersuchungen bzw. Therapien erfolgten nicht

Outcomes: CT-Besiedelung von Nasopharynx und Konjunktiven der Neugeborenen

Ergebnisse: Die Neugeborenen behandelter CT-positiver Schwangerer wiesen keine CT-Besiedelung auf, bei den Neugeborenen der Unbehandelten waren 24% besiedelt. Alle infizierten Neugeborenen erhielten eine antibiotische systemische Therapie, es zeigten sich nachfolgend keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Otitis und Atemwegserkrankungen bei den primär besiedelten Neugeborenen gegenüber den Unbehandelten.

Fazit der Autoren: „Die Studie zeigt, dass die Behandlung zervikaler Chlamydien-Infektionen während des letzten Trimenon eine brauchbare Methode zur Verhütung von Infektionen bei Neugeborenen ist.“

Fazit der Bewertung:

Die vorliegende Untersuchung mit kleinen Studiengruppen mit hohem „loss to follow up“ (56% der Kinder CT-Positiver konnten nicht nachuntersucht werden), weist eine Reihe gravierender methodischer Mängel auf. U. a. erfolgte die Auswahl der Kontrollen nicht nach statistischen, epidemiologischen Gesichtspunkten. Aus der Studie lassen sich keine validen Belege für den Nutzen eines Screenings im dritten Trimenon bzw. Nutzen der Erythromycin-Behandlung infizierter Mütter ableiten.

Black-Payne C, Ahrabi M, Bocchini J et al. Treatment of Chlamydia trachomatis identified with Chlamydiazyme during pregnancy. Impact on perinatal complications and infants. J Reprod Med 1990;35:362-367.

Fragestellung:

Kann ein Chlamydien Schnelltest (EIA-bedside-Test) im Rahmen eines Screenings bei Schwangeren eingesetzt werden, um zuverlässig CT-Infektionen zu identifizieren und zu behandeln?

Methode: Retrospektive Fall-Kontroll Studie, Behandlung aller CT-positiven Schwangeren.

Studienumfang: n = 199, CT-Positive: 52 (Keine unbehandelte Kontrollgruppe)

CT-Prävalenz: 26%

Testmethode: EIA Schnelltest

Zeitpunkt der Testung: Drittes Trimenon (28.-32. SSW)

Behandlung: 7 Tage 2 g Erythromycin

Outcomes: Konjunktivitis und respiratorische Erkrankungen bei den Neugeborenen

Ergebnisse: Keine signifikanten Unterschiede bei den primär CT-Positiven gegenüber primär CT-Negativen hinsichtlich Neugeboreneninfektionen

Fazit der Autoren: Der verwendete Chlamydien-Schnelltest ist eine sinnvolle Option beim Screening von Hochrisiko-Schwangeren, wenn Kulturtechniken nicht verfügbar sind.

Fazit der Bewertung:

Die vorliegende Studie kann aufgrund methodischer Mängel und des gewählten Studienansatzes keine Belege für den Nutzen von Screening auf Chlamydien und Behandlung von Infizierten im dritten Trimenon der Schwangerschaft liefern.

Schachter J, Sweet R, Grossman M et al. Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. NEJM 1986;314:276-279.

Fragestellung:

Effektivität einer Erythromycin Therapie bei CT-positiven Schwangeren (hinsichtlich Neugeboreneninfektionen und Erregereradikation)

Methode: Prospektive Interventionsstudie

Studienumfang: n = 184, alle CT-Positiv. Behandelt: 152; Unbehandelt: 32

CT-Prävalenz: nicht angegeben, da nur CT-Positive betrachtet werden

Testmethode

Zeitpunkt der Testung: Erste Vorsorge, Wiederholung bei CT-Positiven bei allen folgenden Mutterschafts-Vorsorgeuntersuchungen.

Behandlung: 7 Tage 1,6 g Erythromycinethylsuccinat

Zeitpunkt der Therapie: 36. SSW

Outcomes: CT-Infektionen (Respirationstrakt, Konjunktiven) der Neugeborenen

Ergebnisse: Keine Spontanheilungen bei CT-infizierten Schwangeren. 92% Erregereradikation durch Behandlung, hochsignifikanter Unterschied in der Inzidenz von CT-Infektionen bei Neugeborenen von behandelten gegenüber unbehandelten Schwangeren (7% versus 50%)

Fazit der Autoren: Bei hoher Chlamydien-Prävalenz würde ein Routine-Screening von Schwangeren, gefolgt von der Behandlung positiv Getesteter, kosteneffektiv sein und die Neugeborenenmorbidity senken.

Fazit der Bewertung:

Vorliegende Studie kann aufgrund methodischer Mängel und des gewählten Studienansatzes keine Belege für den Nutzen eines Screenings auf Chlamydien während der Schwangerschaft liefern. Ableiten lassen sich Hinweise für einen Nutzen einer Therapie bei CT-positiven Schwangeren im dritten Trimenon hinsichtlich CT-Infektionen bei Neugeborenen. Mit Erythromycin kann der Erreger in den meisten Fällen eradiziert werden.

Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998.

Fragestellung: Effektivität einer antibiotischen Behandlung von CT-Infektionen in der Schwangerschaft

Methode: Systematisches Review aller RCTs, die mehrere antibiotische Regime untereinander oder gegen Placebo oder gegen keine Behandlung testen.

Studienumfang: 11 eingeschlossene Studien (n gesamt = 1450)

CT-Prävalenz: Keine Angaben

Zeitpunkt der Testung: Jeder Zeitpunkt während der Schwangerschaft

Outcomes: je nach Studie verschieden

Ergebnisse: Die antibiotische Behandlung CT-Positiver während der SS reduziert die Anzahl infizierter Frauen um ca. 90% gegenüber Placebo. Alle geprüften antibiotischen Therapien zeigen hohe Eradikationsraten. Die eingeschlossenen Studien liefern nur schwache Hinweise zu der Frage, ob die mikrobiologische Heilung zu weniger neonatalen Infektionen oder postpartalen mütterlichen Infektionen führt.

Fazit der Bewertung:

Das vorliegende systematische Review untersucht die Effektivität einer antibiotischen Behandlung von CT-Infektionen in der Schwangerschaft. Zu Fragen des Nutzens von Screenings bzw. des geeigneten Screeningzeitpunktes während der Schwangerschaft trifft das Review keine Aussage.

Update:

Allaire AD, Huddleston JF, Graves WL, Nathan L. Initial and repeat screening for Chlamydia trachomatis during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 1998;6(3):116-22.

Fragestellung: Gibt es einen Zusammenhang zwischen genitaler CT-Infektion im zweiten SS-Trimenon und Frühgeburtlichkeit?

Methode: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie, (Studienpopulation wurde aus einer zuvor durchgeführten longitudinalen Observationsstudie rekrutiert und Fälle mit Frühgeburten mit einer nach Rasse, Parität und behandelndem Zentrum gematchten Kontrollgruppe verglichen)

Studienumfang: Fälle: n = 190 (Fall = Frühgeburt < 37. SSW), Kontrollen: n = 190

CT-Prävalenz: 11% (beide Gruppen zusammen)

Testmethode: LCR an Urinproben (gefroren gelagert)

Zeitpunkt der Testung: 24. und 28. SSW (die Testung der Proben erfolgte erst nach Partus, hatte also keinen Einfluss auf das Management während der SS!)

Behandlung: Unbekannt, ob und welche Therapie verabreicht wurde und ob CT-Infekte während der SS diagnostiziert wurden

Zeitpunkt der Therapie: Unbekannt, s. o.

Outcomes: Frühgeburt (< 37. SSW) (60% davon < 35. SSW)

Ergebnisse: Schwangere mit CT-Infektion in der 24. SSW hatten ein signifikant ($p = 0.003$) höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit als die nicht infizierte Kontrollgruppe. OR = 2,8%, CI 95%:1,4-5,6). für die 28. SSW ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Fazit der Autoren: Das Risiko für eine Frühgeburt wird durch eine genitale CT-Infektion in der 24. SSW um das 2 bis 3fache erhöht. Die Frage, ob Screening und Behandlung die Frühgeburtenrate reduziert, lässt sich nicht beantworten.

Die Autoren betonen, dass die Studie keine Daten zu der Frage liefert, ob und welche antibiotische Behandlung einer während der SS diagnostizierten CT-Infektion in den beiden Gruppen erfolgte. Die LCR-Testergebnisse lagen erst nach Ende der beobachteten Schwangerschaften vor und haben das Management nicht beeinflusst. Antibiotische Behandlungen (unbekannter Art und aus unbekanntem Grunde) erfolgten in beiden Gruppen.

Fazit der Bewertung:

Die vorliegende Studie liefert Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und CT-Infektion im zweiten Trimenon. Durch das retrospektive Studiendesign sind Verzerrungen nicht ausgeschlossen. Die o. g. Kriterien für das matching erscheinen unzureichend, insbesondere beeinflussen Alter und sozioökonomischer Status sowohl CT-Prävalenz als auch Frühgeburtlichkeit, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt wird. Die Frage des Nutzens von Screening und Behandlung während der Schwangerschaft ist aufgrund des Studiendesigns wie oben beschrieben nicht zu beantworten, da keine Daten zur Behandlung der CT-Infektion in den betrachteten Gruppen vorliegen. Ebenso wenig kann aus der Studie ein geeigneter Testzeitpunkt abgeleitet werden.

Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V, Ammala P, Vaheri A, Puolakkainen M. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. APMIS 2001;109(9):636-40.

Fragestellung: Welche Rolle spielt die CT-Infektion im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und welche Auswirkungen ergeben sich für das Neugeborene?

Methode: Fall-Kontroll-Studie an Frauen und ihren Neugeborenen nach frühen Frühgeburten (23.-29. SSW)

Studienumfang: 41 Mütter, 50 Neugeborene

CT-Prävalenz: Mütter: 35,7% (lokaler Erregernachweis)

Testmethode: 1. PCR/Endozervikalabstriche/Abstriche von Schleimhäuten der Neugeb. 2. Serologisch bei den Müttern (MIF-test)

Zeitpunkt der Testung: Postpartal

Behandlung: Keine Angaben

Outcomes: Frühgeburt in der 23.- 29. SSW, Erregernachweis beim Neugeborenen

Ergebnisse: Bei ca. einem Drittel der untersuchten Mütter mit frühen Frühgeburten ließen sich serologisch und durch direkten lokalen Erregernachweis CT-Infektionen nachweisen, mehr als die Hälfte der Neugeborenen der serologisch oder PCR-Positiven waren infiziert.

Fazit der Autoren: Die CT-Prävalenz bei Frauen mit frühen Frühgeburten ist hoch, ebenso die Übertragungsrate auf die Neugeborenen. Der Krankheitswert des Erregernachweises durch die hochsensitive Testmethode bei den Neugeborenen ist jedoch unklar.

Fazit der Bewertung:

Eine Aussage zum Nutzen eines Screenings in der Schwangerschaft lässt sich aus der Studie nicht ableiten, da sämtliche Untersuchungen postpartal erfolgten, keine Kontrollgruppe untersucht wurde und keine Angaben zu antibiotischer Behandlung während der SS gemacht werden. Auch die Frage des Zusammenhangs zwischen Frühgeburt und CT-Infektion lässt sich aufgrund zahlreicher methodischer Schwächen (z. B.: keine Kontrollgruppe, Einschluss von 20% Mehrlingsschwangerschaften, nur ein Drittel der Mütter durch Endozervikalabstrich untersucht, kleiner Studienumfang) nicht ableiten.

Jain S. Perinatally acquired Chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants. J Matern Fetal Med 1999;8(3):130-3.

Fragestellung: Bedeutung der perinatal erworbenen CT-Infektion für Neugeborene und von mütterlicher Infektion und Behandlungsstatus

Methode: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie anhand von Krankenblättern von Neugeborenen, die wegen Symptomen (respiratorisch) vorgestellt wurden

Studienumfang: n = 66 (Neugeborene) n = 55 (Mütter)

CT-Prävalenz: (Neugeborene): 13%,

Testmethode: EIA oder GenProbe an Schleimhautabstrichen

Zeitpunkt der Testung: Bis 12 Wochen postpartal

Behandlung: Keine Angabe zur Behandlung bei infizierten Müttern während der SS

Outcomes: Pneumonie und/oder Konjunktivitis, Sepsis-Management vor definitiver CT-Diagnose

Ergebnisse: CT-infizierte Kinder hatten in 70% Konjunktivitis, 20% hatten eine Pneumonie-, 7% beides, 15% benötigten ein Sepsis-Management einschl. Breit-spektrum-Antibiose und Lumbalpunktion). 30% der Mütter der CT-positiven Kinder waren während SS CT-pos. und unbehandelt, 30% waren CT-negativ, 14% CT-pos. und behandelt, 22% hatten keinen CT-Test.

Fazit der Autoren: Hohe CT-Prävalenz bei symptomatischen Kindern, CT-Infektion ist mit erheblicher Morbidität behaftet.

Fazit der Bewertung:

Die Studie liefert Hinweise für eine hohe Morbidität bei CT-Infektion von Neugeborenen bis zur 12. Lebenswoche. Da keine Kontrollgruppe (symptomatische Neugeborene ohne CT-Infektion) untersucht wurde, ist eine Aussage zu Signifikanz und Ausmaß des Morbiditätsrisikos durch CT nicht möglich.

Die Daten der Studie lassen keine Aussagen zum Nutzen von Screening und Behandlung während der SS zu. Bei 30% der Mütter liegen keine Daten zur CT-Testung vor. Da der Anteil der CT-negativen und der CT-positiven unbehandelten Mütter (bei CT-positiven Kindern) gleich hoch ist (30%), lässt sich aus diesen Daten auch keine Beziehung von mütterlicher und kindlicher Besiedelung ableiten.

Kovacs L, Nagy E, Berbic I, Meszaros G, Deak J, Nyari T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. Int J Gynaecol Obstet 1998;62(1):47-54.

Fragestellung: Häufigkeit und Rolle von CT-Infektionen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit

Methode: Prospektive Kohortenstudie.

Studienumfang: n = 6161, Schwangere mit Einlingsschwangerschaften, (Multicenterstudie)

CT-Prävalenz: 5,7%,

Testmethode: GenProbe an Endozervikalabstrichen

Zeitpunkt der Testung: Keine Angaben

Behandlung: Roxithromycin 10 Tage 150 mg x 2 in einer kleinen Subgruppe

Outcomes: Niedriges Geburtsgewicht, vorz. Blasensprung, Intrauterine Wachstumsretardierung, vorz. Wehentätigkeit, Geburtskomplikationen und neonatale Mortalität

Ergebnisse: Keine signifikante Korrelation zwischen CT-Infektion und niedrigem Geburtsgewicht bzw. vorz. Blasensprung. Signifikanter Unterschied bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Signifikanter Unterschied bezüglich perinataler Mortalität (3,6% bei CT-pos. versus 2% bei CT-neg.). Signifikant höhere CT-Prävalenz bei verstorbenen untergewichtigen gegenüber verstorbenen normgewichtigen Neugeborenen.

Fazit der Autoren: CT-Infektionen in der Schwangerschaft sind von hoher Bedeutung, bei vorz. Wehentätigkeit sollte getestet werden, ein generelles Screening ist jedoch nur bei Hochrisikoschwangerschaften indiziert, bei niedrigem Risiko und unkompliziertem Verlauf nicht kosteneffektiv.

Fazit der Bewertung:

Die große Studie liefert Hinweise für eine Risikoerhöhung durch CT-Infektion bezüglich Frühgeburtsbestrebungen und perinataler Mortalität. Die Aussagekraft wird durch folgende methodische Schwächen eingeschränkt:

- Keine Angaben zu den hinsichtlich der Fragestellung relevanten Charakteristika der Studienpopulation und der Kontrollgruppen
- Kein matching (z. B. nach Alter, sozioökonom. Status, Rauchen, anamnestiche Risiken)
- Die eingangs gestellte Frage zur Frühgeburtslichkeit wird nicht beantwortet, da keine Daten zum Gestationsalter bei Geburt vorliegen
- Ob vorzeitige Wehentätigkeit in den Vergleichsgruppen zu Frühgeburten führte, wird nicht angegeben
- Zahlen zu relevanten neonatalen outcomes (Perinatale Behandlung auf der Intensivstation) werden erst in der abschließenden Diskussion ohne nähere Angaben (Signifikanz?) eingebracht.

Die wichtigste Aussage ist die zur Risikoerhöhung bezüglich der perinatalen Mortalität. Die Gesamtmortalität in der Studienpopulation liegt mit über 2% sehr hoch. Da belegt ist, dass die CT-Prävalenz mit Risikofaktoren assoziiert ist, die für die perinatale Mortalität relevant sind (s. o.), schwächt hier die fehlende Risikoadjustierung die Aussagekraft erheblich. Das Fazit der Autoren widerspricht in der Screening-Empfehlung den Schlussfolgerungen aus den eigenen Studiendaten.

Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002;325:1334.

Fragestellung: Assoziation von CT-Infektionen und bakterieller Vaginose im Zusammenhang mit Fehlgeburt vor der 16. Schwangerschaftswoche

Methode: Prospektive Kohortenstudie

Studienumfang: n = 1216 (Multicenterstudie)

CT-Prävalenz: 2,4%, (8,5% in Subgruppe bei Frauen unter 25)

Testmethode: LCR (Abbott) an Urinproben bzw. Vaginalabstrichen, Bestätigungstest bei positivem Resultat durch direkte Immunfluoreszenz

Zeitpunkt der Testung: Vor der zehnten Schwangerschaftswoche

Behandlung: Nicht angegeben

Outcomes: Prävalenz an Fehlgeburten vor der 16. Schwangerschaftswoche

Ergebnisse: Eine der 28 positiv getesteten Frauen hatte eine Fehlgeburt

Fazit der Autoren: Die Rate an CT-Infektionen in der getesteten Population war zu niedrig, um Rückschlüsse auf die Fehlgeburtshäufigkeit zuzulassen.

Fazit der Bewertung: Dem Fazit der Autoren ist zuzustimmen.

Rastogi S, Das B, Salhan S, Mittal A. Effect of treatment for Chlamydia trachomatis during pregnancy. Int J Gyn Obs 2003;80(2):129-37.

Fragestellung: Verbessert ein Screening und die Behandlung von CT-Infektionen das Outcome bei infizierten Schwangeren?

Methode: Prospektive Kohortenstudie

Studienumfang: n = 350

CT-Prävalenz: 18,8%

Testmethode: Direkte Immunfluoreszenz und PCR an Endocervikalabstrichen

Zeitpunkt der Testung: Erstes bis drittes Trimester

Behandlung: Erythromycin, 4-mal tgl. 500 mg für 7 Tage in Subgruppe (n = 17); es erfolgte Partnerbehandlung

Outcomes: Schwangerschaftsoutcomes

Ergebnisse: 3 Gruppen werden unterschieden, Gruppe 1 n = 17 (behandelt CT-positiv) davon 6 lost to follow up; Gruppe 2 n = 42 (unbehandelt CT-positiv) davon lost to follow up 16; Gruppe 3 n = 269 (CT-negativ) davon lost to follow up 142.

- im Vergleich Gruppe 2 zu 3 signifikant höhere Rate an Todgeburten

- im Vergleich Gruppe 2 zu 1 niedrigere mittlere Schwangerschaftsdauer

Fazit der Autoren: Durch die Studie ergeben sich Hinweise auf eine Reduktion von schwerwiegenden Geburtskomplikationen durch Routine-Screening und Behandlung von CT-Infektionen in der Schwangerschaft, insbesondere in Hochrisikogruppen, so dass ein Screening zwingend erforderlich ist.

Fazit der Bewertung: Aufgrund zahlreicher methodischer Mängel (sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patienten eingeschlossen, geringe Fallzahl, keine adäquate Vergleichsgruppe, hohe Anzahl an lost to follow up Patientinnen) lässt sich keine Aussage zum Nutzen eines Screenings in der Schwangerschaft aus der Studie ableiten. Auch zum geeigneten Screeningzeitpunkt finden sich keine Daten.

Skrablin S, Goluza T, Kuvací I, Kalafatic D, Plavec A, Gorajscan V, Zagar L, Zele-Starcevic L, Banovic V. First trimester microbiology of the cervix and the outcome of pregnancies at high risk for prematurity. Gynaecologia et Perinatologia 2002;11(4):143-9.

Fragestellung: Verbessert eine mikrobiologische Analyse eines Zervikalabstriches im ersten Trimester das Outcome von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Frühgeburtlichkeit?

Methode: Prospektive Kohortenstudie

Studienumfang: n = 155 Schwangere mit erhöhtem Risiko für Frühgeburtlichkeit (in der Vergangenheit späte Aborte oder spontane Frühgeburtlichkeit in mind. zwei der vorausgegangenen Schwangerschaften)

CT-Prävalenz: 11,6% (18 Patientinnen)

Testmethode: LCR

Zeitpunkt der Testung: Während des ersten Trimesters

Behandlung: Erythromycin, 2 g/d für 10 Tage oder Azitromycin 500 mg/d für 3 Tage

Outcomes: Schwangerschaftsverlauf

Ergebnisse: Von den 18 CT-positiven Patientinnen hatten 6 vorzeitige Wehen, der mittlere Geburtszeitpunkt lag bei 37,2 Wochen und nur 31% der Kinder wurden als gesund klassifiziert.

Fazit der Autoren: Zervikale Kolonisation mit aeroben und anaeroben Keimen und Ureaplasmen und Chlamydien hatten trotz Therapie einen negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und häufige neonatale Komplikationen.

Fazit der Bewertung:

Eine Aussage zum Nutzen eines Screenings in der Schwangerschaft lässt sich aus der Studie nicht ableiten, da im Studienkollektiv Schwangere mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit untersucht wurden. Auch die Frage des Zusammenhangs zwischen Frühgeburt und CT-Infektion lässt sich anhand dieser Studie aufgrund zahlreicher methodischer Schwächen und der geringen Fallzahl nicht beantworten.

8.5.4. Testmethodenvergleich

1. Informationssynthesen wie unter Kapitel 6.1. Zusätzlich:
2. Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, Pederson BS. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002;51(12):1021-1031,.
3. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 7;142(11):914-25.

8.5.5. Pooling

1. Bang D, Angelso L, Schirakow B, Westh H. Comparison of the Becton Dickinson strand displacement amplification and Cobas Amplicor Roche PCR for the detection of *Chlamydia trachomatis*: pooling versus individual tests. *Clin Microbiol.Infect.* 2003;9(10):1020-1023,
2. Clark AM, Steece R, Crouse K, Campbell J, Zanto S, Kartchner D, Mottice S, Pettit D. Multisite pooling study using ligase chain reaction in screening for genital *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm.Dis* 2001;28(10):565 -568.
3. Currie MJ, McNiven M, Yee T, Schiemer U, Bowden FJ. Pooling of clinical specimens prior to testing for *Chlamydia trachomatis* by PCR is accurate and cost saving. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4866-4867..
4. Diamant J, Benis R, Schachter J, Moncada J, Pang F, Jha HC, Bhatta RC, Porco T, Lietman T. Pooling of *Chlamydia* laboratory tests to determine the prevalence of ocular *Chlamydia trachomatis* infection. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8(2-3):109-117.
5. Gomes JP, Ferreira MA, De Sa AB, Catry MA. Pooling urine samples for PCR screening of *C. trachomatis* urogenital infection in women. *Sex Transm.Infect.* 2001;77(1):76-77.
6. Gomes JP, Viegas S, Paulino A, Catry MA. Sensitivity evaluation of the Gen-Probe AMP-CT assay by pooling urine samples for the screening of *Chlamydia trachomatis* urogenital infection. *Int J STD AIDS* 2002;13(8):540-542.
7. Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, Madico GE, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):481-485.
8. Kapala J, Copes D, Sproston A, Patel J, Jang D, Petrich A, Mahony J, Biers K, Chernesky M. Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies for diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2480-2483.

9. Krepel J, Patel J, Sproston A, Hopkins F, Jang D, Mahony J, Chernesky M. The impact on accuracy and cost of ligase chain reaction testing by pooling urine specimens for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm. Dis* 1999;26(9):504-507.
10. Lindan C, Mathur M, Kumta S, Jerajani H, Gogate A, Schachter J, Moncada J. Utility of pooled urine specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men attending public sexually transmitted infection clinics in Mumbai, India, by PCR. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1674-7
11. Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S. Detection of *Chlamydia trachomatis* in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. *APMIS* 1994;102(10):797-800.
12. Morre SA, Meijer CJ, Munk C, Kruger-Kjaer S, Winther JF, Jorgensens HO, van den Brule AJ. Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections by PCR in a low-prevalence population: cost-saving strategy for epidemiological studies and screening programs. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1679-1680.
13. Morre SA, van Dijk R, Meijer CJ, van den Brule AJ, Kjaer SK, Munk C. Pooling cervical swabs for detection of *Chlamydia trachomatis* by PCR: sensitivity, dilution, inhibition, and cost-saving aspects. *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2375-2376.
14. Peeling RW, Toye B, Jessamine P, Gemmill I. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for *Chlamydia trachomatis* control programmes. *Sex Transm. Infect.* 1998;74(1):66-70.

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.5. Pooling

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Morre SA, Meijer CJ, Munk C et al., 2000 Pooling of urine specimens for detection of asymptomatic Chlamydia Trachomatis Infections by PCR in a low prevalence population: cost saving strategy for epidemiological studies and screening programs. J of Clinical Microbiology Apr. 2000, p. 1679-80</p>	<p>PCR/ gepoolte Urinproben/5 er und 10er Pools</p>	<p>PCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 650</p>	<p>4% 26 positive Proben</p>	<p>Sens., Spez. bei 5er Pool: 100% (26/26), 100%. Sens., Spez. bei 10er Pool: 96%(25/26), 100%. Kosteneinsparungen von 61 bzw. 54% gegenüber individueller Testung Nachteil Pooling: Laborlogistik erforderlich für zeitnahes Nachtesten positiver Pools. Keine zugelassene Methode in bestimmten Regionen</p>	<p>Studientyp: Prospektive Kohortenstudie, Alle Proben mit Referenzstandard getestet. Population: Asymptomatische männliche Probanden (Soldaten), keine weiteren Angaben zur Population Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Angegeben für Prävalenzschätzungen mit Pooling, nicht für Testgütevergleich Pooling-Individualtestung Reproduzierbarkeit: Nicht untersucht Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Funding durch niederländischen Präventionsfond angegeben Peer Review (CRD, NHS abstract 20000757): Medizinische Effektivität: Studie liefert hierzu valide Daten (Einschränkung: Keine Power-Kalkulation zur Probenanzahl). Kostenanalyse: Wegen fehlender Angaben zu den Annahmen bei der Kostenanalyse keine Beurteilung dieser Analyse möglich, fragliche Übertragbarkeit auf andere Settings</p> <p>Basiert auf der Anzahl eingesparter Tests. Keine Sensitivitätsanalysen, Grundannahmen nicht angegeben, zusätzliche Personalkosten durch erforderliche zusätzliche QS-Maßnahmen und den Pooling-Prozess nicht berücksichtigt.</p> <p>Fazit TG: Studie liefert valide Daten für Testgütevergleich. Pooling von 5er Pools verändert die Testgüte nicht. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, 1998: Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. J of Clinical Microbiology Feb. 1998; p. 481-85</p>	<p>LCR/gepoolte Urinproben/ 4er und 10er Pools</p>	<p>LCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 1088</p>	<p>10%/ 110 positive Proben</p>	<p>Sens., Spez. bei 4er Pool: 100% (48/48), 100%. Sens., Spez. bei 10er Pool: 98,4% (61/62), 100%. (Keine Konfidenzintervalle/Signifikanzen angegeben). Der cut off (S/CO) wurde für die Pools gegenüber Einzeltestung von 1,0 um 0,8 auf 0,2 herabgesetzt um Sensitivitätsverluste zu vermeiden. Die erforderliche Reduktion der S/CO wurde über eine Pilotstudie (n = 148, verblindet) ermittelt. Kosteneinsparungen durch Pooling von 59% gegenüber individueller Testung, die Einsparungen variieren je nach Poolgröße und Prävalenz (optimale Poolgröße bei Prävalenz 4-20%: 3 oder 4) Nachteile Pooling: Zeitaufwand von 3 Stunden für die Nachtestung der positiven Pools, mögliche Probenverwechslungen durch Pooling. Erfordernis von zusätzlichen Standardabläufen zur Vermeidung von Fehlern, der gesamte Untersuchungsgang wird dadurch jedoch nicht wesentlich komplexer. Änderungen des FDA-zugelassenen Testverfahrens müssen den gesetzlichen QS-Bestimmungen genügen.</p>	<p>Studientyp: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht Population: Asymptomatische weibliche Probanden (U.S. army), Durchschnittsalter 22 Jahre. Hohe CT-Prävalenz. Verblindung: Angegeben für einen Teil der Studie Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht untersucht Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine Angaben Kostenanalyse: Test, Material und Personalkosten berücksichtigt, Sensitivitätstests durchgeführt. Zusätzliche Personalkosten durch erforderliche zusätzliche QS Maßnahmen und den Pooling-Prozess nicht berücksichtigt. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling. Fazit TG: Studie liefert valide Daten für Testgütevergleich, Pooling von 4er Pools verändert die Testgüte nicht. Studie liefert Hinweise für erhebliche Kosteneinsparungen durch Pooling.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prä-valenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
KAPALA J, COPES D, SPROSTON A. et al., 2000: Pooling Cervical Swabs and Testing by Ligase Chain Reaction are Accurate and Cost-Saving Strategies for Diagnosis of <i>Chlamydia trachomatis</i> . JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY July 2000; p. 2480-2483 Vol. 38, No. 7	LCR/ gepoolte Endozervikalproben/ 4er und 8er Pools	LCR/ Einzelprobe (bei diskrepantem Resultat Referenz-PCR & DFA)	N = 1288	4%/ 53 positive Proben	Individualtestung : Sens. 96%, Spez. 100% 4er Pools, Sens. 96%, Spez. 100% 8er Pools, Sens. 94%, Spez. 100%. Kein Unterschied von Spez. und Sens. zwischen individueller Testung und 4er Pools. Bei 8er Pools werden die Sens. gegenüber Individualtestung um 2% reduziert. Kosteneinsparungen 55-63% Einsparung Zeit für Testung: 50-65% Pooling kann durch Verdünnung von Inhibitoren zusätzliche zur Steigerung der Sens. führen. Absenken des S/CO (sample to cut off) um 0,2 bewirkt keine Sensitivitätssteigerung. Pooling könnte wegen der Nachtestungen zur Verzögerung der Diagnosestellung führen.	Studientyp: Prospektive Kohortenstudie. Alle Proben mit Referenztest untersucht. Population: Weibliche Probanden. Keine weiteren Angaben zu den Charakteristika der Population. (Erste Studie zu Pooling an zervikalen Proben). Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine Angaben Kostenanalyse: Material- und Personalkosten berücksichtigt Keine absoluten Werte (Material, Personal) angegeben. Nur prozentuale Angaben für Kosteneinsparungen. Keine Sensitivitätsanalyse, daher beschränkte Aussagekraft der ökonomischen Aussagen. Peer Review (CRD, NHS abstract 20001179): Med. Effektivität: Daten zeigen gute Testgenauigkeit bei Pooling, Einfluss von Inhibitoren durch Studie nicht zu beantworten. Fazit TG: Valide Daten zum Testgütevergleich insbesondere durch Reflex-Testung bei diskrepantem Resultat durch zwei andere Testsysteme (PCR/DFA). 4er Pools reduzieren Testgüte nicht, bei 8er Pools 2% Reduktion der Sens. Kostenanalyse: s. o.

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Currie MJ, McNiven M, Yee T at al., 2004: Pooling of Clinical Specimens Prior to Testing for Chlamydia trachomatis by PCR Is Accurate and Cost Saving. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY Oct. 2004; p. 4866-4867 Vol. 42, No. 10	PCR/ gepoolte Proben: Vaginal, Endozervikal, Urin/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 2600, (Vaginale Proben: 715, Endozervikale: 885, Urin: 1000)	4,5%/ 117 positive Proben	<p>Urin-Pools: Sens. 100%, Spez.100% (keine Änderung versus Individualtest) Vag-Abstrich-Pools: Sens.: 90%, Spez.: 100% Endoz. Abstrich-Pools: Sens.: 93%, Spez.: 99,9% Bei Pooling, PPW, NPV bei Urin im 5er Pool unverändert gegenüber Einzeltest. (Konfidenzintervalle sind angegeben): Keine signifikanten Unterschiede bei Vaginal/Endozervikalproben. Kein signifikanter Unterschied zwischen Präsenz inhibitorischer Faktoren bei gepoolten versus Einzelproben. Pooling führt zu 60% Reduktion der Testanzahl, 39% Kostenreduktion bezogen auf Anzahl benutzter Reagenzien, andere Materialien und Arbeitszeit der MTA. (Keine S/CO-Reduktion)</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht Population: Keine Angaben Verblindung: Nicht angegeben Konfidenzintervalle: Angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Keine näheren Angaben, funding durch ein Krankenhaus Kostenanalyse: Berücksichtigt werden Reagenzienkosten, Materialkosten, Arbeitszeit. Keine Angaben in absoluten Werten für die Grundannahmen, daher keine Rückschlüsse auf Vergleichbarkeit mit anderen Ländern möglich. Fazit TG: Valide Daten zu Testgütevergleich. 5er Pools (Urin) verändern die Testgüte nicht. Bei anderen Proben Reduktion der Sensitivität um bis zu 10%, Unterschied zu Individualtest jedoch nicht signifikant. Von Autoren selbst benannte Einschränkung der Aussagekraft durch unterschiedliche Behandlung der Individual- versus gepoolte Proben: Individuelle Testung immer am Frischmaterial, 60% der gepoolten Urin-Proben und nicht genannter Anteil der Genitalproben wurden dagegen vorher eingefroren (bis zu 4 Wochen). Die Aussagekraft erscheint durch diese Einschränkung nicht wesentlich beeinflusst.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Clark AM, Steece R, Crouse K et al., 2001: Multisite Pooling Study Using Ligase Chain Reaction in Screening for Genital Chlamydia trachomatis Infections Sex. Transm. Dis. Oct. 2001; p. 565-568 Vol 28, No.10	LCR/ Gepoolte Endo-Zervikalproben/5er und 10er Pools	LCR/ Einzelprobe	N = 3170/	5,8%/186 positive Proben	<p>Individualtest: Sens.: 98,9%, Spez.: 100%</p> <p>5er Pool : Sens. : 99,5% (185/186), Spez. : 100%</p> <p>10er Pool: Sens.: 98,9% (184/186) Spez.: 100%</p> <p>Kein Unterschied in Sens. und Spez. zwischen Individualtest versus 10er Pools, die Sensitivität liegt bei 5er Pools sogar um 0,6% höher als bei Individualtestung. (Keine Angabe zur Signifikanz, keine Konfidenzintervalle).</p> <p>Senkung des S/CO auf 0,2 bei Pooling. Diese Senkung bei gepoolten Proben führt nicht zu signifikanten Änderungen von Sens. und Spez.</p> <p>5er Pooling führt zu Einsparungen von im Mittel 53% bei den Reagenzien, 10er Pooling 47% Einsparung.</p> <p>Bei hohen Prävalenzen reduzieren sich die Einsparungen.</p> <p>Da die Nachtestung positiver Pools das Ergebnis verzögert, können Verzögerungen des Therapiebeginns resultieren.</p> <p>Da Pooling keine zugelassene Methode, ist nach amerikanischem Gesetz das Labor zur Durchführung einer Verifikationsstudie verpflichtet.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Alle Proben mit Referenztest untersucht</p> <p>Verblindung: Keine Angabe</p> <p>Population: Frauen, da Endozervikalproben, keine weiteren Angaben</p> <p>Konfidenzintervalle: Nicht angegeben</p> <p>Reproduzierbarkeit: Nicht getestet</p> <p>Power-Kalkulation: Nein</p> <p>Interessenkonflikte: Keine Angaben</p> <p>Kostenanalyse: Berücksichtigt nur Einsparungen bei Reagenzien, keine absoluten Werte angegeben, nur prozentuale Angaben. Keine Werte für die Kosten der Reagenzien angegeben, daher keine Vergleichsmöglichkeit zu anderen Ländern.</p> <p>Fazit TG: Die Studie liefert valide Daten zum Testgütevergleich. Pooling bewirkt bei 5er und 10er Pools von Zervikalproben keinen Testgüteverlust. Die Aussage, dass die Reduktion des S/CO auf 0,2 keine signifikanten Unterschiede bewirkt, kann anhand des Datenmaterials nicht geprüft werden, da u. a. keine Konfidenzintervalle angegeben werden.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prä-valenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Gomes JP, Viegas S, Pulino A et al., 2002. Sensitivity evaluation of the Gen- Probe AMP-CT assay by Pooling urine samples for the screening of Chlamydia trachomatis urogenital infection. Int J of STD & AIDS 2002;13:540-542</p>	<p>AMP-CT-TMA assay (Gen-Probe/ gepoolte Urinproben/ 4er und 8er Pools</p>	<p>PCR und AMP-CT-TMA assay (Gen-Probe) an Einzelproben</p>	<p>N = 264, davon 33 bereits vorher durch PCR gesicherte positive Proben</p>	<p>1,8% in der Studienpopulation/4 positive Proben im Studienkollektiv, zusätzlich 33 bekannt positive Kontroll.-Proben</p>	<p>Sens. für Individualtestung: 92%, Sens. für 4er Pool 94% (33/35) Sens. für 8er Pool 86,5% (32/37), (Konfidenzintervalle angegeben, keine Angabe zur Signifikanz) 4er Pools beim AMP-CT-TMA (Gen.Probe) sind gegenüber Individualtest mindestens gleich sensitiv. Durch Verdünnung inhibitorischer Substanzen kann das Pooling zusätzliche richtig-positive Ergebnisse liefern</p>	<p>Studiendesign: Evaluationsstudie zu Testsensitivität Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Urinproben von Männern und Frauen, keine weiteren Angaben zur Studienpopulation/Rekrutierung der Proben Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Power-Kalkulation: Nein Interessenkonflikte: Finanzielle Unterstützung durch Firma Bio- Merieux- Portugal Kostenanalyse: Keine Fazit TG: Es handelt sich um eine Sensitivitätsanalyse eines NAATs mit einer speziellen Amplifikationstechnik („transcription-mediated amplification“, TMA), für die bisher keine Pooling-Studie vorliegt. Studie liefert einen ersten Hinweis dafür, dass bei Pooling bis zu 4 Proben keine Sensitivitätsverluste resultieren könnten, die Aussagekraft wird eingeschränkt durch die geringe Probenanzahl (4 positive Proben im Studienkollektiv) Das Studiendesign lässt keine Aussage zur Spezifität zu. (Durch Hinzufügen von positiven Proben zu allen Pools sind Angaben zur Spezifität nicht ableitbar). 2 der positiven Proben wurden ausschließlich als 8er Pool und Individualtests getestet, nicht mit 4er Pools. Ob diese mit 4er Pool gefunden worden wären, bleibt offen. Daher ist auch die Aussage in Frage zu stellen, dass 4er Pools gegenüber Individualtest mindestens gleiche Sensitivität besitzen. Studie liefert keine valide Aussage zur Eignung des Testsystems für ein Pooling.</p>

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.5. Pooling

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Peeling RW, Toye B, Jessamine P et al., 1998: Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for Chlamydia trachomatis control programmes. Sex Transm Infect. 1998 Feb;74(1):66-70.</p>	<p>PCR/gepoolte, archivierte Urinproben/ 5er Pools</p>	<p>PCR/frische Einzelproben</p>	<p>N = 370</p>	<p>5% / 19 positive Proben</p>	<p>Sens.: 95%(18/19), Spez.: 100% bei 5er Pooling an aufgetauten Proben (verglichen mit Individualtestung bei frischen Proben)</p> <p>(Individualtest an allen aufgetauten Proben wurde nicht durchgeführt!)</p> <p>Kosteneinsparungen bei allen Pooling-Strategien, bei Prävalenzen von 5-20% , für 2er und 5er Pools. (Bei Prävalenz 5% und 5er Pools Einsparung von 53%)</p>	<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht, bei unterschiedlicher Probenbehandlung, . s. u. Verblindung: Ja Population:Männl. asympt. Probanden aus einer STD Klinik, keine weiteren Angaben zu den Charakteristika der Probanden. Bis zu 6 Monate lang eingefrorene Proben, deren originäre (per Abstrich verifizierte) PCR Ergebnisse vorlagen Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Nicht angegeben Interessenkonflikte: Teil-Finanzierung über eine ärztliche Stiftung (n. n. bez.) Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Modellierungen berücksichtigen ausschließlich Anzahl der Testkits Fazit TG: Die Pooling-Strategie führte zu einem Sensitivitätsverlust von 5% bei unveränderter Spezifität. Die Aussagekraft wird eingeschränkt durch die unterschiedliche Behandlung der Proben: Individualtest an Frischproben, Pooling an bis zu 6 Monate gefrorenen Proben. Autoren weisen auf die Notwendigkeit der Überprüfung dieses Resultats in einer prospektiven Studie an frischen Urinproben hin.</p>

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.5. Pooling

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prä-valenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Krepel J, Patel J, Sproston A et al., 1999: The Impact on Accuracy and Cost of Ligase Chain Reaction Testing by Pooling Urine Specimens for the diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections. Sex. Transm. Dis. Oct 1999; p. 504-507 Vol 26, No. 9	LCR/ gepoolte Urinproben/ 4er und 8er Pools (Zwei verschiedene cutoffs im Vergleich)	LCR/ Einzelprobe, DFA für diskrepante Resultate	N = 1220	9%/ 119 positive Proben	Individualtest: Sens.: 98,2% (109/111), Spez.: 100% 4er Pool : Sens. : 96,4%(107/111), Spez. : 100% 8er Pools : Sens.: 97,9% (48/49), Spez. : 100% S/CO auf 0,2 reduziert. Das Pooling kann durch Verdünnung von Inhibitoren zusätzliche Positive identifizieren, aber auch Positive maskieren (Keine Angabe zu Signifikanz, keine Konfidenzintervalle) Keine wesentlichen Änderungen der Testgüte bei Kosteneinsparungen von 38-46%	Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Männer und Frauen untersucht (97% Männer), keine Angaben zur Population. Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Modellierungen berücksichtigen ausschließlich Anzahl der Testkits Fazit TG: Studie liefert valide Daten zu med. Effektivität. Sensitivitätsverlust durch Pooling von bis zu 8 Proben beträgt unter 2% (Bedingung: S/CO auf 0,2 gesenkt). Keine Unterschiede in der Spezität.

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Bang D, Angelso L, Schirakow B, Westh H, 2003. Comparison of the Becton Dickinson strand displacement amplification and Cobas Amplicor Roche PCR for the detection of Chlamydia trachomatis: Pooling versus individual tests. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (10): 1020-3.</p>	<p>PCR/SDA gepoolte Abstriche (Urethra, Endozervix, Konjunktiven)/ 3er und 4er Pools (je nach erwarteter Prävalenz)</p> <p>SDA (neues Verfahren – Strangverdrängungssamplifikation + gleichzeitige Fluoreszenz-Detektion)</p>	<p>PCR/ Einzelprobe</p> <p>SDA/ Einzelprobe</p>	<p>N = 492 Asymptomatische/ symptomatische Fälle</p>	<p>9,5%/ (37/388 Patienten)</p>	<p>PCR war als Standard definiert, um Sens.und Spez. zu kalkulieren Alle Proben waren vor der Testung gefroren.</p> <p><u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 133):</u> Sens: 100% (90-100) Spez: 98,9% (94,5-99,9)</p> <p>Keine wesentlichen Änderungen der Testgüte bei Kosteneinsparungen von 38% bei 3er Pools und 37% bei 4er Pools.</p> <p><u>SDA Pool vs. Einzeltest (n = 133):</u> Sens: 86,5% (71,2-95,5-100) Spez: 98,9% (94,3-99,9)</p> <p>Autoren: Transportmedium, das verwendet wurde (2-SP) ist nicht vom Hersteller des SDA-Verfahrens empfohlen – ggf. ist dies die Ursache für die reduzierte Sensitivität im Pooling bei SDA. Weitere Untersuchungen sind notwendig.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Männer und Frauen untersucht (388 Frauen, 104 Männer), Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Methode wird nicht angegeben. Fazit TG: Die Pooling-Strategie führte bei zwei unterschiedlichen Verfahren zu differenten Ergebnissen. Während beim Pooling mit der PCR die Sensitivität im Vgl. zum Einzeltest unverändert blieb und die Spezifität nur geringfügig abnahm, kam es beim Pooling mit der SDA zu einem erheblichen Sensitivitätsverlust, so dass dieses Verfahren auch von den Autoren unter den in der Studie getesteten Bedingungen nicht für das Pooling empfohlen wird.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Diamant J, Benis R, Schachter J, Moncada J, Pang F, Jha HC, Bhatta RC, Porco T, Lietman T, 2001. Pooling of Chlamydia laboratory tests to determine the prevalence of ocular Chlamydia trachomatis infection. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8 (2-3): 109-17.</p>	<p>LCR gepoolte Abstriche (Konjunktiven)/ 5er Pools</p>	<p>LCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 170</p>	<p>8%/ (14/170 Patienten)</p>	<p><u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 34):</u> Auf Grund von unvollständigen und inkohärenten Ergebnisdaten ist die Berechnung von Sensitivität und Spezifität nicht möglich. Eine Darstellung der Testergebnisse (Individualtest versus Pooling) fehlt. Auffällig ist ein negativer Pool, der 5 Proben von 5 in Folge untersuchten Kindern enthält, die alle im Einzeltest positiv waren (5 falsch negative). Autoren weisen auf Möglichkeit von Entnahmefehler, Verzerrung durch die Reihenfolge der Entnahme für Individual- bzw. Pooling-Probe hin.</p> <p>Keine falsch positiven Pools.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie (split sample design) zur Eignung von Pooling als Testverfahren zur Prävalenzermittlung von CT-Infektionen in der Bindehaut bei Kindern, randomisierte Probandenselektion Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Verblindung der Ergebnisse der klinischen Augenuntersuchung gegen Labortestung. Keine Verblindung zu Pooling versus Einzeltestung angegeben Population: Kinder aus Westnepal, (Teilkollektiv einer laufenden randomisierten Studie zum Vgl. zweier Einnahmestrategien von Azithromycin) Konfidenzintervalle: Nur zu den mit Pooling bzw. Einzeltestung ermittelten Prävalenzen angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Nicht durchgeführt Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie zu einem deutlichen Sensitivitätsverlust führte bei unveränderter Spezifität. Es wurden unterschiedliche Proben für Individualtest/Pooling verwendet (split sample Design). Durch konsekutive Gewinnung der Proben vor Ort (Augenabstriche) möglicherweise Kreuzkontaminationen. Diese Studie bezieht sich nicht auf urogenitale CT-Infektionen. Aussagekraft und Übertragbarkeit wird u. a. eingeschränkt durch o. g. Besonderheiten des Designs, Art der Darstellung (Testergebnisse nicht im Einzelnen angegeben) und die kleine Studiengröße.</p>

8. Anhang

8.5. Literaturquellen und Einzelauswertungen zu gesondert bearbeiteten Fragestellungen sowie zur Hintergrunddarstellung

8.5.5. Pooling

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
Gomes JP et al., 2001 Pooling urine samples for PCR...	PCR gepoolte (Urinproben)/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 330	5,2%/ (17/329 Patienten)	PCR Pool vs. Einzeltest (n = 66): Sens.: 100% Spez.: 100% Kosteneinsparungen von 52% werden angegeben	Studiendesign: Nicht angegeben, wahrscheinlich prospektiv Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Frauen ohne weitere Angaben zur Population Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Methode wird nicht angegeben Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie mit PCR an Urin weder zu einem Sensitivitäts- noch zu Spezifitätsverlusten führte
Lindan C et al., 2005-08-30 Utility of pooled urine specimens for detection	PCR gepoolte (Urinproben)/ 5er Pools	PCR/ Einzelprobe	N = 690	2,2%/ (15/690 Patienten)	PCR Pool vs. Einzeltest (n = 138): Sens.: 92,9% (13/14) Spez.: 98,4% (122/124) Einsparungen an Tests hier 69,1%.	Studiendesign: Teilkollektiv einer laufenden randomisierten Studie zur Verhaltensänderung, prospektive Kohorte Alle Proben mit Referenztest untersucht Verblindung: Keine Angabe Population: Männer, die eine STD-Klinik aufsuchten Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Anzahl eingesparter Ansätze Fazit TG: Die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Einzelprobe ändert sich im 5er Urin-Pool von Männern nicht wesentlich, es ergeben sich zudem Hinweise auf erhebliche Kosteneinsparungen, allerdings ist die Prävalenz in der untersuchten Population niedrig, die Übertragbarkeit auf Frauen (Pooling von Urin) ist auch nach Ansicht der Autoren nicht gegeben und muss weiter untersucht werden.

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Lisby G, Scheibel J, Abrahamsson LO, Christensen ES, Paloheimo S, 1994. Detection of Chlamydia trachomatis in individual and pooled endocervical and urethral scrapes by a commercially available polymerase chain reaction. AP-MIS 1994; 102 (10): 797-800.</p>	<p>PCR gepoolte Abstriche (Urethra, Endozervix)/ 5er Pools</p>	<p>PCR/ Einzelprobe Bei Diskrepanzen zwischen Pool und Einzeltestung weiterer Einzeltest</p>	<p>N = 268</p>	<p>7,5%/ (20/268 Patienten)</p>	<p><u>PCR Pool vs. Einzeltest (n = 54):</u> Sens: 100% vs. 100% Spez: 99,2% vs. 97,3% 18 positive Pools 1 falsch positiver Pool, kein falsch negativer Pool</p> <p>(Es ist wissenschaftlich nicht unumstritten, die Berechnungen für Sensitivität und Spezifität bei Einzeltest und Pooling nebeneinander zu setzen.) Keine Änderungen der Sensitivität und geringe Einbußen bei der Spezifität bei Kosteneinsparungen (reine Analytikkosten) von 39%.</p>	<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Symptomatische Frauen (Ausfluss, Bauchschmerzen, Fertilisationsprobleme) Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Anzahl eingesparter Ansätze Fazit TG: Relativ kleine Studienpopulation, bei der die Pooling-Strategie zu keinem Sensitivitätsverlust führte, größere Studien müssen nach Angaben der Autoren diese Resultate untermauern und insbesondere die Möglichkeit der verminderten Sensitivität im Pool durch Verdünnung untersuchen.</p>

Quelle	Test/Art der Probe/ Pool-Größe	Referenztest	Probenanzahl	CT-Prävalenz/ Anzahl positiver Proben	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Morre SA, van Dijk R, Meijer CJ, van den Brule AJ, Kjaer SK, Munk C, 2001. Pooling cervical swabs for detection of Chlamydia trachomatis by PCR: sensitivity, dilution, inhibition, and cost-saving aspects. J Clin Microbiol 2001; 39 (6): 2375-6.</p>	<p>2 versch. PCR-Verfahren (Chlamydia PCR und Beta-globin PCR) gepoolte Zervikalabstriche 5er Pools</p>	<p>PCR/ Einzelprobe</p>	<p>N = 500 + 750</p>	<p>unklar</p>	<p>PCR (Chlamydia PCR) Pool vs. Einzeltest (n = 150): Die Berechnungen in der Studie sind nicht vollständig nachzuvollziehen. Mit Pooling wurden 2 positive Fälle mehr im Vgl. zum Individualtest entdeckt, ein Fall war im Pooling falsch negativ.</p> <p>Eine Reduktion der benötigten Testkits um 77% wird angegeben.</p>	<p>Studiendesign: Keine Angaben Alle Proben mit Referenztest untersucht. Verblindung: Keine Angabe Population: Keine Angaben zur Population Konfidenzintervalle: Nicht angegeben Power-Kalkulation: Keine Reproduzierbarkeit: Nicht getestet Kostenanalyse: Prozentuale Anzahl der eingesparten Testkits Fazit TG: 1. Vorliegende Studie hatte als Ziel einerseits die technische Optimierung von Pooling-Strategien (Input von 5-20µl) an 500 Proben mit 2 verschiedenen PCR-Verfahren. 2. Andererseits wurde am optimierten Ansatz durch Pooling von 5 Proben (an weiteren 750 Proben) die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Einzelprobe nach Aussage der Autoren nicht wesentlich verändert. Die Berechnungen in der Studie sind allerdings nicht vollständig nachzuvollziehen. Es ergeben sich Hinweise auf erhebliche Kosteneinsparungen.</p>

8.5.6. Literaturquellen zur Infektionshäufigkeit in Deutschland

1. Bremer V. Gonorrhö und genitale Chlamydiose in Deutschland nach Daten des STD-Sentinels des RKI. *Epid Bull* 2004;39:331-335
2. Eggert-Kruse W, Rohr G, Demirakca T, Rusu R, Naher H, Petzoldt D; Runnebaum B. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. *Human Reproduction* 1997;12:1464-1475
3. Gille G, Klapp C, Diedrich K, Schäfer A, Moter A; Griesinger G, Kirschner R, 2005. Chlamydien – eine heimliche Epidemie unter Jugendlichen. Prävalenzbeobachtung bei jungen Mädchen in Berlin. *DÄ* 18.07.05;102(28-29):A-2021
4. Heise H, Abokat U, Kaben U, Schumacher F, Gross G. Die Epidemiologie der sexuell übertragbaren Krankheiten im Einzugsgebiet der Universitäts-Hautklinik Rostock nach 1945. *Hautarzt* Oktober 1998;49(10):777-780
5. Hoyme UB. Chlamydia Infektion und Salpingitis. *Zentralbl Gynakol.* 1992;114(11):525-32.
6. Koch J, Kirschner R, Schäfer A. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV - und Chlamydia trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. *Epid Bull* 1997;18:121-122
7. Stock C, Guillen-Grima F, Prufer-Kramer L, Serrano-Monzo I, Marin-Fernandez B, Aguinaga-Ontoso I, Kramer A. Sexual behavior and the prevalence of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic students in Germany and Spain. *Eur J Epidemiol* 2001;17(4):385-90.

8.6. Kriterien für die Beurteilung von Screening-Programmen des „National Screening Committee“ Großbritanniens (und Übersetzung)

The NSC Criteria

The Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme

(<http://www.cancerscreening.nhs.uk/>)

The criteria, which are set out below, are based on the classic criteria first promulgated in a WHO Report in 1966 but take into account both the more rigorous standards of evidence required to improve effectiveness and the greater concern about the adverse effects of healthcare; regrettably some people who undergo screening will suffer adverse effects without receiving benefit from the programme.

These criteria have been prepared taking into account international work on the appraisal of screening programmes, particularly that in Canada (2) and the United States (3). It is recognised that not all of the Criteria and questions raised in the Format will be applicable to every proposed programme, but as many as possible should be answered since this will assist the NSC to make quicker and better evidence based decisions.

All of the following criteria should be met before screening for a condition is initiated:

The condition

1. The condition should be an important health problem.
2. The epidemiology and natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood and there should be a detectable risk factor, or disease marker and a latent period or early symptomatic stage.
3. All the cost-effective primary prevention interventions should have been implemented as far as practicable.

The test

4. There should be a simple, safe, precise and validated screening test.
5. The distribution of test values in the target population should be known and a suitable cut-off level defined and agreed.
6. The test should be acceptable to the population.
7. There should be an agreed policy on the further diagnostic investigation of individuals with a positive test result and on the choices available to those individuals.

The treatment

8. There should be an effective treatment or intervention for patients identified through early detection, with evidence of early treatment leading to better outcomes than late treatment.
9. There should be agreed evidence based policies covering which individuals should be offered treatment and the appropriate treatment to be offered.

10. Clinical management of the condition and patient outcomes should be optimised by all health care providers prior to participation in a screening programme.

The screening programme

11. There must be evidence from high quality Randomised Controlled Trials that the screening programme is effective in reducing mortality or morbidity. Where screening is aimed solely at providing information to allow the person being screened to make an “informed choice” (e. g. Down’s syndrome, cystic fibrosis carrier screening), there must be evidence from high quality trials that the test accurately measures risk. The information that is provided about the test and its outcome must be of value and readily understood by the individual being screened.
12. There should be evidence that the complete screening programme (test, diagnostic procedures, treatment/ intervention) is clinically, socially and ethically acceptable to health professionals and the public.
13. The benefit from the screening programme should outweigh the physical and psychological harm (caused by the test, diagnostic procedures and treatment).
14. The opportunity cost of the screening programme (including testing, diagnosis, treatment, administration, training and quality assurance) should be economically balanced in relation to expenditure on medical care as a whole (i.e. value for money).
15. There must be a plan for managing and monitoring the screening programme and an agreed set of quality assurance standards.
16. Adequate staffing and facilities for testing, diagnosis, treatment and programme management should be made available prior to the commencement of the screening programme.
17. All other options for managing the condition should have been considered (e.g. improving treatment, providing other services), to ensure that no more cost effective intervention could be introduced or current interventions increased within the resources available.
18. Evidence-based information, explaining the consequences of testing, investigation and treatment, should be made available to potential participants to assist them in making an informed choice.
19. Public pressure for widening the eligibility criteria for reducing the screening interval, and for increasing the sensitivity of the testing process, should be anticipated. Decisions about these parameters should be scientifically justifiable to the public.

References:

- Department of Health. Screening of pregnant women for hepatitis B and immunisation of babies at risk. Health Service Circular: HSC 1998/127
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. Geneva: WHO, 1968.
- Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. Br Med Bull 1971;27:3-8.
- Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. Lancet 1975;2:357-9.
- Wald NJ (Editor). Antenatal and Neonatal screening. Oxford University Press, 1984.
- Holland WW, Stewart S. Screening in Healthcare. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1990.
- Gray JAM. Dimensions and definitions of screening. Milton Keynes: NHS Executive Anglia and Oxford, Research and Development Directorate, 1996.

Übersetzung der NSC Kriterien (Sander, KBV, 2003)

Die Erkrankung

1. Bei der Erkrankung handelt es sich um ein bedeutendes Gesundheitsproblem.
2. Die Epidemiologie und der Verlauf der Erkrankung, einschließlich der verschiedenen Erkrankungsstadien vom Verdacht bis zur manifesten Erkrankung, sollten bekannt sein. Es sollten ein erkennbarer Risikofaktor oder Marker sowie Frühstadien der Erkrankung bekannt sein.
3. Alle kosteneffektiven Primärpräventionen sollten soweit praktikabel vorhanden sein.

Der Test

4. Es sollte ein einfacher, sicherer, genauer und zuverlässiger Screeningtest vorhanden sein.
5. Die Verteilung der Testwerte in der Zielpopulation sollte bekannt und ein angemessener Grenzwert definiert und akzeptiert sein.
6. Der Test sollte in der Bevölkerung akzeptiert sein.
7. Es sollte eine allgemein akzeptierte Strategie der weiteren Abklärungsdiagnostik von Personen mit positivem Testergebnis bekannt sein und diesen Personen angeboten werden können.

Die Behandlung

8. Es sollte eine effektive Behandlung oder Intervention für die identifizierten Personen vorhanden sein, bei der sicher ist, dass eine frühere Behandlung bessere Ergebnisse zeitigt als eine spätere.
9. Es sollte eine allgemein akzeptierte, wissenschaftlich begründete Übereinkunft dahingehend bestehen, welchen Personen eine Behandlung angeboten werden sollte und was eine angemessene Behandlung beinhaltet.
10. Das klinische Management der Erkrankung und damit das Behandlungsergebnis sollte von allen im Screening-Programm Beteiligten optimiert werden.

Das Screening-Programm

11. Es muss Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, dass das Screening-Programm Mortalität oder Morbidität effektiv senkt.
Wenn ein Screening-Programm nur darauf abzielt, den gescreenten Personen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, muss Evidenz aus hoch qualitativen Studien vorliegen, dass der Test das Risiko genau und sicher misst. Der Test und seine Ergebnisse müssen durch die gescreenten Personen zu verstehen sein.
12. Es sollte belegt sein, dass das komplette Screening-Programm (Test, Abklärungsdiagnostik, Behandlung/Intervention) klinisch, sozialpolitisch und ethisch von der medizinischen Fach – und der breiten Öffentlichkeit akzeptierbar ist.
13. Der Nutzen des Screening-Programms soll den physischen und psychologischen Schaden (hervorgerufen durch den Test, die Abklärungsdiagnostik und Behandlung) überwiegen.
14. Die opportunistischen Kosten des Screening-Programms (Test, Abklärungsdiagnostik, Behandlung, Administration, Fort-/Ausbildung und Qualitätssicherung)

soll in einem ökonomischen ausgewogenem Verhältnis zu den Gesamtausgaben im jeweiligen Gesundheitssystem stehen.

15. Es muss eine Planung zur Organisation und zum Monitoring des Screening-Programms sowie ein akzeptiertes Set von Qualitätssicherungs-Standards vorliegen.
16. Eine adäquate personelle, räumliche und technische Ausstattung für Testung, Abklärungsdiagnostik, Behandlung und Programm-Management muss vor Beginn des Screening-Programms sichergestellt sein.
17. Alle anderen Optionen zum Managen der fraglichen Erkrankung müssen bedacht worden sein (z. B. Verbesserung der Behandlung, Umsetzung) um sicherzustellen, dass keine zusätzlichen kostenintensiven Interventionen eingeführt werden bzw. das derzeitige Interventionen überdurchschnittlich zunehmen.

8.7. Beratungsantrag und Begründung zum Chlamydien-Screening

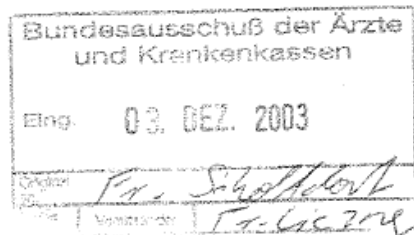


Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss Familienplanung
Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg



Dezernat 2
Versorgungsqualität und
Sicherstellung
Dr. Bernhard Gibis
Reinhardtstr. 18
10117 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1501
Fax: 030 / 40 05 – 1590
bgibis@kbv.de
www.kbv.de/qualitaet

g/mu/sa
24. November 2003

Chlamydien-Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt die Beratung des Themas „Chlamydien-Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren“ in Anlehnung an die geltenden Verfahrensrichtlinien zu § 135 Abs. 1 SGB V.

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten bestehen Hinweise für den Nutzen eines Screenings auf genitale Chlamydieninfektionen in bestimmten Risikogruppen hinsichtlich der Primärprävention von entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens, die zu ektopischen Schwangerschaften, tubarer Sterilität und anderen schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen können. Aufgrund der Bedeutung tubarer Sterilitäten und den damit verbundenen Aufwändungen ist das Beratungsthema prioritär zu beraten.

Ausführliche Angaben zu Fragen des Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit sind als Anlage beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Bernhard Gibis

Chlamydien-Screening bei sexuell aktiven Frauen unter 25 Jahren

(Dr. M. Mund, KBV, 24.11.2003)

Hintergrund

Die Chlamydia trachomatis Infektion gilt weltweit als häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Die Infektion verläuft weitgehend asymptomatisch und birgt bei der Frau die Gefahr entzündlicher Erkrankungen des kleinen Beckens (Pelvic Inflammatory Disease, PID).

Bis zu 40% der Frauen mit Chlamydieninfektionen entwickeln ein PID. In ca 20% dieser Fälle tritt als Folgekomplikation eine Sterilität ein, in 18% chronische Unterbauchschmerzen und in 9% ektopische Schwangerschaften (1).

Beim Neugeborenen können Konjunktivitis und Pneumonien die Folge einer Infektion über die Mutter sein. In Deutschland ist ein Screening auf Chlamydia trachomatis bei Schwangeren (mittels Antigennachweis mit Enzymimmunoassay oder Gensondentest ohne Amplifikation) seit 1995 Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge.

Die Chlamydia trachomatis-Prävalenz variiert in unterschiedlichen Populationen, eine Gruppe mit hohem Risiko ist die der sexuell aktiven unter 25 jährigen Frauen (> 5%), bei Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch wurden besonders hohe Prävalenzen gefunden ($\geq 8\%$) (1). Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter ab, für Deutschland schätzt das Robert Koch Institut die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 300.000, die durchschnittliche Prävalenz wird mit 2-5% angegeben (2).

Eine Studie aus Berlin (1995-96) ergab bei 20 bis 40 jährigen Frauen eine Prävalenz von 3,6%, in Untergruppen (niedriges Alter) stieg die Prävalenz auf bis zu 20% (3).

Die genitale Chlamydia trachomatis-Infektion lässt sich wirksam und kostengünstig behandeln (20), wobei auf die konsequente Partnermitbehandlung Wert zu legen ist. Die antibiotische Behandlung erfolgt in der Regel mit Doxycyclin oder Azithromycin, alternativ mit Erythromycin.

Evidenz

Die Frage des Nutzens eines Screenings auf genitale Chlamydieninfektionen gemäß den Kriterien des englischen National Screening Committee (NSC-Kriterien, (25)) wird international überwiegend positiv beantwortet (8).

Es existiert eine randomisierte, kontrollierte Studie, die zeigen konnte, dass die PID-Inzidenz in der gescreenten Gruppe um 56% niedriger lag als in der ungescreenten Kontrollgruppe (7). Zwei weitere aktuelle randomisierte Studien aus Dänemark zeigen eine PID- Reduktion um 50% (26, 27).

Darüber hinaus existieren Fall-Kontrollstudien (4-6), die darauf hinweisen, dass ein Screening die Prävalenz genitaler Infektionen und PID bei Frauen signifikant senkt. In Schweden existiert seit 1985 ein nationales (opportunistisches) Screeningprogramm. Mit ansteigenden Teilnehmerinnenzahlen zwischen 1985 und 1991 konnte ein Abfall der Prävalenz der Infektion um 60% beobachtet werden (4). Im gleichen Zeitraum nahm die Inzidenz an ektopischen Schwangerschaften ab (5). Ein 1986 in Wisconsin,

USA implementiertes risikoassoziiertes Screeningprogramm führte zu einer Reduktion der Prävalenz der Infektion um 53% im Jahr 1990 (6).

Risikofaktoren für genitale Chlamydieninfektionen

Im Rahmen epidemiologischer Studien konnten insbesondere folgende Risikofaktoren für Chlamydia trachomatis Infektionen identifiziert werden:

- Alter unter 25
- Häufige Partnerwechsel
- Präsenz anderer Geschlechtskrankheiten

Höhere Prävalenzen wurden zudem in folgenden Gruppen festgestellt:

- vor geplantem Schwangerschaftsabbruch
- niedriger sozioökonomischer Status

Die meisten Empfehlungen hinsichtlich eines risikoadaptierten Screenings berücksichtigen die genannten Faktoren.

Testverfahren

Folgende Testverfahren stehen zur Verfügung:

- Zellkultur
- Enzymimmunoassay (EIA), als Labortest und als Schnelltest mit vorgefertigten Trägern
- Immunfluoreszenztest (IFT)
- Nicht amplifizierter Nukleinsäurenachweis (Gensondentest, „Pace2“)
- Polymerasekettenreaktion (PCR), amplifiziertes Testverfahren
- Ligasekettenreaktion (LCR), amplifiziertes Testverfahren (Für die letztgenannten amplifizierten Verfahren eignet sich als Testmaterial der Zervixabstrich oder Urin), für die anderen der Zervixabstrich.

Zahlreiche vergleichende Studien zeigen eine höhere Sensitivität der amplifizierten Testverfahren (PCR, LCR) gegenüber nicht amplifizierten (9 -16), besonders weite Variationen bezüglich Sensitivität und Spezifität zeigen sich bei den laborunabhängigen Schnelltests. (Siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang)

Die Variationen bei den Literaturangaben über Sensitivität und Spezifität sind bei den nicht amplifizierten Testverfahren deutlich größer als bei den amplifizierten.

Die Sensitivität für EIA schwankt (siehe Tabelle 1) zwischen 42 und 70%, die Spezifität zwischen 94 und 100%.

Für die PCR Zervix wird eine Sensitivität zwischen 87,6 und 98% angegeben und eine Spezifität zwischen 98,6 und 99%, für die LCR Zervix eine Sensitivität zwischen 90 und 93,9% sowie eine Spezifität von 98 bis 99%.

In der Mehrzahl der Vergleichsstudien werden Kulturverfahren als Goldstandard verwendet, ein Teil der Studien verwendet mehrere Referenztests. Die Chlamydien-Kultur bietet den Vorteil einer sehr hohen Spezifität, sodass falsch positive Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können, die Sensitivität schwankt jedoch je nach Labor zwischen 50 und 90% (13). Neuere Untersuchungen verwenden als Referenz daher amplifizierte Verfahren.

Kosten-Nutzen Analysen

In einer Kosten-Nutzen-Analyse aus USA werden sieben Screening-Strategien einschliesslich Enzymimmunoassays (EIAs) und amplifizierter Methoden bezüglich der Kosten verglichen. Bei den berücksichtigten Folgekosten einer Chlamydieninfektion wurden Krankheitskosten für Schwangere und nicht Schwangere, Männer und Neugeborene einbezogen. Für den EIA Test wurde eine

Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94,6% zugrunde gelegt, die Chlamydia-trachomatis Prävalenz in dieser Studie lag bei 9%. (n=3.780).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein Screeningprogramm mit amplifizierten Methoden am günstigsten ist (10).

Die Mehrzahl der vorliegenden Kosten-Nutzenanalysen favorisiert ein Screening mit amplifizierten Verfahren.

Da diese Verfahren hohe Kosten verursachen, existieren inzwischen mehrere unterschiedliche Strategien, um die Kosten bei gleichbleibend hoher Sensitivität und Spezifität zu verringern. Zu den evaluierten Methoden gehören Pooling-Strategien, die sowohl für Zervikalabstriche als auch für Urinproben untersucht wurden (17, 18). Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz der weitaus preisgünstigeren, aber weniger sensitiven Enzymimmunoassays (EIAs), und das Nachtesten von Proben, deren Ergebnis in der sogenannten negativen Grauzone liegt, durch amplifizierte Tests (19). Die CDC (1) stellt in ihren aktuellen Empfehlungen fest, dass die vorliegenden Daten für beide Verfahren der Kostenreduktion einen Nutzen andeuten, dass sie jedoch beide einer Erprobung in der Routine bedürfen.

Internationale Leitlinien

Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) empfiehlt (Grad A-Empfehlung) regelmäßiges Screening von Frauen unter 25 Jahren und stellt fest, dass die Evidenz für den Nutzen dieser Maßnahme hinsichtlich der Reduktion von PID gut sei.

Belege für einen Nutzen eines Routinescreenings bei Männern sieht die USPSTF derzeit nicht (21).

Die *Canadian Task Force on Preventive Health Care* empfiehlt (Grad B Empfehlung) jährliches Screening für Hochrisikogruppen (Frauen unter 25 Jahren und in anderen Risikogruppen, z. B. Frauen und Männer mit mehreren Sexualpartnern, bei häufigem Partnerwechsel etc.) (22).

Die *schottischen (SIGN) Leitlinien* empfehlen ein Screening von sexuell aktiven Frauen unter 25 und anderer Hochrisikogruppen (bei Schwangerschaftsabbruch, häufig wechselnde Partner etc.) (23)

Die *Europäischen Leitlinien* für sexuell übertragbare Krankheiten empfehlen als Konsensuspapier von *WHO (World Health Organization)*, *AGUM (Association for Genito-Urinary Medicine)* und *IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections)* ein Screening für Frauen unter 25 und für andere Hochrisikogruppen (wechselnde Partner, vor Schwangerschaftsabbruch etc.) (24).

Zusammenfassung

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Daten bestehen Hinweise für den Nutzen eines Screeningverfahrens auf genitale Chlamydieninfektionen in bestimmten Risikogruppen hinsichtlich der Primärprävention von entzündlichen Erkrankungen des kleinen Beckens, die zu ektopischen Schwangerschaften, tubarer Sterilität und anderen schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen können. Ein opportunistisches Screening wäre in Deutschland im Zusammenhang mit den Untersuchungen und Beratungen zur Empfängnisverhütung denkbar. Aufgrund der Bedeutung tubarer Sterilitäten und den damit verbundenen Aufwänden ist das Beratungsthema prioritär zu beraten"

Anhang 1

Literatur

- (1) R. E. Johnson, W. J. Newhall, J. R. Papp, J. S. Knapp, C. M. Black, T. L. Gift, R. Steece, L. E. Markowitz, O. J. Devine, C. M. Walsh, S. Wang, D. C. Gunter, K. L. Irwin, S. DeLisle, and S. M. Berman. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections--2002. *MMWR Recomm.Rep.* 51 (RR-15):1-38, 2002.
- (2) Robert Koch Institut (RKI). Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch *Chlamydia trachomatis*. *Epidemiologisches Bulletin* 12:1-4, 2001.
- (3) J. Koch and W. Kirschner. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydiae-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. *Infektionsepidemiologisches Bulletin* 97 (II):1-7, 1997.
- (4) B. F. Herrmann, A. B. Johansson, and P. A. Mardh. A retrospective study of efforts to diagnose infections by *Chlamydia trachomatis* in a Swedish county. *Sex Transm.Dis.* 18 (4):233-237, 1991.
- (5) M. Egger, N. Low, G. D. Smith, B. Lindblom, and B. Herrmann. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 316 (7147):1776-1780, 1998.
- (6) D. G. Addiss, M. L. Vaughn, D. Ludka, J. Pfister, and J. P. Davis. Decreased prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin. *Sex Transm.Dis.* 20 (1):28-35, 1993.
- (7) D. Scholes, A. Stergachis, F. E. Heidrich, H. Andrilla, K. K. Holmes, and W. E. Stamm. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N.Engl.J.Med.* 334 (21):1362-1366, 1996.
- (8) UK Department of Health. Summary and conclusions of CMO's Expert Advisory Group on *Chlamydia trachomatis*. 1998.
- (9) M. Chernesky, D. Jang, J. Krepel, J. Sellors, and J. Mahony. Impact of reference standard sensitivity on accuracy of rapid antigen detection assays and a leukocyte esterase dipstick for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in first-void urine specimens from men. *J.Clin.Microbiol.* 37 (9):2777-2780, 1999.
- (10) M. R. Howell, T. C. Quinn, W. Brathwaite, and C. A. Gaydos. Screening women for chlamydia trachomatis in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. *Sex Transm.Dis.* 25 (2):108-117, 1998.
- (11) T. L. Lauderdale, L. Landers, I. Thorneycroft, and K. Chapin. Comparison of the PACE 2 assay, two amplification assays, and Clearview EIA for detection of *Chlamydia trachomatis* in female endocervical and urine specimens. *J.Clin.Microbiol.* 37 (7):2223-2229, 1999.
- (12) W. J. Newhall, R. E. Johnson, S. DeLisle, D. Fine, A. Hadgu, B. Matsuda, D. Osmond, J. Campbell, and W. E. Stamm. Head-to-head evaluation of five chlamydia tests relative to a quality-assured culture standard. *J.Clin.Microbiol.* 37 (3):681-685, 1999.
- (13) J. Schachter. Rapid diagnosis of sexually transmitted diseases--speed has a price. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 4 (3):185-189, 1986.

- (14) S. Schepetiuk, T. Kok, L. Martin, R. Waddell, and G. Higgins. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urine samples by nucleic acid tests: comparison with culture and enzyme immunoassay of genital swab specimens. *J.Clin.Microbiol.* 35 (12):3355-3357, 1997.
- (15) Pol B. Van der, J. A. Williams, and R. B. Jones. Rapid antigen detection assay for identification of *Chlamydia trachomatis* infection. *J.Clin.Microbiol.* 33 (7):1920-1921, 1995.
- (16) E. Van Dyck, M. Ieven, S. Pattyn, L. Van Damme, and M. Laga. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J.Clin.Microbiol.* 39 (5):1751-1756, 2001.
- (17) J. P. Gomes, S. Viegas, A. Paulino, and M. A. Catry. Sensitivity evaluation of the Gen-Probe AMP-CT assay by pooling urine samples for the screening of *Chlamydia trachomatis* urogenital infection. *Int.J.STD AIDS* 13 (8):540-542, 2002.
- (18) J. Kapala, D. Copes, A. Sproston, J. Patel, D. Jang, A. Petrich, J. Mahony, K. Biers, and M. Chernesky. Pooling cervical swabs and testing by ligase chain reaction are accurate and cost-saving strategies for diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. *J.Clin.Microbiol.* 38 (7):2480-2483, 2000.
- (19) L. Ostergaard and J. K. Moller. Use of PCR and direct immunofluorescence microscopy for confirmation of results obtained by Syva MicroTrak *Chlamydia* enzyme immunoassay. *J.Clin.Microbiol.* 33 (10):2620-2623, 1995.
- (20) C. Y. Lau and A. K. Qureshi. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm.Dis.* 29 (9):497-502, 2002.
- (21) Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. *Am.J.Prev.Med.* 20 (3 Suppl):90-94, 2001.
- (22) H. D. Davies and E. E. Wang. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *CMAJ.* 154 (11):1631-1644, 1996.
- (23) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Genital *Chlamydia Trachomatis* Infection. A National Clinical Guideline (SIGN publication No.42). Anonymous. Anonymous. 2000.
- (24) Stry. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int.J.STD AIDS* 12 Suppl 3:30-33, 2001.
- (25) UK National Screening Committee. The UK National Screening Committee's Criteria for Appraising the Viability, Effectiveness and Appropriateness of a Screening Programme (Appendix C). In: *Second Report of the UK National Screening Committee*, Anonymous 2000, p. 26-27.
- (26) L. Ostergaard, B. Andersen, J. K. Moller, and F. Olesen. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of *Chlamydia trachomatis* in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. *Clin.Infect.Dis.* 31 (4):951-957, 2000.
- (27) B. Andersen, F. Olesen, J. K. Moller, and L. Ostergaard. Population-based strategies for outreach screening of urogenital *Chlamydia trachomatis* infections: a randomized, controlled trial. *J.Infect.Dis.* 185 (2):252-258, 2002.

Anhang 2

Tabelle 1: Testmethoden zum Nachweis von Chlamydia trachomatis/ Labortests

Testmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz	Autor	N =
EIA	42	100	Antigen-Elisa	Van Dyck, 2001	733
LCR/Cervix	90	98			
PCR/Cervix	98	98,6			
EIA	45	100	Kultur	Schepetiuk, 1997	1005
LCR/Urin	75	100			
PCR/Urin	95	99,9			
EIA(auch Schnelltests)	70	94	Kultur	Howell, 1998	18.000 (Metaanalyse aus 23 Studien)
Pace 2	75,9	98,8			
PCR Cervix	87,6	99			
PCR Urin	89,3	99			
LCR Cervix	93,9	99			
LCR Urin	89,7	99			
Kultur	85	100			
IFT(DFA)	75,3	99,92	Kultur	Newhall, 1999	4.980
EIA (3 Tests)	61,1-70,6	99,94-99,96			

Tabelle 2: Testmethoden zum Nachweis von Chlamydia trachomatis/ Schnelltests

Testmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz	Autor	N =
Sure Cell (EIA)	75	100	Kultur und DFA	Van der Pol, 1995	507
Clearview Chlamydia(EIA)	67,7	95,5	LCR/Urin	Chernesky, 1999	128
Chlamydia Abott	70,9	95,5			
Surecell(Kodak)	62,9	100			
Clearview EIA	50	100	3 positive Referenzteste	Lauderdale, 1999	787
Pace 2	80,6	99,9			
LCR Abbott	96,8	99,9			
Gen Probe (amplifiziert)	100	99,9			
Quick Vue EIA (Prävalenz ↓)	25	100	PCR Cervix	Rani, 2002	100
Quick Vue EIA (Prävalenz ↑)	65	100			
EIAs, inklusive unterschiedl. Schnelltests	70	94	Kultur	Howell 1998 (s. Tabelle1)	18.000

8.8. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

Banz. Nr. 100 (S. 11 495) vom 29.05.2004

Bekanntmachungen

□ Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung

[1837 A] **Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über ein Beratungsthema zu Überprüfungen
gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Vom 13. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 11. Mai 2004 wird folgendes Thema indikationsbezogen beraten:
„Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges bis zum 30. August 2004 möglichst in elektronischer Form einzureichen an folgende Adresse:

praevention_chlamydien@g-ba.de.

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Siegburg, den 13. Mai 2004
Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. H e s s

8.9. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 Abs. 5 SGB V über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 13. Mai 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 11. Mai 2004 wird folgendes Thema indikationsbezogen beraten:

„Screening auf genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen bei Frauen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizini-

schen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges bis zum 30. August 2004 möglichst in elektronischer Form einzureichen an folgende Adresse: praevention_chlamydien@g-ba.de. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Siegburg, den 13. 5. 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. Hess

8.10. Fragenkatalog vom 11. Mai 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Familienplanung“

Fragenkatalog zum Thema: “Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion bei Frauen“

Vorbemerkungen

Die nachstehenden Fragen beziehen sich sowohl auf die Untersuchung schwangerer (im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge) als auch nicht schwangerer Frauen und sollten dementsprechend differenziert (Schwangere/nicht Schwangere) beantwortet werden.

Maßgeblich für die Beratung des Bundesausschusses sind die wissenschaftlichen Belege (Studien und sonstige wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (zitierte Literatur bitte möglichst in Kopie beilegen). Sollten Sie einzelne Fragen nicht beantworten können, bitten wir Sie um entsprechende Kennzeichnung, da auch dies ein wertvoller Hinweis für die Beratungen sein kann.

Epidemiologie

1. Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von genitalen Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen in Deutschland (wenn möglich stratifiziert nach Altersgruppen, z. B. in 5-Jahresschritten)?
2. Welche relevanten Folgeerkrankungen kommen mit welcher Häufigkeit vor und wie ist der ätiologische Zusammenhang zwischen diesen Folgeerkrankungen mit genitalen Chlamydien-Infektionen belegt?
3. Welche Risikofaktoren prädisponieren für genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen?

Testverfahren allgemein

4. Welche Testverfahren stehen zum Nachweis einer genitalen Chlamydien-Infektion zur Verfügung und wie sind Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte) und Reproduzierbarkeit dieser Testverfahren zu bewerten?
5. Ist eine Partner-Diagnostik erforderlich, wenn ja, mit welchem Testverfahren?

Therapie

6. Welche Therapien sind bei Vorliegen einer genitalen Chlamydia trachomatis-Infektion einzusetzen (bitte konkrete Angaben zu Dosierungen und Dauer)?
7. Wie ist die therapeutische Wirksamkeit belegt und welche Nebenwirkungen hat die Therapie?
8. Wie hoch schätzen Sie die Compliance bei der Frau und ggf. beim Partner, ggf. für unterschiedliche Therapieregime?
9. Wie hoch sind die Therapiekosten pro Standardbehandlungsfall (ggf. unter Einschluss der Partnerbehandlung)?

10. Welche Kontrolluntersuchungen sind in welcher Frequenz und mit welchem Intervall (ggf. unter Einbeziehung des Partners) erforderlich?

Screening

11. Welches Ziel kann durch ein Screening auf genitale Chlamydien-Infektionen bei Frauen erreicht werden? Bitte konkretisieren Sie, soweit möglich, die Zielparame-
ter.
12. Welche Zielgruppen sind zu definieren?
13. Welcher Testzeitpunkt (z. B. Gestationsalter bei Schwangeren) ist geeignet?
14. Welches der unter 5. genannten Testverfahren (oder welche Testkombination) halten Sie im Rahmen eines Screenings für geeignet?
15. Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, Testinter-
vall, Partnerdiagnostik und –therapie)?
16. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche
Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch Positive, Pathologisierung von
Frauen, Belastung der Partnerschaft)?

Qualitätssicherung

17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung,
Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie bei
der von Ihnen vorgeschlagenen Screening-Strategie für erforderlich?

Wirtschaftlichkeit

18. Wie hoch sind die Kosten der unter 5. genannten Testverfahren pro Untersu-
chung (ggf. unter Einschluss der Partnerdiagnostik)?
19. Welche Teststrategie (Testverfahren) im Rahmen eines Screening-Programms
halten Sie für wirtschaftlich vertretbar und angemessen (z. B. "Pooling")?
20. Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Un-
tersuchung und pro entdeckter Chlamydia trachomatis-Infektion einer Frau, (wie
hoch ist die „number needed to screen“)? Wie hoch schätzen Sie die Gesamt-
kosten pro Jahr?
21. Welche Kosten können durch ein Screening vermieden werden?

Ergänzung

22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berück-
sichtigt wurden?

Interessenkonflikte

23. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.
B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie ggf. Angaben zu mögli-
chen kommerziellen Interessenkonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für
die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

**Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Li-
teratur und eine Liste der Anlagen.**