

# Grundlagen für die STD-Arbeit in Nordrhein-Westfalen

**Handout zum Symposium „HIV, Syphilis & Co. ... multiprofessionelle Strategien für Prävention, Beratung, Untersuchung und Behandlung bei STD's und HIV/AIDS“ am 17. Januar 2004 in Essen**

**(Stand 5.1.04)**

Erstellt von

Brigitte Menze und Christa Bietau,  
Beratungsstelle zu AIDS und anderen sexuell  
übertragbaren Krankheiten des Gesundheitsamtes der Stadt Essen und

Dr. med. Stefan Esser, Klinik für Dermatologie,  
Venerologie & Allergologie, STD Kompetenzzentrum, Universitätsklinikum Essen



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A. Rahmenkonzept zur Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG</b>	2
<b>A.1. Vorwort</b>	2
<b>A.2. Aufgabenstellung</b>	5
<b>A.3. Grundlage</b>	8
<b>A.4. Generelle Ziele für den ÖGD zu STD</b>	10
<b>A.5. Prävention</b>	11
A.5.1 Strukturelle Ziele für den ÖGD	11
A.5.2 Handlungserfordernisse für den ÖGD	11
A.5.3 Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD	11
<b>A.6. Beratung</b>	12
A.6.1 Strukturelle Ziele für den ÖGD	12
A.6.2 Handlungserfordernisse für den ÖGD	12
A.6.3 Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD	12
<b>A.7. Untersuchung und Behandlung</b>	13
A.7.1 Strukturelle Ziele für den ÖGD	13
A.7.2 Handlungserfordernisse für den ÖGD	13
A.7.3 Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD	13
<b>A.8. Koordination und Vernetzung</b>	14
A.8.1 Strukturelle Ziele für den ÖGD	14
A.8.2 Handlungserfordernisse für den ÖGD	14
A.8.3 Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD	14
<b>A.9. Qualifizierung</b>	15
A.9.1 Strukturelle Ziele für den ÖGD	15
A.9.2 Handlungserfordernisse für den ÖGD	15
A.9.3 Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD	15
<b>B. Medizinisch wissenschaftliche Grundlagen für Epidemiologie, Diagnostik und Therapie</b>	16
<b>B.1. Konzept</b>	16
<b>B.2. Einführung in die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen</b>	19
<b>B.3. Durch Viren übertragene STD`s</b>	21
B.3.1 Hepatitis	21
B.3.1.1 Hepatitis A	21
B.3.1.2 Hepatitis B	23
B.3.1.3 Hepatitis C	27
B.3.2 HIV-Infektion	31
B.3.3 HPV-Infektion	46
B.3.4 Herpes genitalis	55
<b>B.4. Durch Bakterien übertragene STD`s</b>	59
B.4.1 Syphilis (Lues)	59
B.4.2 Gonorrhoe	70
B.4.3 Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion	74
B.4.4 Lymphogranuloma venereum	81
B.4.5 Granuloma inguinale	84
B.4.6 Ulcus molle	86
B.4.7. Bakterielle Vaginose	89
<b>B.5. Durch Pilze übertragene STD`s</b>	92
B.5.1 Candidose	92
<b>B.6. Durch Protozoen übertragene STD`s</b>	95
B.6.1 Trichomoniasis	95
<b>B.7. Sexuell übertragene Epizoonosen</b>	97
B.7.1 Phthiriasus pubis	97
B.7.2 Scabies	99
<b>B.8. Danksagung</b>	101

## **A.1. Vorwort**

### **Anlass**

Sexuell übertragbare Krankheiten (STD) sind seit frühester Zeit Bestandteil der Arbeit des öffentlichen Gesundheitswesens. Von der massenhaften Verbreitung der Syphilis in früheren Jahren und Jahrhunderten bis zur AIDS-Krise der 80er und 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts war es die Aufgabe öffentlich bestellter Helfer/-innen und Mediziner/-innen zu beraten, zu diagnostizieren und zu helfen. Mit der Einführung des neuen Infektionsschutzgesetzes (IfSG vom 1.1.2001) wurde auch für diese Arbeit eine neue juristische Grundlage geschaffen.

Die vorliegenden Empfehlungen sollen nun den Anforderungen des Gesetzes Rechnung tragen und Hilfestellung bei der Prävention, Beratung, Untersuchung, Behandlung, Koordination der Arbeit, Vernetzung und Qualifizierung sein.

Anlass für die Überlegungen zur Durchführung eines Modellprogramms zur Entwicklung von Standards und Empfehlungen zur Umsetzung der §§ 3 und 19 des IfSG war, dass in der Realität eine Umsetzung der neuen Regelungen des IfSG bei der überwiegenden Mehrzahl der Gesundheitsämter auf erhebliche Hindernisse stößt. Sowohl in den Arbeitszusammenhängen innerhalb der Stadt Essen als auch im Fachaustausch mit den Mitarbeitern/-innen aus anderen Gesundheitsämtern in NRW wurden sehr schnell nach Einführung des Gesetzes umfangreiche Defizite und Problembereiche in struktureller, epidemiologischer und qualitativer Hinsicht sichtbar. Diese können von einem einzelnen Gesundheitsamt in der Regel nicht bewältigt werden. Die zunächst nicht evaluierten Erfahrungen und Einschätzungen wurden durch die Forschungsarbeit des Sozialpädagogischen Institutes gGmbH (SPI) in allen Facetten aktuell im Rahmen der Studie "Gesundheitsämter im Wandel - Die Arbeit der Beratungsstellen für STD und AIDS vor dem Hintergrund des neuen Infektionsschutzgesetzes" bestätigt.

### **Anbindung des Projektes in Essen**

In Essen gab es - wie in vielen anderen Städten NRWs - mit Einführung des Infektionsschutzgesetzes ein hohes Maß an Ratlosigkeit, wie man den Anforderungen des neuen Gesetzes zum Vorteil besonders gefährdeter und betroffener Menschen gerecht werden könnte. Die amtlichen Begründungen insbesondere zu den §§ 3 und 19 sowie zu dem Thema „Meldepflicht“ verweisen immer wieder auf die Erfahrungen der AIDS-Arbeit. Es stellt sich also die Frage, wie diese Erfahrungen auch nutzbringend für die Ausgestaltung der STD-Arbeit einzusetzen sind und wie auf dieser Grundlage ein einrichtungs- und fachübergreifendes Gesamtkonzept für die STD-Arbeit entwickelt werden kann.

In dieser Stadt existiert auf der einen Seite seit vielen Jahren ein umfassendes Beratungsangebot des Gesundheitsamtes selbst für alle Bevölkerungsgruppen zu HIV und STD in einer Beratungsstelle. Gleichzeitig wurden über Jahre und seit vielen Jahren gut funktionierende Kooperations- und Vernetzungsstrukturen aufgebaut zu den örtlichen Einrichtungen, die vielfältige Erfahrungen und qualifizierte Arbeit im Bereich der Prävention, Beratung und Versorgung zu HIV und assoziierten Themen mit unterschiedlichsten Zielgruppen vorweisen können. Darüber hinaus liegt seit Anfang der 90er Jahre ein Schwerpunkt des Gesundheitsamtes im Bereich der Qualifizierung zu HIV für alle Berufsgruppen und beruflich interessierte bzw. betroffene Menschen.

Ogleich Essen als Großstadt sich insgesamt in den Versorgungsstrukturen von vielen kleineren Städten unterscheidet, war insbesondere ein Problem und Defizit im Hinblick auf die Umsetzung des neuen Infektionsschutzgesetzes identisch und von besonderer Bedeutung. Ähnlich wie in den meisten Städten in NRW steht in Essen kein eigenes ärztliches Angebot des Gesundheitsamtes zur Verfügung, das die Anforderungen der Untersuchung und Behandlung zu STD erfüllen könnte. Im Arbeitsfeld der medizinischen HIV-Versorgung können wir in Essen auf eine langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit des Gesundheitsamtes und anderer zielgruppenorientierter Essener Einrichtungen mit dem Universitätsklinikum Essen (Universitäts-Hautklinik und Zentrum für Innere Medizin) zurückgreifen. Die Universitäts-Hautklinik ist zugleich STD-Fachklinik und seit vielen Jahren unser Partner in der Versorgung und Qualifizierung zu HIV und STD. Auf dieser Grundlage war sie interessiert und bereit, im Sinne des IfSG die Zusammenarbeit mit dem Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) auszuweiten. Daraus entstand die gemeinsame Idee, dem Land NRW ein umfassendes Projektkonzept vorzustellen.

Die Besonderheit dieses Konzeptes ist die gleichberechtigte Trägerkooperation zwischen Universitäts-Hautklinik und Gesundheitsamt Essen. Diese Trägerkooperation ermöglichte es, die wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Erfahrungen unter Beteiligung zahlreicher Experten und Expertinnen aus unterschiedlichen psychosozialen, medizinischen und epidemiologischen Fachgebieten zusammenzuführen und einheitliche Grundlagen für die STD-Arbeit in NRW zu erarbeiten. Darüber hinaus wurde die Projektarbeit vom Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes NRW (lögD) unterstützt. Die Gesamtdauer des Projektes betrug rund sechs Monate.

Das vorliegende Grundlagenpapier gliedert sich in zwei Teile: Teil A – Rahmenkonzept zur Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG – erarbeitet von der psychosozialen Experten/-innengruppe; Teil B – Konzept der medizinischen Grundlagen der STD-Arbeit – erarbeitet von der medizinischen Experten/-innengruppe.

### **Einführung in das Rahmenkonzept zur Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG**

Für die Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG gibt es bislang keinen gesellschaftlichen Konsens hinsichtlich der in den einzelnen Arbeitsfeldern der STD-Arbeit notwendigen Ziele, Inhalte und Handlungserfordernisse. Die Wirksamkeit praktischer Arbeit ist jedoch in hohem Maße hiervon abhängig sowie von einem abgestimmten Handeln der unterschiedlichen regionalen, landes- und bundesweiten Kooperationspartner.

Auf diesem Hintergrund war es vorrangige Aufgabe der psychosozialen Experten/-innengruppe, ein Rahmenkonzept zur Aufgabenstellung, zu den Grundlagen, generellen und strukturellen Zielen, Handlungserfordernissen sowie inhaltlichen Zielen für den ÖGD zu erarbeiten als Voraussetzung für die Ausgestaltung der zukünftigen praktischen Arbeit. Dieses Rahmenkonzept wird im Teil A vorgestellt.

Folgende Personen haben an der Erstellung des Rahmenkonzeptes zur Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG wesentlich mitgewirkt und wir danken an dieser Stelle den Expertinnen und Experten noch einmal ganz herzlich für Ihr Interesse und Ihr Engagement:

Frau Dr. Brunhilde Hartung-Böhmer  
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln

Frau Gabriele Hess  
Ev. Beratungsstelle für Schwangerschaft, Sexualität, Familie., Essen

Herr Dirk Meyer  
AIDS-Hilfe NRW, Köln

Herr Ralf Rötten  
trieb-KRAFT, Berlin

Modellhaft könnte eine konkrete inhaltliche und methodische Ausgestaltung dieses Rahmenkonzeptes für die unterschiedlichen Arbeitsfelder in weiteren Projektphasen in Zusammenarbeit zwischen Universitäts-Hautklinik und dem Gesundheitsamt Essen unter Beteiligung der Essener Einrichtungen und des Landesinstitutes für den Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes NRW erprobt werden.

Hinweise zur verwendeten sowie zur weiterführenden Literatur sind für den Teil A aus Zeit-, Platz-, Kosten- und redaktionellen Gründen nicht mit aufgenommen worden und können im Einzelfall beim Gesundheitsamt Essen nachgefragt werden.

## **A.2. Aufgabenstellung**

Die AIDS- und STD-Beratungseinrichtungen der Gesundheitsämter in Deutschland erfüllen eine wichtige Aufgabe im Rahmen von Prävention, Beratung, Diagnostik und Behandlung (außer HIV) von sexuell übertragbaren Erkrankungen. Das Infektionsschutzgesetz trägt dem Rechnung, indem es die Aufgaben der Gesundheitsämter in den §§ 3 und 19 benennt und regelt. Hiermit wurde erstmalig eine gemeinsame gesetzliche Grundlage zu HIV und den anderen STD geschaffen. Dabei haben insbesondere die Erfahrungen aus der AIDS-Prävention Eingang in die Gesetzgebung gefunden. Entsprechend sind Prävention und individuelle Gesundheitsförderung die Leitgedanken des IfSG. Freiwillige, anonyme und wenn notwendig, kostenlose Angebote zu allen sexuell übertragbaren Erkrankungen einschließlich HIV müssen zur Verfügung gestellt werden. Prävention und Beratung stehen im Mittelpunkt der im Gesetz beschriebenen Maßnahmen.

Seit 2001 ist das neue Infektionsschutzgesetz gültig und fordert dem öffentlichen Gesundheitsdienst ein Umdenken im Umgang mit dem Themenfeld sexuell übertragbare Infektionen/Krankheiten ab sowie verstärkt Leistungen, die bisher nicht zu seinen Aufgaben gehörten.

In Anlehnung an die Erfahrungen der AIDS-Arbeit sind Meldepflichten fast gänzlich anonymisiert (Ausnahme: akute Hepatitis) oder aufgehoben worden und die Angebotsstrukturen zu sexuell übertragbaren Infektionen/Krankheiten müssen dementsprechend ein hohes Maß an Anonymität und Vertraulichkeit gewährleisten.

Alte Handlungsfelder wie die Prostituiertenbetreuung im Rahmen der früheren Geschlechtskrankenhilfe sind in Inhalten und Methoden den neuen Bedingungen anzupassen; auf kontrollierende und verpflichtende Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen wird grundsätzlich verzichtet. Die AIDS-Arbeit bedarf einer inhaltlichen Ausweitung zu anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Darüber hinaus sind neue Handlungsfelder differenziert für unterschiedliche Personengruppen zu entwickeln.

Grundlage des Handelns zum Themenfeld/Arbeitsfeld sexuell übertragbare Infektionen /Krankheiten bilden insbesondere:

### **IfSG § 3 Prävention durch Aufklärung**

„Die Information und Aufklärung der Allgemeinheit über die Gefahren übertragbarer Krankheiten und die Möglichkeiten zu deren Verhütung sind eine öffentliche Aufgabe. Insbesondere haben die nach Landesrecht zuständigen Stellen über Möglichkeiten des allgemeinen und individuellen Infektionsschutzes sowie über Beratungs-, Betreuungs- und Versorgungsangebote zu informieren.“

Amtliche Begründung:

„... Die sachgerechte Aufklärung schließt ein, dass die zuständigen Stellen gezielte und wirksame Präventionsstrategien entwickeln und diese regelmäßig auf Effizienz und Effektivität überprüfen. ....“

### **IfSG § 19 Aufgaben des Gesundheitsamtes in besonderen Fällen**

„(1) Das Gesundheitsamt bietet bezüglich sexuell übertragbarer Krankheiten und Tuberkulose Beratung und Untersuchung an oder stellt diese in Zusammenarbeit mit anderen

medizinischen Einrichtungen sicher. Diese sollen für Personen, deren Lebensumstände eine erhöhte Ansteckungsgefahr für sich und andere mit sich bringen, auch aufsuchend angeboten werden und können im Einzelfall die ambulante Behandlung durch einen Arzt des Gesundheitsamtes umfassen, soweit dies zur Verhinderung der Weiterverbreitung der sexuell übertragbaren Krankheiten und der Tuberkulose erforderlich ist. Die Angebote können bezüglich sexuell übertragbarer Krankheiten anonym in Anspruch genommen werden, soweit hierdurch die Geltendmachung von Kostenerstattungsansprüchen nach Absatz 2 nicht gefährdet wird. (2) Die Kosten der Untersuchung und Behandlung werden getragen: 1. Von den Trägern der Krankenversicherung nach dem fünften Abschnitt des dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, falls die Person bei einer Krankenkasse nach § 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch versichert ist. 2. Im Übrigen aus öffentlichen Mitteln, falls die Person die Kosten der Untersuchung oder Behandlung nicht selbst tragen kann; des Nachweises des Unvermögens bedarf es nicht, wenn dieses offensichtlich ist oder die Gefahr besteht, dass die Inanspruchnahme anderer Zahlungspflichtiger die Durchführung der Untersuchung oder Behandlung erschweren würde. Wenn bei der Untersuchung oder der Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit der Kostenträger noch nicht feststeht, werden die Kosten vorläufig aus öffentlichen Mitteln übernommen. Der Kostenträger ist zur Erstattung verpflichtet.“

Amtliche Begründung:

In den amtlichen Begründungen zum IfSG wird konkretisiert, dass die Beratung von den Gesundheitsämtern selbst durchgeführt werden soll. Darüber hinaus wird zu § 19, Satz 2 erläutert, dass „Diese Regelung (...) ein Abweichen von dem Grundsatz, dass die Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung der GKV-Versicherten Aufgabe der Kassenärztlichen Vereinigung ist (bedeutet).“

### **Gesetz für den öffentlichen Gesundheitsdienst in NRW (ÖGDG)**

In NRW sind weitere gesetzliche Grundlagen für die Umsetzung der §§ 3 und 19 des IfSG für den öffentlichen Gesundheitsdienst in NRW (ÖGDG) festgeschrieben. Insbesondere sind dies die Paragraphen:

§ 2 - Abs. 1, Abs. 2, Satz 1. und 2., Abs. 4; § 3; § 6; § 7, Abs. 2; § 9, Abs. 1; § 15, Abs. 1 und 2, § 23

Planung, Koordinierung und - falls erforderlich - Mitwirkung an der Umsetzung von Präventions- und Versorgungsangeboten, Sicherung einer angemessenen Qualität der Angebote in der Kommune, die Nutzung der vorhandenen Kompetenzen und Ressourcen der in der Kommune tätigen Einrichtungen bilden die wesentlichen Aufgabenfelder des ÖGD.

Aus den zuvor beschriebenen gesetzlichen Vorgaben des IfSG und ÖGDG lassen sich nachfolgende Aufgaben und Anforderungen direkt ableiten:

- Sicherstellen und ggf. Vorhalten von Präventionsangeboten
- Vorhalten eines anonymen und kostenlosen qualifizierten Beratungsangebotes
- Sicherstellen und ggf. Vorhalten eines qualifizierten Untersuchungsangebotes
  - vertraulich und kostenpflichtig (sofern die Personen versichert sind.)

- anonym und kostenlos (sofern die Personen nicht versichert sind und die Kosten nicht selbst tragen können oder sofern sie ansonsten eine Untersuchung/Behandlung nicht wahrnehmen würden)
- anonym und kostenpflichtig (sofern die Personen die Kosten selbst tragen können.)
- Behandlungsangebot als „Kann-Leistung“, beschränkt auf den Einzelfall, soweit dies zur Verhinderung der Weiterverbreitung sexuell übertragbaren Krankheiten erforderlich ist.
- Ausweitung der Angebote zu allen sexuell übertragbaren Infektionen für alle Zielgruppen, die von STD betroffen sein können,
- Planung und Koordination von Präventions- und Versorgungsstrukturen
- Entwicklung von Kooperations- und Vernetzungsstrukturen
- Entwicklung von Qualitätssicherungskonzepten

Indirekt lässt sich daraus auch der Auftrag zur Qualifizierung des Personals im ÖGD, der Kooperations- und Vernetzungspartner sowie der Versorgungsstrukturen für gefährdete und betroffene Personengruppen ableiten.

### A.3. Grundlage

Handlungsleitend für die Arbeit zu sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) ist die WHO-Definition von 2000: „Sexuelle Gesundheit ist die Erfahrung eines fortdauernden Prozesses körperlichen, seelischen, und soziokulturellen Wohlbefindens in Bezug auf die Sexualität. Sexuelle Gesundheit zeigt sich im freien und verantwortungsvollen Ausdruck sexueller Fähigkeiten, der das harmonische persönliche und soziale Wohlergehen befördert und so auf beiden Ebenen das Leben bereichert. Sexuelle Gesundheit ist nicht einfach die Abwesenheit von Funktionsstörungen, Krankheit oder Schwäche. Wenn sexuelle Gesundheit erreicht und erhalten werden soll, so müssen die sexuellen Rechte aller Menschen anerkannt und durchgesetzt werden.“. Eine wesentliche Strategie ist die „Integrierung (eines Gesamtkonzeptes zur) sexuellen Gesundheit in öffentliche Gesundheitsprogramme: Es gibt reichliche Beweise dafür, dass Gesundheitsanliegen und -probleme besser angegangen werden können, wenn Vorbeugung und Behandlung in weit gefasste Gesundheitsprogramme integriert sind. Obwohl man spezifische Aktionen in spezifischen Programmen durchführen muss, ist es unverzichtbar, (das Thema) sexuelle Gesundheit insgesamt in öffentliche Gesundheitsprogramme zu integrieren.“<sup>(1)</sup>

Auf dieser Grundlage ist die Umsetzung der §§ 3 und 19 IfSG einzubinden in ein landesweites Gesamtkonzept zu sexueller Gesundheit. Für die Entwicklung eines solchen Gesamtkonzeptes sind darüber hinaus weitere gesetzliche Grundlagen und arbeitsfeldbezogene Rahmenkonzepte zu berücksichtigen. Beispielhaft sind die wesentlichen rechtlichen und konzeptionellen Grundlagen im Anhang 1 aufgeführt.

Die Einbindung in ein Gesamtkonzept zu sexueller Gesundheit erfordert die Kooperation und Vernetzung mit unterschiedlichen Institutionen, Einrichtungen, freien Trägern und Selbsthilfeinitiativen, die zu verschiedenen Arbeitsfeldern und -themen im Zusammenhang von Sexualität tätig sind sowie zu assoziierten Arbeitsfeldern wie z. B. illegale Drogen, stationäre Einrichtungen für behinderte Menschen u. a. m. Dies beinhaltet zugleich die Notwendigkeit gleichberechtigter interdisziplinärer Aufgabenbearbeitung und Aufgabenteilung.

Die Vorstellung der WHO von sexueller Gesundheit impliziert eine positive Einstellung zur menschlichen Sexualität und aller damit zusammenhängen Gesundheits- und Lebensaspekte. Das bedeutet, trotz des speziellen Themenfeldes „sexuell übertragbare Krankheiten“ muss die Gewichtung / Fokussierung auf der Förderung, Erhaltung und Wiederherstellung von Gesundheit sowie Linderung von Krankheit liegen und hat die Verbesserung der Lebensqualität und der persönlichen Beziehungen zum Ziel.

Um dieses Ziel zu erreichen, sind in besonderer Weise lebensstilorientierte und -akzeptierende sowie niederschwellige (aufsuchende) Arbeitsansätze und ebenso Strategien / Maßnahmen zur Vermeidung von Ausgrenzung und Förderung von Solidarität erforderlich. Diese Aufgabe kann der öffentliche Gesundheitsdienst nur in Kooperation mit den Einrichtungen umsetzen, die über spezifische Zielgruppenkompetenz und -nähe verfügen.

---

<sup>1</sup> PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION  
WORLD HEALTH ORGANIZATION  
Zur Förderung sexueller Gesundheit  
- Handlungsempfehlungen  
Bericht einer Regionalkonsultation organisiert von  
Pan American Health Organization (PAHO)  
World Health Organization (WHO)  
In Zusammenarbeit mit der  
World Association for Sexology (WAS)  
in Antigua Guatemala, Guatemala  
19.- 22. Mai, 2000

Eine angemessene Bearbeitung der komplexen Aufgaben zur Förderung, Erhaltung, Wiederherstellung sowie Verbesserung der sexuellen Gesundheit ist nur möglich unter Einbeziehung und Verknüpfung der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Erfahrungen aus allen mit dem Thema assoziierten Feldern wie Medizin, Epidemiologie, Gesellschafts- und Rechtswissenschaften u. a. m.

Insbesondere neuere wissenschaftliche Studien und praktische Erfahrungen belegen, dass das bisher in der AIDS-Prävention gültige Leitmotiv: Risikovermeidung durch Kondomgebrauch der Realität im Umgang mit sexuell übertragbaren Krankheiten / Infektionen entgegen steht. Denn: Sexuell übertragbare Krankheiten/Infektionen sind nicht immer vermeidbar, da es keine generellen Schutzmöglichkeiten gibt. Das heißt: „Gelebte Sexualität“ beinhaltet potentiell immer die Möglichkeit, an STD zu erkranken.

Aus diesem Grunde ist es zwingend geboten, einen Prozess einzuleiten, der dazu beiträgt, die gesellschaftlichen und individuellen Kompetenzen für eine angemessene Risikowahrnehmung, -bewertung und -management zu stärken. Dies wird nur gelingen, wenn auf allen Ebenen in die bisherigen Konzepte und Arbeitsansätze die Erkenntnisse der Risikokommunikation und Risikomündigkeit Eingang finden und hierfür eine moralische und ethische Akzeptanz gelingt.

Basierend auf der HIV-Arbeit der AIDS-Hilfen und der BZgA können diese Erfahrungen in die STD-Arbeit integriert werden.

Bei der Verknüpfung von Sexualität und Krankheit gewinnt die Ebene der moralischen Bewertung eine zusätzliche Bedeutung und führt zu einer starken Tabuisierung sexueller Erkrankungen. Die Enttabuisierung des Umgangs mit Sexualität und Krankheit ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, den Menschen zu ermöglichen, offen und aktiv Strategien zur Verhinderung und Bewältigung sexueller Erkrankungen zu entwickeln.

#### **A.4. Generelle Ziele für den ÖGD zu STD**

Die Bürgerinnen und Bürger sind zur Bedeutung sexuell übertragbarer Krankheiten sensibilisiert, sowie über Übertragungswege, allgemeine Schutzmöglichkeiten und generelle Vorsorgemaßnahmen informiert.

Die Bevölkerung ist in der Lage, individuelle Risiken wahrzunehmen und angemessen zu bewerten, um persönliche Schutzstrategien und Vorsorgemaßnahmen (Risikomanagement) entwickeln und umsetzen zu können.

Insbesondere stellt der ÖGD sicher, dass die von STD/HIV gefährdeten und betroffenen Menschen, die zu den Angeboten der subsidiär tätigen Sozial- und Gesundheitseinrichtungen keinen Zugang finden, erreicht werden.

Durch Koordination und Vernetzung unter Federführung des ÖGD werden vorhandene Ressourcen, Kompetenzen und Zielgruppenzugänge verschiedener Einrichtungen genutzt und gefördert.

## **A.5. Prävention**

### **5.1. Strukturelle Ziele für den ÖGD**

Die Prävention erreicht alle Bevölkerungsgruppen in einer Art, dass diese die Botschaften auch aufnehmen und umsetzen können.

### **5.2. Handlungserfordernisse für den ÖGD**

Die Präventionsbotschaften, -strategien und -maßnahmen sind im Rahmen eines regional- / ortsbezogenen Gesamtkonzeptes zu entwickeln, umzusetzen, fortzuschreiben und in die vorhandenen Präventionskonzepte einzubeziehen, und zwar orientiert an dem Geschlecht, den unterschiedlichen Lebenswelten und Szenen und den unterschiedlichen Formen und Normen gelebter Sexualität.

In Kooperation mit bundes- und landesweiten HIV/STD befassten Organisationen sowie den örtlichen Trägern der Hilfe erfolgt die Arbeit auf der Basis der aktuellen epidemiologischen, medizinischen, gesellschaftswissenschaftlichen Erkenntnisse sowie beispielhafter und erfolgreicher Praxiserfahrung.

Die Präventionsangebote müssen leicht zugänglich, für alle abrufbar präsentiert und in die Lebensräume der verschiedenen Bevölkerungsgruppen transportiert werden.

Die bereits o. g. Einrichtungen sind auch hierbei einzubeziehen. Die Präventionsangebote werden von für ihre Aufgabe qualifizierten Personen umgesetzt.

### **5.3. Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD**

Die Prävention gliedert sich in zwei Präventionsfelder: Allgemeine Prävention und zielgruppenspezifische Prävention.

Die allgemeine Prävention ist grundsätzlich appellativ, motivierend und stärkend. Sie orientiert sich an den Zielen der WHO zu sexueller Gesundheit und dient der Sensibilisierung der eigenen Körperwahrnehmung für das Thema STD. Die allgemeine Prävention fördert die Bereitschaft zum Wissenserwerb, zu (selbst) verantwortlichem Handeln, zu Respekt und Achtung der eigenen und fremden Sexualität.

Die zielgruppenspezifische Prävention ist grundsätzlich konkret, differenziert, umfassend (aber situationsangepasst), in verschiedenen Sprachen (falls notwendig) und orientiert sich an den Besonderheiten der speziellen Lebenssituation, den besonderen Risikofaktoren und kulturellen Gegebenheiten. Sie dient der Information zu lebensstilorientierten Risiken, lebensstilakzeptierenden Schutz- und Vorsorgemöglichkeiten, Hilfs- und Versorgungsangeboten. Zielgruppenspezifische Prävention fördert die Bereitschaft zur Entwicklung von Eigenverantwortlichkeit und Risikomündigkeit, Schutzmotivation und zur Umsetzung von persönlichen Schutzstrategien in Risikosituationen zu aktivem Hilfesuchverhalten.

## **A.6. Beratung**

### **6.1. Strukturelle Ziele für den ÖGD**

Allen Personen, die sich informieren wollen, die glauben, sich gefährdet zu haben bzw. gefährdet zu sein oder die betroffen sind, steht ein qualifiziertes Informations- und Beratungsangebot anonym und kostenlos zur Verfügung.

### **6.2. Handlungserfordernisse für den ÖGD**

Die Beratungsinhalte, -strategien und -maßnahmen sind im Rahmen eines regional- / ortsbezogenen Gesamtkonzeptes zu entwickeln, umzusetzen, fortzuschreiben und in die vorhandenen Beratungskonzepte einzubeziehen. Sie orientieren sich an dem Geschlecht, den unterschiedlichen Lebenswelten und Szenen und den unterschiedlichen Formen und Normen gelebter Sexualität. In Kooperation mit bundes- und landesweiten HIV/STD befassten Organisationen sowie den örtlichen Trägern der Hilfe arbeitet der ÖGD auf der Basis der aktuellen epidemiologischen, medizinischen, gesellschaftswissenschaftlichen Erkenntnisse sowie beispielhafter und erfolgreicher Praxiserfahrung.

Die Beratungsangebote müssen bekannt gemacht und bürgernah niederschwellig präsentiert und für bestimmte Bevölkerungsgruppen auch aufsuchend bereitgestellt werden. Die bereits o. g. Einrichtungen sind auch hierbei einzubeziehen. Die Beratungsangebote werden von für ihre Aufgabe qualifizierten Personen umgesetzt.

### **6.3. Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD**

Das Informations- und Beratungsangebot ist grundsätzlich freiwillig, anonym und kostenlos, ergebnisoffen und orientiert sich am Geschlecht, am Alter, an den Besonderheiten der speziellen Lebenssituation und des Lebensstils, Sprachkompetenz sowie an kulturellen Besonderheiten. Es ist auch orientiert an den individuellen sexuellen Bedürfnissen und den damit verbundenen Risiken sowie an den epidemiologischen, gesellschafts-/ sozialwissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnissen und Empfehlungen.

Die Beratung kann auch im Rahmen von Paar- und Familienberatung stattfinden.

Das Angebot dient der individuellen Risikoabklärung, der persönlichen Entscheidungsfindung für oder auch gegen eine Untersuchung, fördert die persönliche Fähigkeit und Bereitschaft zur Entwicklung von individuellen Risikomanagementstrategien und Vorsorgemaßnahmen.

Nicht zuletzt fördert es die individuelle Bereitschaft und Fähigkeit, eine notwendige bzw. begonnene Behandlung durchzuführen.

Besonderheiten bei Untersuchungs- und Testberatung bilden die persönliche Beratung vor einer Untersuchung oder einem Test und die persönliche Ergebnisberatung nach einer Untersuchung oder einem Test. Es erfolgen keine schriftlichen Bescheinigungen über anonym erhobene Untersuchungs- und Testergebnisse.

## **A.7. Untersuchung und Behandlung**

### **7.1. Strukturelle Ziele für den ÖGD**

Allen Personen, die gefährdet sind bzw. sich gefährdet haben und die Regelversorgungsangebote nicht in Anspruch nehmen können oder wollen steht ein qualifiziertes Untersuchungsangebot und im Einzelfall ein Behandlungsangebot des öffentlichen Gesundheitsdienstes zur Verfügung.

### **7.2. Handlungserfordernisse für den ÖGD**

Der ÖGD unterhält für die unterschiedlichen Personenkreise das für sie notwendige, das Regelangebot ergänzende Angebot beim Gesundheitsamt selbst oder beauftragt eine andere medizinische Einrichtung hiermit. Die Untersuchungs- und Behandlungsangebote sind im Rahmen eines regional- / ortsbezogenen Gesamtkonzeptes zu entwickeln, umzusetzen, fortzuschreiben. Sie orientieren sich an dem Geschlecht, den unterschiedlichen Lebenswelten und Szenen und den unterschiedlichen Formen und Normen gelebter Sexualität. In Kooperation mit bundes- und landesweiten HIV/STD befassten Organisationen sowie den örtlichen Trägern der Hilfe arbeiten sie auf der Basis der aktuellen epidemiologischen Erkenntnisse und medizinischen Standards der beteiligten Fachdisziplinen für den öffentlichen Gesundheitsdienst.

Die Untersuchungsangebote müssen bekannt gemacht und bürgernah präsentiert und für bestimmte Bevölkerungsgruppen niederschwellig bereitgestellt werden.

Die bereits o. g. Einrichtungen sind auch hierbei einzubeziehen. Die medizinischen Angebote werden von speziell qualifizierten Fachkräften umgesetzt.

Im Rahmen der Koordinations- und Beratungsstelle zu STD/HIV ist sicherzustellen, dass folgende Angebote zur Verfügung stehen:

- ein anonymes und kostenloses HIV-AK-Test Angebot für Menschen, die sich gefährdet haben,
- ein anonymes und kostenloses STD-Untersuchungsangebot für Personen, die nicht krankenversichert sind oder aufgrund besonderer Hindernisse die Regelversorgung nicht wahrnehmen können und die Kosten nicht selbst tragen können,
- ein vertrauliches und kostenloses Untersuchungsangebot für Personen, die bereit sind, die Untersuchungskosten bei ihren Krankenkassen abrechnen zu lassen,
- ein anonymes Untersuchungsangebot für Personen, die die Kosten selbst tragen können und wollen.

### **7.3. Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD**

Der Zugang zu Untersuchungs- und Behandlungsangeboten erfolgt nur über eine vorangegangene Beratung und Risikoanamnese. Es erfolgt immer eine persönliche Ergebnismitteilung. Die Untersuchung und Behandlung ist grundsätzlich freiwillig, anonym oder vertraulich und orientiert sich an den medizinischen Empfehlungen.

Das Angebot dient der Erkennung von Infektionen und Krankheiten, der Heilung von behandelbaren Infektionen und Erkrankungen (Sekundärprävention), der Verhinderung der Weiterverbreitung von Infektionen (Primärprävention) und der Weitervermittlung in fachmedizinische Behandlungsangebote. Es fördert die persönliche Bereitschaft zu mehr Eigenverantwortung und Entwicklung von Risikomanagementstrategien und Vorsorgemaßnahmen, sowie der Compliance im Falle einer notwendigen bzw. begonnenen Behandlung.

## **A.8. Koordination und Vernetzung**

### **8.1. Strukturelle Ziele für den ÖGD**

Das Thema STD ist in bereits vorhandene Angebotsstrukturen integriert und eine effektive Kooperation und Nutzung sichergestellt. Es bestehen tragfähige Kommunikationsstrukturen zwischen kommunalen, landes- und bundesweiten Einrichtungen, die zum Themenfeld STD arbeiten und sich abstimmen.

### **8.2. Handlungserfordernisse für den ÖGD**

Der ÖGD stellt eine enge Verknüpfung und Abstimmung zwischen Präventions-, Beratungs-, und Untersuchungsangeboten einschließlich benachbarter Arbeitsfelder der unterschiedlichen Anbieter her.

Der ÖGD führt regelmäßige Bedarfsfeststellungen und Planungen, Konzeptentwicklungen, Initiierungs-, Umsetzungs- und Begleitungsmaßnahmen in Kooperation mit den beteiligten Einrichtungen durch.

Der ÖGD veranlasst bzw. führt die regelmäßige Evaluierung der Angebote zu STD einschl. HIV durch und koordiniert ein adäquates Qualitätsmanagement durch die Beobachtung der Versorgungsqualität.

### **8.3. Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD**

Eine effektive und effiziente Koordinations- und Vernetzungsarbeit ist ausgerichtet an der Bearbeitung gemeinschaftlicher Themen und Inhalte mit verbindlichen Zielen und Handlungsorientierungen.

Eine trägerübergreifende und interdisziplinäre Zusammenarbeit, basierend auf der Wertschätzung und Anerkennung der Kompetenzen aller Beteiligten orientiert sich an den Lebenswelten, den Lebensstilen, den Bedürfnissen und Bedarfen der zu erreichenden Zielgruppen sowie einer Betroffenenbeteiligung (wenn möglich).

Sie dient der Herstellung von Transparenz, der Erschließung defizitärer Handlungsfelder, der Abstimmung von Aufgaben und Arbeitsfeldern, der Nutzung vorhandener Ressourcen und Verantwortlichkeiten zur Erfüllung des Auftrages.

Vernetzung fördert die Verbesserung der Versorgungssituation für Ratsuchende und Betroffene, der Arbeitsqualität und der Überprüfung der Zielerreichung.

## **A.9. Qualifizierung**

### **9.1. Strukturelle Ziele für den ÖGD**

Das Fachpersonal des ÖGD ist über die für ihr Arbeitsfeld relevanten medizinischen, epidemiologischen, psychosozialen und rechtlichen Entwicklungen und wissenschaftlichen Erkenntnisse informiert und integriert diese in seine Arbeit.

Die Qualifizierung der Kooperationspartner/-innen und anderer Einrichtungen, die Zugang zu speziellen Personengruppen haben, ist sichergestellt.

### **9.2. Handlungserfordernisse für den ÖGD**

Der ÖGD ermöglicht bzw. bietet regelmäßige Fortbildungen für sein psychosoziales und medizinisches Fachpersonal an.

Der ÖGD erhebt den Qualifizierungsbedarf von Kooperationspartnern/-innen und bietet gezielt Fortbildung (ggf. unter Einbeziehung von Fachleuten) an.

Die Fortbildung orientiert sich an den Aufgaben der jeweiligen Institution und dem daraus abzuleitenden Bedarf. Sie ermöglicht damit eine bessere Vernetzung und Kooperation und dient der Entwicklung und Verstärkung von Versorgungsstrukturen.

Der ÖGD bietet berufsbezogene Fortbildung zum fachlichen Umgang mit STD, HIV und assoziierten Themen an, sofern dies nicht bereits sichergestellt ist.

### **9.3. Inhaltliche Ziele und Vorgehensweisen für den ÖGD**

Die angemessene Qualifizierung ist ausgerichtet auf die Behebung von Defiziten und auf den konkreten Nutzen für berufliches Handeln. Sie orientiert sich an den Bedarfslagen der jeweiligen Arbeitsfelder und deren Klientel, an den sich wandelnden wissenschaftlichen Erkenntnissen unterschiedlicher Fachdisziplinen und dient der Integration neuer relevanter Themenfelder in berufliche Zusammenhänge. Qualifizierung dient der Vermittlung von Qualifikationen, die erforderlich sind, um an STD Interessierte, durch STD Gefährdete und davon Betroffene in die vorhandenen Versorgungsstrukturen aufzunehmen. Sie dient ebenfalls der Sensibilisierung und Thematisierung tabu- und angstbesetzter Felder, fördert den vorurteilsfreien Umgang mit betroffenen Menschen, den fachlichen Austausch, die Kooperation und Vernetzung, sowie eine hochwertige und ausreichende Prävention und Versorgung.

## **B. Medizinisch wissenschaftliche Grundlagen für Epidemiologie, Diagnostik und Therapie**

### **B.1. Konzept**

Durch die §§ 3 und 19 des neuen Infektionsschutzgesetzes (zu sexuell übertragbaren Krankheiten) vom 01.01.2001 verändern sich die Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes. Das Gesundheitsamt der Stadt Essen und die Universitäts-Hautklinik Essen -STD-Kompetenzzentrum Rhein-Ruhr- sind gemeinsame Träger eines von den Ministerien für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie sowie für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein Westfalen geförderten Modellprojektes. Dessen Aufgabe ist es, Grundlagen zur Umsetzung des Infektionsschutzgesetzes für den Öffentlichen Gesundheitsdienst in Nordrhein Westfalen (NRW) zu entwickeln. Hierzu wurden verschiedene Expertengremien ins Leben gerufen, wobei nun im Folgenden Ergebnisse der medizinisch wissenschaftlichen Expertengruppe vorgestellt werden.

Da zur Zeit keine aktuellen deutschsprachigen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten zur Verfügung stehen, (letzte publizierte Version: Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten: Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft / Herausgeber: D. Petzoldt; G. Gross /Berlin; Heidelberg: Springer 2001) wurden von dieser Expertengruppe aktualisierte wissenschaftlich medizinische Grundlagen für die Umsetzung des Infektionsschutzgesetzes entwickelt. Diese NRW-Expertengruppe war aus Mitgliedern der verschiedenen relevanten Fachgesellschaften (Dermatologie/Venerologie, Gynäkologie, Innere Medizin, Urologie) und verschiedenen Institutionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Robert Koch Institut Berlin, Landesamt für den Öffentlichen Gesundheitsdienst Münster, Gesundheitsamt Köln) zusammengesetzt. So entstand eine multi-professionelle, interdisziplinäre Zusammenarbeit, die bereits einen ersten Schritt in Richtung des zukünftig zu schaffenden Netzwerkes darstellt.

Die erarbeiteten und hier im Rahmen dieses Symposiums der Fachöffentlichkeit vorgestellten Empfehlungen dienen als Orientierungshilfe für die Umsetzung des Infektionsschutzgesetzes sexuell übertragbarer Krankheiten im Öffentlichen Gesundheitsdienst und in den einzelnen Gesundheitsämtern. Auf der Grundlage dieser Empfehlungen kann entschieden werden, welche Untersuchungen im jeweiligen Gesundheitsamt vorgehalten werden oder an entsprechende Kooperationspartner im Rahmen eines Netzwerkes delegiert werden. Des Weiteren kann geprüft werden, welche personal- und labortechnischen Voraussetzungen für die ordnungsgemäße Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen erforderlich sind. Die erarbeiteten Empfehlungen bieten eine Grundlage für entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen und Fortbildungen.

Der hier vorliegende Text richtet sich nicht an medizinische Laien, und ist auch nicht als Lehrbuch gedacht. Der Aufbau der Empfehlungen ist erreger- und nicht symptomorientiert. Eine symptomorientierte Ausarbeitung erscheint der Expertengruppe für die praktische Anwendung in Zukunft sinnvoll. Bei dem vorliegenden Text handelt es sich um allgemeine Empfehlungen, deren Umsetzung im Einzelfall im Ermessen des behandelnden Arztes steht. Die wissenschaftliche Literatur, auf der diese Grundlagen beruhen, wurde aus Zeit-, Platz-, Kosten- und redaktionellen Gründen nicht mit aufgenommen, und kann im Einzelfall bei den jeweils hauptverantwortlichen Autoren abgefragt werden.

Für die gesamten hier vorgestellten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen ist der Leiter der Expertengruppe Herr Dr. med. Stefan Esser aus

der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie im Universitätsklinikum Essen verantwortlich.

Folgende Experten haben maßgeblich an der Erstellung der Empfehlungen mitgearbeitet:

Frau Dr. med. Anne-M. Funke  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Köln,

Herr Dr. med. Ulrich Marcus, Frau Dr. med. Viviane Bremer  
Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Robert Koch Institut, Berlin,

Frau Heidrun Nitschke-Özbay  
Gesundheitsamt Köln, Beratungsstelle zu sexuell übertragbarer Krankheiten einschl. AIDS,

Herr Prof. Dr. med. Thomas Otto  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Essen,

Herr Dr. med. Jürgen Rissland  
Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (lögD), Münster,

Herr Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh  
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn.

Verantwortliche Hauptautoren für die Überarbeitung der jeweiligen Kapiteln aus den Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft waren:

1. Hepatitis  
Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh)
2. HIV  
Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Dr. med. Ulrich Marcus  
(ursprünglicher Autor: Dr. med. Martin Hartmann, Heidelberg)
3. HPV  
Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Anne-M. Funke, Heidrun Nitschke-Özbay  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Gerd Gross, Rostock)
4. HSV  
Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Anne-M. Funke  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Detlef Petzold, Heidelberg)
5. Syphilis  
Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Jürgen Rissland, Dr. med. Ulrich Marcus  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Norbert H. Brockmeyer, Bochum)
6. Gonorrhoe  
Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Thomas Otto  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Helmut Heise, Rostock)

7. Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen  
Heidrun Nitschke-Özbay, Dr. med. Anne-M. Funke  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Helmut Näher, Heidelberg)
8. Lymphgranuloma venereum  
Dr. med. Stefan Esser  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Helmut Näher, Heidelberg)
9. Granuloma inguinale  
Dr. med. Stefan Esser  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Helmut Näher, Heidelberg)
10. Ulcus molle  
Dr. med. Stefan Esser  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München)
11. Bakterielle Vaginose  
Dr. med. Anne-M. Funke, Heidrun Nitschke-Özbay,  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. habil. Udo Hoyme, Erfurt)
12. Candidose  
Dr. med. Anne-M. Funke, Heidrun Nitschke-Özbay,  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München )
13. Trichomoniasis  
Heidrun Nitschke-Özbay, Dr. med. M. Funke  
(ursprünglicher Autor: Univ.-Doz. Angelika Stary, Österreich)
14. Epizoonosen  
Dr. med. Stefan Esser  
(ursprünglicher Autor: Prof. Dr. med. Walter Krause, Marburg)

Alle erarbeiteten und hier vorgestellten Empfehlungen stellen lediglich den gegenwärtigen Stand des „Irrtums“ dar, und bedürfen der permanenten Überarbeitung und Aktualisierung.

## **B.2. Einführung in die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen**

1. Grundlage für die Betreuung eines STD-Patienten ist die ausführliche Anamnese. Abgefragt werden Risiken für STD's, der Übertragungsmodus, Sexualpraktiken, Zahl und Art der Sexualpartner, aktuelle Beschwerden, Symptome und Klinik sowie deren Verlauf und eine entsprechende Berufs- und Sozialanamnese. Die Befragung des Klienten / Patienten sollte vorurteilsfrei und mit Respekt für dessen Würde durchgeführt werden.
2. Auf der Basis der Anamnese sollten anschließend gezielte Untersuchungen vorgenommen werden. Es gibt kein prophylaktisches „rundum-sorglos-Paket“ für Patienten mit Ängsten vor sexuell übertragbaren Erkrankungen. Zur körperlichen Untersuchung gehört die gründliche Inspektion aller Körperöffnungen sowie des gesamten Integumentes. Anschließend erfolgt die gezielte Untersuchung und Befunderhebung. Ggf. werden geeignete Untersuchungsmaterialien (Abstriche, Biopsien, Blutentnahmen) entnommen. Ebenso sollten die gewonnenen Untersuchungsmaterialien vorschriftsmäßig gelagert, transportiert, bearbeitet und beurteilt werden.
3. Ggf. kann der Untersucher bereits eine medizinische Versorgung der klinisch auffälligen Befunde vornehmen.
4. Eine an den Patienten angepasste Aufklärung und Information zu STD's sowie die Übermittlung passender Präventionsbotschaften muss dringend erfolgen.
5. Ggf. ist die Einbestellung aller relevanten Sexualpartner zwecks Untersuchung, Aufklärung und Prävention erforderlich.
6. Ggf. entnommene Präparate zum Direktnachweis von Erregern sollten so rasch wie möglich bearbeitet und beurteilt werden (z. B. Treponemen sind sehr umweltlabil und verlieren schon nach kurzer Zeit ihre Beweglichkeit).
7. Liegt bei dem Patienten weder eine eindeutige Klinik noch eine richtungsweisende Anamnese vor, und ein Erregernachweis kann nicht unmittelbar erbracht werden, empfiehlt sich entweder die direkte Wiederholung der Untersuchung oder eine erneute Verlaufskontrolle nach einigen Tagen / Wochen sowie das Abwarten der bisherigen Laborergebnisse.
8. Nach Ausschluss von Kontraindikationen (Schwangerschaft, Allergien...) sollte bei klinisch eindeutig positivem Befund oder zwingender Anamnese (Postexpositionsprophylaxe bei HIV-Risiko Kontakt) die sofortige Einleitung einer möglichst einzeitigen (Compliance) gezielten, möglichst effektiven Therapie unter Berücksichtigung der Anamnese, Klinik und Epidemiologie noch vor Erhalt der Untersuchungsergebnisse aus dem Labor erfolgen. Nach Erhalt der Laborbefunde kann ggf. die Therapie angepasst werden. Bei unklaren Befunden sollte eine Überweisung, je nach Lokalisation und Schwere der Erkrankung, zu einem kooperierenden, niedergelassenen STD-erfahrenen Facharzt oder in ein naheliegendes STD-Kompetenzzentrum erfolgen. Die rechtzeitige Therapie schützt vor weiterer Ansteckung.
9. Gerade bei Patienten aus problematischen psychosozialen Verhältnissen kann eine Anbindung an kooperierende Institutionen und Initiativen (AIDS-Hilfe, Stricherprojekte...) im Rahmen eines Netzwerkes vor Ort eine wesentliche Maßnahme zur Complianzförderung und Prävention darstellen.

Die Betreuung, Diagnostik und Therapie von STD-Patienten erfordert sowohl viel Zeit und Erfahrung als auch eine multiprofessionelle, interinstitutionelle und interdisziplinäre Zusammenarbeit. Daher zählt der Aufbau eines Netzwerkes zu den wesentlichen Aufgaben. Modellhaft könnten die erarbeitenden Empfehlungen unter Nutzung vorhandener Netzwerkstrukturen vom Gesundheitsamt Essen in Kooperation mit der Universitäts-Hautklinik Essen und dem Landesinstitut für Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes NRW in einer weiteren Projektphase umgesetzt werden.

## **B.3. Durch Viren übertragene STD`s**

### **B.3.1 Hepatitis**

#### **B.3.1.1 Hepatitis A**

##### **Erreger**

Erreger ist ein RNA-Enterovirus aus der Familie der Picorna-Viren.

##### **Epidemiologie**

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) wird fäkal-oral übertragen. Mehr als 60 % der Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland werden bei Aufenthalten in ausländischen Endemiegebieten (z.B. Mittelmeerraum, Afrika und Asien) erworben. Der Durchseuchungsgrad in Europa zeigt ein Nord-Süd-Gefälle mit der größten Häufigkeit im Mittelmeerraum. Es zeigt sich hierbei eine altersabhängige Verteilung mit ca. 80 % der erwachsenen Bevölkerung anti-HAV-positiv in Südeuropa im Vergleich zu < 20 % der Erwachsenen in Nordeuropa.

Kleinere Hepatitis-A-Epidemien sind unter homosexuellen Männern in städtischen Ballungsräumen berichtet worden. Insgesamt zeigt sich eine höhere Prävalenz der Hepatitis-A-Infektion unter homosexuellen Männern im Vergleich zu heterosexuellen Männern. Hierbei sind Sex mit wechselnden Partnern, insbesondere oral-analer Sexualverkehr und digital-rektale Kontakte mit einer Zunahme der Hepatitis-A-Prävalenz verbunden.

Die Infektiösität entspricht der Dauer der Hepatitis-A-Virusausscheidung im Stuhl (ca. 2 Wochen vor bis 2 Wochen nach Krankheitsbeginn).

##### **Diagnostik**

Der Nachweis von Anti-HAV-IgM im Serum deutet auf eine frische Infektion hin, während der alleinige Anti-HAV-IgG Nachweis auf eine frühere Infektion oder eine durchgeführte Impfung hinweist. Der Nachweis von Hepatitis-A-Virus im Stuhl bedeutet bestehende Infektiösität und somit Isolierungspflicht. Bei immundefizienten Patienten kann die Ausscheidung von Hepatitis-A-Virus im Stuhl verlängert sein. Die Inkubationszeit beträgt 15-45 Tage.

##### **Klinischer Verlauf**

Die Hepatitis A heilt stets vollständig aus. Dies gilt auch für immundefiziente Patienten, wenngleich kompliziertere Verläufe beschrieben worden sind. Eine protektive Immunität bleibt nach durchgemachter Hepatitis A lebenslang bestehen.

## **Therapie**

Da die Hepatitis-A-Virusinfektion selbstlimitierend ist und keine chronischen Verlaufsformen auftreten, ist lediglich eine unterstützende Therapie erforderlich. Eine Krankenhausbehandlung ist bei Patienten mit starkem Flüssigkeitsverlust durch Diarrhö und Erbrechen oder aber bei fulminanter Hepatitis A und sich entwickelndem Leberversagen erforderlich. In Einzelfällen ist bei fulminantem Leberversagen nach einer Hepatitis-A-Virusinfektion auch eine Lebertransplantation durchgeführt worden. Dies ist jedoch eine Rarität. Die Therapie mit Medikamenten, die über die Leber abgebaut werden, sollte zurückhaltend durchgeführt werden. Spezifische diätetische Maßnahmen, bis auf Alkoholkarenz, sind nicht erforderlich.

## **Prophylaxe**

Die wichtigste Maßnahme zur Bekämpfung der Hepatitis A ist konsequent befolgte Hygiene. Hierbei steht die Versorgung mit sauberem Trinkwasser und die Beseitigung von Abwässern an erster Stelle. Das Hepatitis A Virus ist im Vergleich zu anderen Picorna-Viren durch eine außergewöhnliche Stabilität gekennzeichnet, so daß im gereinigten Zustand das Virus über wenigstens 13 min über 60°C erhitzt werden kann, ohne daß seine Infektiosität und Antigenität verloren gehen. Zur Vermeidung von Kontaktinfektionen spielt die persönliche Hygiene, z.B. regelmäßiges Händewaschen, eine große Rolle. Bei Reisen in Endemiegebiete sollte auf den Genuß von ungekochten Salaten, Früchten und unsterilem Trinkwasser verzichtet werden. Ein geringes Risiko stellen ungenügend gekochte Muscheln dar.

Des Weiteren steht eine aktive Impfung gegen Hepatitis A zur Verfügung. Es ist ein inaktiviertes Hepatitis A Virus, das in Zellkulturen vermehrt und aufgereinigt wurde. Die Inaktivierung erfolgt durch Formaldehydbehandlung. Die Immunogenität des Totimpfstoffes ist durch verschiedene Untersuchungen gut belegt. Die Impfregime umfassen in der Regel eine Impfung am Tag 0, nach 4 Wochen und ggf. eine erneute Booster-Impfung nach 6-12 Monaten. Eine Kombinationsimpfung mit Hepatitis B ist möglich. Nach bereits 2 Impfschritten wird eine mittlere Serokonversionsrate von über 99 % beobachtet. Nach der 3. Impfung ist die Serokonversion auch mit den handelsüblichen Tests nachzuweisen. Die voraussichtliche Schutzdauer nach einer Impfung wird mit 10 Jahren angegeben. Eine aktive Impfung gegen Hepatitis A ist insbesondere für Reisende in Endemiegebiete, für medizinisches Personal, Personal von Kindertagesstätten, Drogenabhängige, Hämophile und Homosexuelle empfehlenswert.

Neben dem Hepatitis-A-Impfstoff gibt es auch die Möglichkeit der Behandlung mit Immunglobulinen. Anzumerken ist, daß diesen vor Einführung des Impfstoffs eine wesentliche Bedeutung zukam, die durch die Hepatitis-A-Impfung jedoch zurückgegangen ist. Mit Hilfe des intramuskulär verabreichten Immunglobulins (0,02 ml/kg KG) kann eine Hepatitis A verhütet oder in ihrem Verlauf abgeschwächt werden, wenn der Viruskontakt bis zu 10 Tage zurückliegt. Eine entsprechende Postexpositionsprophylaxe mit Immunglobulinen hat sich bei verschiedenen epidemischen Infektionen als sicher und wirksam erwiesen. Einzelne Firmen sind

inzwischen dazu übergegangen, einzelne  $\gamma$ -Globulin-Chargen im Hinblick auf ihren Anti-HAV-Gehalt zu standardisieren oder hochtitrige Chargen für die Hepatitis-A-Prophylaxe herzustellen. Die Gabe entsprechender Präparate unmittelbar vor Kontakt mit Hepatitis A oder innerhalb von 2 Wochen nach Kontakt mit Hepatitis A kann zu 85 % die Erkrankung verhindern.

### **B.3.1.2 Hepatitis B**

#### **Erreger**

Die Hepatitis B wird durch das zur Familie der Hepadna-Viren gehörende Hepatitis B Virus, ein doppelsträngiges DNA-Virus, hervorgerufen. Die Oberfläche des Hepatitis B Virus besteht weitgehend aus dem Hepatitis B Surface Antigen (HBs-Ag), bei dem unterschiedliche Subdeterminanten bekannt sind. Das Hepatitis C Core Antigen (HBc-Ag) wird an der Oberfläche des Nukleokapsids von HBV exprimiert. Wenn das Hepatitis B envelope-Antigen (HBe-Ag), das ein Hüllprotein darstellt, im Serum nachweisbar ist, deutet dies auf eine hohe Infektiösität und Virusreplikation hin.

#### **Epidemiologie**

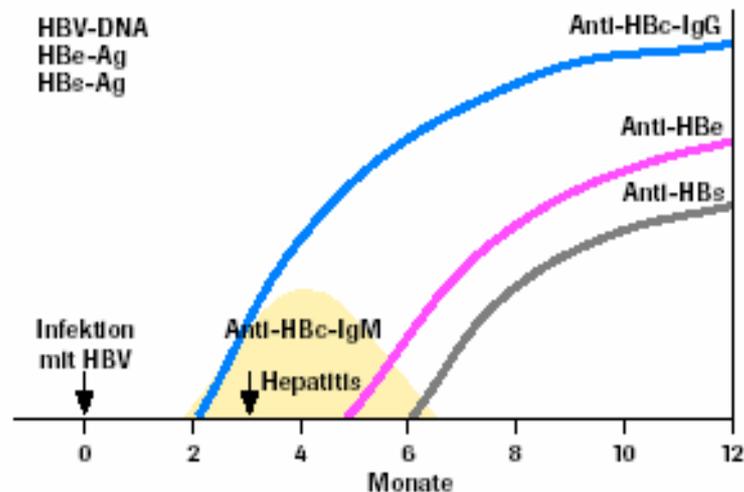
Die Übertragung des Hepatitis B Virus (HBV) kann parenteral (unmittelbar durch Blut oder Blutprodukte oder mittelbar durch kontaminierte Instrumente), sexuell (bis zu 50 % der Hepatitis-B-Infektionen) oder perinatal erfolgen. Der ähnliche Übertragungsweg von HBV und HIV spiegelt sich in der steigenden Koinzidenz beider Erkrankungen wider. Die erhöhte Häufigkeit von HBV- und CMV-Antikörpern bereits bei asymptomatischen HIV-Patienten zeigt deren höheres Risiko für sexuell übertragbare Infektionen. Das Risiko der perinatalen HBV-Infektion bei Neugeborenen von HBV-infizierten Müttern liegt zwischen 10 und 85 % in Abhängigkeit des HBe-Ag Status der Mutter.

#### **Diagnostik**

Leitsymptome der Hepatitis B sind biochemische Veränderungen unter Einschluß von Transaminasenerhöhungen (SGOT, SGPT). Auch eine gleichzeitige Erhöhung der  $\gamma$ -GT oder alkalischen Phosphatase ist möglich. Ebenso können Bilirubin gesamt und konjugiert erhöht vorliegen. Oft besteht eine Hypergammaglobulinämie. Entscheidend für die Diagnose einer akuten Hepatitis B ist der Nachweis von HBs-Antigen und Anti-HBc-IgM. HBs-Antigen ist bei 10 % der Fälle nicht nachzuweisen. Ein positives HBe-Ag deutet auf eine hohe Virusreplikation und hohe Infektiösität hin. Wenn das HBe-Antigen 4-6 Wochen nach Krankheitsbeginn noch nachweisbar ist, muß mit Möglichkeit eines chronischen Verlaufs der Hepatitis B-Infektion gerechnet werden. Nach erfolgreicher Eliminierung von HBe-Ag aus dem Serum wird Anti-HBe nachweisbar. Verschiedene Untersuchungen konnten aufzeigen, daß Mutanten des HBV existieren, die ein Stop-Codon in der Präcoreregion auf dem HBV-Genom haben und damit keine HBe-Antigene synthetisieren können, d.h. Patienten, die nur mit solchen Mutanten infiziert sind, sind in der Regel hochvirämisch, es läßt sich aber kein

HBe-Antigen im Serum nachweisen. In der Regel läßt sich in diesen Fällen virale DNA mit einer HBV-DNA-Bestimmung nachweisen. Die typische Konstellation der verschiedenen Hepatitis-B-Marker ist in der Abbildung 1 wiedergegeben.

**Abbildung 1.**



### **Klinischer Verlauf**

Die Inkubationszeit der Hepatitis B beträgt 30-180 Tage. Bei 70 % der Patienten verläuft die akute Hepatitis B subklinisch. Es kann zu einem grippeähnlichen Zustand mit allgemeinen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Gelenksbeschwerden, Kopfschmerzen, Druckgefühl im Oberbauch, Fieber und Verminderung des Geruchs- und Geschmackssinnes kommen. Eine ikterische Hepatitis entwickelt sich bei ca. 30 % der Patienten und äußert sich durch Juckreiz, Hellfärbung des Stuhls und Dunkelfärbung des Urins. Häufig finden sich auch eine Hepatomegalie, Splenomegalie sowie vergrößerte zervikale Lymphknoten. Weniger als 1 % der Patienten entwickeln eine fulminante HBV-Infektion. Nur 10 % der Erwachsenen entwickeln nach einer akuten HBV-Infektion eine Viruspersistenz. Eine chronische Hepatitis B besteht, wenn die akute Hepatitis nach 6 Monaten nicht ausgeheilt ist bei Persistenz des Oberflächenantigens HBs-Ag und Persistenz der Virusreplikation (HBe-Ag, HBV-DNA). Wenn Anti-HBe und Anti-HBs Antikörper nicht nachweisbar sind, deutet dies auf die fehlende Serokonversion hin. Bei Patienten, bei denen im Verlauf einer akuten Hepatitis B die HBV-DNA über 8 Wochen persistiert, muß mit der Möglichkeit eines chronischen Verlaufs der Hepatitis B gerechnet werden. Bei Viruspersistenz entwickeln bis zu 30 % der Patienten eine chronisch aktive oder chronisch persistierende Hepatitis B. Bis zu 70 % sind gesunde HBs-Ag Träger.

### **Therapie**

In der akuten Phase einer Hepatitis B genügen in der Regel symptomatische Maßnahmen. Hierbei richten sich Ernährung und körperliche Belastung jeweils nach dem Befinden des

Patienten. Der Wert einer antiviralen Therapie während der akuten Erkrankung ist nicht bewiesen. Angesichts der hohen Rate von Spontanheilungen ist hier zunächst ein abwartendes Vorgehen zu empfehlen. Weniger als 1 % der Patienten mit akuter Hepatitis B entwickeln ein fulminantes Leberversagen. Durch eine Lebertransplantation lässt sich die Prognose für diese Patientengruppe erheblich verbessern.

Bei chronischer Hepatitis B steht als etabliertes Medikament Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) zur Verfügung. Mit Zulassung moderner pegylierter Interferone ist ein Fortschritt in der Interferontherapie erreicht worden. Durch die Bindung von Interferon- $\alpha$  an Polyethylenglykol (PEG), auch als Pegylierung bezeichnet, gelang die gewünschte Optimierung der Pharmakokinetik. Das Interferon- $\alpha$  Protein wird durch Polyethylenglykol quasi wie in einer Klarsichthülle vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich die Halbwertszeit erheblich verlängert. Erste Pilotuntersuchungen zum Einsatz pegyliertem Interferon versus Standardinterferon zur Behandlung der Hepatitis B zeigen in der Tat bessere Ansprechraten für die Behandlung mit pegyliertem Interferon. Eine entsprechende Zulassung von pegyliertem Interferon zur Behandlung der Hepatitis B liegt allerdings noch nicht vor.

Als günstige Prognosefaktoren für das Ansprechen einer Interferontherapie gelten

- hohe Transaminasen (GPT > 100 U/l),
- niedriger HBV-DNA-Titer (< 200 pg/l),
- Infektion im Erwachsenenalter,
- kurze Erkrankungsdauer,
- anamnestisch akute ikterische Hepatitis (< 5 Jahre zurückliegend),
- histologisch: chronisch aktive Hepatitis,
- HDV und HIV negativ
- keine Präcoremutation (keine HBe-Ag-Defektmutante)
- weibliches Geschlecht.

Ein Behandlungsversuch mit Interferon wird insbesondere für Patienten mit HBe-AG-positiver moderater oder schwerer chronischer Hepatitis B ohne Zirrhose empfohlen. Die Standardtherapie mit Interferon- $\alpha$  sieht hier eine Behandlung mit 3 x 5-10 Mio. Einheiten pro Woche für 4-6 Monate subkutan vor. Therapieziel ist eine Normalisierung der Transaminasen sowie Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe und Negativierung von HBV-DNA. Zusätzlich wird eine HBs-Ag-Elimination angestrebt. Die Erfolgsrate einer Interferontherapie liegt bei ca. 30-40 %. Die Rezidivrate nach Absetzen der Interferontherapie liegt bei ca. 15 %.

Im Falle einer Interferon-Kontraindikation, fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit steht für die Behandlung der chronischen Hepatitis B Lamivudin in einer Dosis von 100 mg täglich für mindestens ein Jahr zur Verfügung. Bei Resistenzentwicklung unter Lamivudin (ca. 20 %/Jahr) ist ein Wechsel zu Adefovir 10 mg/d möglich. Die Behandlung mit Lamivudin oder Adefovir sollte für 4-6 Monate nach Erreichen eines Therapieansprechens im Sinne einer HBe-Ag-Serokonversion fortgeführt werden. Im Falle eines Relapse nach Beendigung der antiviralen Therapie sollte ein Neubeginn der antiviralen Therapie erfolgen als Erhaltungstherapie.

Bei Patienten mit HBe-Ag-negativer moderater oder schwerer chronischer Hepatitis B ohne Zirrhose wird in den gegenwärtigen Therapiekonsensusempfehlungen (EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13.-14. September 2002, J Hepatol 2003; 38: 533-540) die Initialbehandlung eines 12- bis 24-monatigen Zyklus mit Interferon- $\alpha$  5-6 Mio. Einheiten 3 x pro Woche diskutiert. Unter Berücksichtigung der zu erwartenden Toxizität und Schwie-

rigkeit einer entsprechend langen Interferonbehandlung wird dieser Vorschlag jedoch kontrovers diskutiert. Im Falle einer Interferon-Kontraindikation, -ineffektivität oder schlechten Verträglichkeit kann alternativ eine antivirale Therapie mit Lamivudin oder Adefovir erfolgen. Lamivudin sollte 100 mg 1 x täglich verabreicht werden und Adefovir mit 10 mg 1 x täglich. Da HBe-Ag bereits aufgrund der Präcoremutante nicht nachweisbar ist, sind die Endpunkte des Behandlungserfolges nicht eindeutig etabliert. Eine komplette Suppression der HBV-Replikation (HBV-DNA unter der Nachweisgrenze) ist jedoch mit einer histologischen Verbesserung assoziiert und erscheint damit als realistisches Ziel einer entsprechenden Behandlung. Die optimale Behandlungsdauer ist noch nicht eindeutig definiert. In der Regel werden die meisten Patienten mehr als ein Jahr Behandlung benötigen, die Fortführung der entsprechende Therapie muß gegen das Risiko der Medikamentenresistenz und -nebenwirkungen abgewogen werden. In HBV-infizierten Patienten mit laufender immunsuppressiver Therapie ist in der Regel Lamivudin einer Interferonbehandlung vorzuziehen. Dies gilt auch für HIV/HBV-koinfizierte Patienten. Bei HAART-Indikation sollte entsprechend Lamivudin ein Bestandteil der HAART darstellen. Ist noch keine Indikation für eine HAART gegeben, sollte alternativ eine Behandlung mit Adefovir 10 mg 1 x täglich durchgeführt werden. Bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten mit Lamivudin-Resistenz und HAART-Behandlung empfiehlt sich eine Behandlung mit Tenofovir. Inwieweit möglicherweise bei Patienten mit kompensiertem Immunsystem eine Behandlung mit pegyliertem Interferon möglich ist, wird derzeit in Studien evaluiert.

## **Prophylaxe**

Für die aktive Immunisierung stehen hochwirksame, ggf. auch kombinierte Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfstoffe zur Verfügung. In Deutschland hat die ständige Impfkommission die Hepatitis-B-Impfung für Kinder und Jugendliche in den Kalender der empfohlenen Impfungen aufgenommen. Hierbei wird eine dreimalige Impfung mit einer Impfdosis von 1 ml i.m. (M. deltoideus) zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monate vorgenommen. Eine Impfung wird außer für Kinder und Jugendliche auch für Reisende in tropische und subtropische Länder empfohlen. Zusätzlich wird eine Hepatitis-B-Impfung für medizinisches Personal, geistig Behinderte, Dialysepatienten, HBV-negative Patienten vor Lebertransplantation, Haushaltskontaktpersonen von HBs-Ag-Trägern, Drogenabhängige, Homosexuelle, promiskuitive Personen und HIV-Patienten empfohlen. Die passive Hepatitis-B-Impfung (Hepatitis-B-Immunglobulin 0,06 ml/kg KG i.m. bei Erwachsenen) und gleichzeitige aktive Impfung ist nach Nadelstichverletzung oder Schleimhautkontakt mit HBs-Ag-positivem Material oder bei Kindern HBs-Ag-positiver Mütter sowie Sexualpartnern von HBs-Ag-positiven Personen empfohlen. Mit Hilfe der passiven Immunisierung können bis zu 75 % der Infektionen verhindert werden.. Sexualpartner von Personen mit akuter Hepatitis B sollten spezifische Hepatitis-B-Immunglobuline erhalten und mit der aktiven Hepatitis-B-Impfung spätestens 14 Tage nach dem letzten Sexualkontakt beginnen.

### **B.3.1.3 Hepatitis C**

#### **Erreger**

Der Erreger der Hepatitis C ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flavi-Viren. Aufgrund von Genomunterschieden wird das Hepatitis-C-Virus in 6 verschiedene Genotypen unterteilt (HCV-Genotypen 1-6).

#### **Epidemiologie**

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird überwiegend parenteral übertragen. Bekannte Infektionswege sind Transfusionen oder andere parenterale Kontakte mit Blut oder Blutprodukten, die vor dem Einführen von Hepatitis-C screening Untersuchungen häufig zur entsprechenden Transmission von Hepatitis C geführt haben. Bei fast der Hälfte der Infektionen lassen sich jedoch keine der bekannten Risikofaktoren nachweisen. Die Übertragung von HCV von einer Schwangeren auf ihr Kind erfolgt wahrscheinlich perinatal. Eine intrauterine Infektion ist bisher nicht dokumentiert. Die mittlere perinatale Infektionsrate liegt in den publizierten Studien unter 5 %. Bei gleichzeitiger HIV-Infektion nimmt die perinatale Übertragung von HCV insbesondere bei fortschreitender Immundefizienz der Mutter deutlich zu. Die sexuelle Übertragung spielt bei der Hepatitis C epidemiologisch nur eine untergeordnete Rolle.

#### **Diagnostik**

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Hepatitis-C-Infektion finden sich im Blut erhöhte Transaminasen. Ein Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis C und der direkte Nachweis der Viren (HCV-RNA) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) sichern die Diagnose einer HCV-Infektion. Inzwischen ist es auch möglich, den HCV-Genotyp sowie die Virusmenge im Blut nachzuweisen. Der Grad der Hepatitis und Fibrose ist nur durch eine Leberpunktion zu bestimmen.

Ein positiver Anti-HCV-Test sollte durch einen weiteren Test überprüft werden, da falsch positive Befunde beobachtet werden. HCV-Antikörper werden 1-8 Monate nach Erkrankungsbeginn positiv und sind deshalb zum Ausschluß einer akuten Hepatitis C nicht geeignet. Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis C kann der Nachweis von HCV-RNA die Diagnose sichern. Bei chronischem Verlauf persistieren Anti-HCV-Antikörper, die jedoch bei ausgeprägter Immundefizienz, z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion, auch wieder negativ werden können. Die positive HCV-RNA ist gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Virusreplikation und daher mit Infektiösität des Patienten. Patienten mit ausgeheilter Hepatitis C weisen normwertige Transaminasen, positive HCV-Antikörper und eine negative HCV-RNA auf.

## **Klinischer Verlauf**

Nur bis zu einem Viertel aller frisch mit Hepatitis C infizierten Patienten entwickeln eine symptomatische akute Hepatitis mit Ikterus. Bei der Mehrzahl verläuft die HCV-Infektion asymptomatisch, d.h. ohne erinnerliche charakteristische Beschwerden. Bleibt das Virus länger als 6 Monate nach der Infektion im Blut nachweisbar, spricht man von einer chronischen HCV-Infektion. Nur bei ca. 25-40 % aller Patienten mit frischer HCV-Infektion kommt es zu einer spontanen Ausheilung. Die Mehrzahl der Patienten entwickelt einen chronischen Verlauf. Durch die chronische Entzündung kommt es zu einer vermehrten Fibrose der Leber, deren Endpunkt die Zirrhose darstellt. Die Entwicklung einer Leberzirrhose ist nach einer Krankheitsdauer von ca. 20 Jahren zu erwarten und tritt bei ca. 20% der Patienten auf.. Gleichzeitiger Alkoholabusus führt zu einer deutlichen Progredienz. Als Spätkomplikation ist eine erhöhte Rate an hepatozellulären Karzinomen bei chronischer Hepatitis C beschrieben worden. Die Mortalität durch hepatozelluläre Karzinome oder Komplikationen bei Leberzirrhose ist bei HCV-infizierten Patienten deutlich höher als bei der Normalbevölkerung.

## **Therapie**

Die Therapie der chronischen Hepatitis C kann zu einer dauerhaften Virusausheilung und Verbesserung der histologischen entzündlichen Aktivität und Hemmung der Fibroseprogression führen. Daher ist eine Therapie insbesondere bei Patienten indiziert, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose haben. Die Leberbiopsie ist die beste verfügbare Möglichkeit, das Stadium der Erkrankung zu bestimmen. Eine Therapieindikation ist insbesondere bei Fibrosescores von 2 oder höher gegeben. In Anbetracht der guten Prognose für die überwiegende Mehrzahl der Patienten und der signifikanten Nebenwirkungen der Behandlung ist es gerechtfertigt, bei Patienten mit Fibrosescores von 0 und 1 den natürlichen Verlauf abzuwarten und die Therapieentscheidung von einer erneuten Biopsie nach 3-5 Jahren abhängig zu machen. Bei einzelnen Fällen kann jedoch auch die Behandlung der Infektion ohne signifikante Fibrose indiziert sein, z.B. bei Patienten, die im medizinischen Bereich beruflich tätig sind oder im Falle ausgeprägter extrahepatischer Manifestationen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Therapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon und Ribavirin sind nachfolgend aufgeführt.

Minimale Einschlusskriterien: erhöhte GPT-Werte im Serum mindestens zu 2 Zeitpunkten, HCV-RNA positiv (PCR), histologischer Nachweis einer Hepatitis mit portaler Fibrose, kompensierte Lebererkrankung, gesicherte Patientencompliance. Ausschlusskriterien: Autoimmunerkrankung, stabile psychiatrische Erkrankung, dekompensierte Lebererkrankung, Schwangerschaft, fortdauernder Drogenabusus, schwere andere Erkrankung (instabile KHK, instabiler Hypertonus, Epilepsie), Thrombozytopenie ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ), Leukozytopenie ( $< 3.000/\mu\text{l}$ ), maligne Erkrankung.

Der Therapieerfolg einer Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ist hierbei von verschiedenen Faktoren abhängig:

- Höhe der Virusreplikation (HCV-RNA)
- jeweiliger HCV-Genotyp (Genotyp 1 und 4 prognostisch ungünstig)
- Dauer und Schwere der Lebererkrankung
- Lebensalter des Patienten
- Körpergewicht.

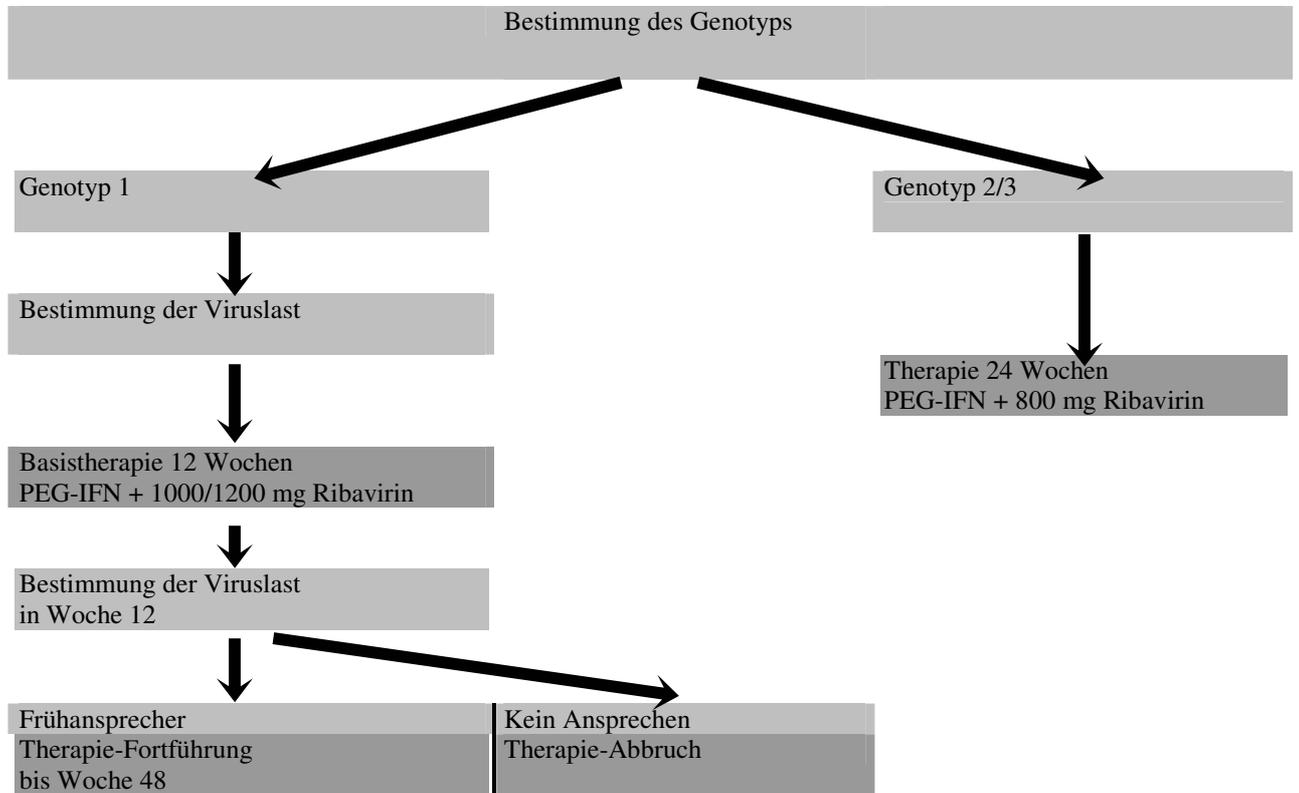
Die dauerhafte Therapieansprechrates (sustained response), definiert als anhaltende HCV-RNA Negativierung 6 Monate nach Therapiebeendigung, lag im Rahmen kontrollierter Studien bei Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin 1.000-1.200 mg/d behandelt worden waren, bei 61 %. Hierbei betrug das dauerhafte Therapieansprechen für Patienten mit Genotyp 1 und 4 51 %, für Patienten mit Genotyp 2 und 3 ergab sich auch nach kürzeren Behandlungszeiten von 24 Wochen eine dauerhafte Therapieansprechrates von 78 %.

Unter Berücksichtigung der höheren Therapieansprechrates unter pegyliertem Interferon und Ribavirin insbesondere bei Genotyp 1, hat sich die entsprechende Kombinationsbehandlung innerhalb des letzten Jahres als Standardtherapie der Hepatitis C etabliert. Nach Einleitung einer Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin sollte nach 12 Wochen zumindest eine 2-log-Stufen Abnahme der HC-Viruslast zu verzeichnen sein, da ansonsten ein Therapieerfolg im Sinne einer negativen HCV-RNA am Ende der Behandlung oder 6 Monate nach Therapieende sehr unwahrscheinlich wäre. Hier sollte im Einzelfall unter Berücksichtigung der Toxizität der entsprechenden Behandlung über ein Fortsetzen der Therapie zu diesem Zeitpunkt diskutiert werden. In der Abbildung 02 ist der Hepatitis-C-Therapieentscheidungsleitfaden in Abhängigkeit von Genotyp und Viruslast dargestellt. Patienten mit Genotyp 1 und 4 werden bei Therapie entsprechend zum Zeitpunkt Woche 12 und 48 Wochen behandelt mit einer Ribavirin-Dosis von 1.000-1.200 mg/d gegenüber nur 6 Monate Behandlungsdauer bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 und nur 800 mg/d Ribavirin.

## **Prophylaxe**

Spezifische Behandlungsstrategien im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe bestehen nicht. Es liegen keine Untersuchungen vor, die darauf hinweisen, daß die sofortige Therapie mit Interferon einer späteren Therapie insofern überlegen ist, als daß sich eine Serokonversion verhindern läßt. Es liegen aber Untersuchungen vor, die zeigen, daß nach erfolgter Serokonversion und entsprechender Chronifizierung die frühe Behandlung (< 12 Monate) der Hepatitis C mit INF- $\alpha$  höhere Erfolgsquoten aufweist als die späte Behandlung. Immunglobulinpräparate haben in der Konstellation der Hepatitis-C-Postexpositionsprophylaxe keine Bedeutung.

# Aktuelle Therapieempfehlung Hepatitis C



### **B.3.2 HIV-Infektion**

#### **Erreger**

Erreger ist das humane Immundefizienz-Virus (HIV), ein RNA-Virus (Retrovirus): Den Großteil des Virusgenoms bilden 3 Strukturgene: gag, pol und env. Diese werden ergänzt durch diverse Regulatorgene. Man unterscheidet 2 humanpathogene HIV-Viren: Typ I und Typ II. HIV kann aufgrund von Sequenzanalysen weiter in Subgruppen unterteilt werden: A-J (HIV-1, Gruppe M) und das entfernt verwandte HIV-O (HIV-1, Gruppe O). HIV-2 wird in die Subtypen A-E unterteilt.

#### **Epidemiologie**

Im Jahr 2003 leben in Deutschland 43000 Menschen mit einer HIV-Infektion. Die Zahl der Neuinfektionen lag bei 2000 im Jahr. Infektionswege sind homosexuelle Kontakte bei Männern (50%), Herkunft aus Hochprävalenzländern (23%), heterosexuelle Kontakte (18%) und i.v. Drogengebrauch (9%). 700 neue AIDS-Erkrankungen wurden gemeldet sowie 600 HIV/AIDS-Todesfälle. Seit Beginn der Epidemie sind bisher 22000 Menschen an den Folgen der HIV-Erkrankung in Deutschland gestorben.

Weltweit wird die Zahl der HIV-Infizierten auf 42 Millionen geschätzt. Davon entfallen allein auf den subsaharischen afrikanischen Raum rund 30 Mio.. Neu HIV-infiziert wurden rund 5 Mio. Menschen, 3,1 Mio. Betroffene sind an HIV/AIDS weltweit gestorben. Die steilsten Neuansteckungsraten verzeichneten die ehemaligen GUS-Staaten.

#### **Akutes retrovirales Syndrom (ARS)**

Bei 2/3 der Patienten wird 1-8 Wochen nach Infektion mit HIV ein unspezifisches symptomatisches mononukleoseartiges Krankheitsbild beobachtet, welches durch generalisierte Lymphknotenschwellungen, ein morbilliformes oder makulopapulöses Exanthem und mukokutane Ulzerationen auffällt. Das ARS wird häufig nicht diagnostiziert.

#### **Chronische HIV-Infektion**

Nach einem unterschiedlich langen asymptomatischen Stadium treten generalisierte chronische Lymphknotenschwellungen auf; im späteren Verlauf der Infektion kommt es zu einer B-Symptomatik mit Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust und Leistungsknick. Im Endstadium der HIV-Infektion treten bei fehlender Immunkompetenz opportunistische Infektionen und Tumore auf.

Nach der CDC-Klassifikation werden Stadien von A1 bis C3 unterschieden (1993; s. Tabelle 1 und Übersicht).

**Tabelle 1.** CDC-Klassifikation

Laborkategorie CD4-Lymphozyten	Klinische Kategorie		
	A	B	C
1) (> 500/ $\mu$ l)	Stadium I	Stadium I	Stadium I
2) (200-499/ $\mu$ l)	Stadium I	Stadium II	Stadium II
3) (< 200/ $\mu$ l)	Stadium II	Stadium II	Stadium III

### Laborkategorien

1: > 500/ $\mu$ l	CD4-Lymphozyten
2: 200-499/ $\mu$ l	CD4-Lymphozyten
3: < 200/ $\mu$ l	CD4-Lymphozyten

### Klinische Kategorien

#### *Kategorie A:*

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

#### *Kategorie B:*

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Aids-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen.

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Karzinoma in situ
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 ° C oder länger als 4 Wochen bestehende Diarrhöe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie

### *Kategorie C (Aids-definierende Erkrankungen):*

- Pneumocystitis-carinii-Pneumonie
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall der Bronchien, Trachea oder Lunge
- Chronische Herpes-simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, Pneumonie oder –Ösophagitis
- CMV-Retinitis
- Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen
- Chronische Intestinale Infektion mit *Isospora belli*
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit *Mykobakterium avium complex* oder *M. kansasii*, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitts, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV-Enzephalopathie
- Progressiv multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting-Syndrom

### **Diagnostik**

Die HIV-Infektion kann direkt über den Virusnachweis oder über den Antikörpernachweis gesichert werden. Die Antikörpertests können unterteilt werden in HIV-Antikörper-Suchtest und HIV-Antikörper-Bestätigungstests. Während die Suchtests eine hohe Sensitivität haben, sind die Bestätigungstests sehr spezifisch. Der Nachweis von HIV-Antikörpern erfolgt meist durch einen Enzymimmunoassay (EIA), bestätigt durch einen Westernblot-Test, seltener durch andere Verfahren wie z. B. Immunfluoreszenztests. Bei 99% der Infizierten lassen sich HIV-Antikörper innerhalb von 1-3 Monaten, im Mittel nach 40 Tagen nachweisen.

Der direkte Virusnachweis erfolgt inzwischen fast ausschließlich durch Nukleinsäurenachweismethoden. Kommerziell verfügbar sind PCR-(Polymeraseketten-)Test, Branched-DNA-Amplifikation und NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification).

### **Leitlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion**

Die genannten Therapieprinzipien erfolgen in Anlehnung an die Empfehlungen der International AIDS Society, der Deutschen AIDS-Gesellschaft und des amerikanischen Department of Health and Human Services.

## Einleitung

Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie (ART) verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer klinisch relevanten Immunrekonstitution. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich seit Einführung der ART dramatisch verbessert. Die Zeitspanne einer einmal begonnenen Therapie hat sich wegen der guten Wirksamkeit und der z. Zt. nicht möglichen Eradikation des Virus deutlich verlängert, wodurch langfristigen Nebenwirkungen und Complianceproblemen neben der Effektivität der ART eine zunehmende Bedeutung zukommt.

Aufgrund der Korrelation zwischen den wichtigsten Surrogatmarkern (Verlauf der HIV-RNA im Plasma, Verlauf der CD4-Lymphozyten) und den klinischen Endpunkten in den Zulassungsstudien der ersten Protease-Inhibitoren Anfang 1996 werden seither Surrogatmarkerstudien durchgeführt.

**Tabelle 1:** Graduierung von Therapieempfehlungen

<b>Graduierung von Therapie-Empfehlungen</b>	<b>I Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten *</b>	<b>II Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien</b>	<b>III Nach Expertenmeinung</b>
<b>A Eindeutige Empfehlung</b>	<b>A I</b>	<b>A II</b>	<b>A III</b>
<b>B Im allgemeinen ratsam</b>	<b>B I</b>	<b>B II</b>	<b>B III</b>
<b>C Vertretbar</b>	<b>C I</b>	<b>C II</b>	<b>C III</b>
<b>D Im allgemeinen abzulehnen</b>	<b>D I</b>	<b>D II</b>	<b>D III</b>
<b>E Eindeutige Ablehnung</b>	<b>E I</b>	<b>E II</b>	<b>E III</b>

\* Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt

## Allgemeine Therapieprinzipien

Eine Verminderung der Morbidität und Mortalität läßt sich bereits durch eine Senkung der Viruslast um ca. 1 - 2 log<sub>10</sub> erzielen. Die Selektion von resistenten Virusmutanten läßt sich langanhaltend jedoch nur vermeiden, wenn die Replikation des HIV möglichst vollständig gehemmt wird. Dies erfordert eine hohe antivirale Aktivität der eingesetzten Medikamenten-Kombination. Die derzeit kommerziell erhältlichen Tests detektieren eine HIV-RNA-Kopienzahl von ca. 20-50/ml Plasma zuverlässig. Das Ziel einer initialen antiretroviralen Therapie ist, die Viruslast unter die derzeitige Nachweisgrenze abzusenken.

**Tabelle 2:** Antiretrovirale Stoffklassen, Substanzen und Dosierung

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät-Vorschrift	Dosis*
<b>Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nukleosidanaloga (NRTI bzw. NsRTI)</b>				
Abacavir (ABC)	Ziagen	hepatische Steatose, selten Laktatazidose, Lipodystrophiesyndrom <sup>§</sup>		2x300mg 2x1Tbl, Saft
Didanosin (DDI)	Videx	Pankreatitis, Neuropathie	Nüchtern einnehmen	> 60kg KG: 1x400mg, 1x1Kps 2 x 200mg 2x1Kps < 60 kg KG: 2 x125mg 2x1Kps., oder 1 x 250 mg 1x1 Kps
Emtricitabin (FTC)	Emtriva			1x200mg 1x1Kps
Lamivudin (3TC)	Epivir	Kopfschmerz		1x300mg, 1x 1Tbl, 2x150mg 2x1Tbl, Lösung
Stavudin (d4T)	Zerit	Neuropathie, Pankreatitis		>60kg KG: 2x40mg < 60kg KG: 2x30mg 2x1Kps
Zalcitabin (DDC)	Hivid	Neuropathie, orale Ulzera		3x0.75mg 3x1Tbl
Zidovudin (AZT)	Retrovir	Neutropenie, Anämie, Myopathie		2x250mg 2x1Kps, Saft
Lamivudin Zidovudin	Combivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie		2x150mg+300mg 2x1Tbl
Lamivudin Zidovudin Abacavir	Trizivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitäts-Syndrom		2x150mg+ 2x300mg+ 2x300mg
<b>Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI)</b>				
Tenofovir (TDF)*	Viread	Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit), Hypophosphatämie, Fanconi-Syndrom		1x300mg 1x 1Tbl

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät-Vorschrift	Dosis*	Dosis bei RTV-Boosterung
<b>Protease-Inhibitoren** Pis</b>		Glukoseintoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Lipodystrophiesyndrom <sup>§</sup>			
Amprenavir (APV)	Agenerase	Diarrhoe, Kopfschmerz, Arzneiexanthem	Nüchtern bzw. fettreduziert einnehmen	2x1200mg 2x8Kps, Saft	2x600mg APV + 2x100mg RTV
Atazanavir (ATZ)##	Reyataz	Hyperbilirubinämie		1x400mg 1x2Kps	1x300mg ATZ + 1x100mg RTV
Fosamprenavir (FosAPV)	Lexiva	Diarrhoe, Kopfschmerz, Arzneiexanthem		2x1400mg 2x2Kps	1x1400mg FosAPV+ 1x200mg RTV oder 2x700mg FosAPV+ 2x100mg RTV
Indinavir (IDV) &	Crixivan	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie	Nüchtern bzw. fettreduziert einnehmen	3x800mg 3x2Kps	2x800mg IDV+ 2x100mg RTV oder 2x400mg IDV+ 2x400mg RTV
Lopinavir+Ritonavir (LPV/r)	Kaletra	Übelkeit, Diarrhoe	Mit Mahlzeit einnehmen	2x400mg+ 2x100mg 2x3Kps, Lösung	
Nelfinavir (NLF)	Viracept	Diarrhoe, Übelkeit	Nicht nüchtern einnehmen	2x1250mg 2x5Tbl oder 3x750mg 3x3Tbl, Pulver	
Ritonavir (RTV)	Norvir	Diarrhoe, Übelkeit, Hypertriglyceridämie		2x600mg 2x 7.5ml	
Saquinavir (SQV)	Invirase** *  Fortovase	Diarrhoe, Übelkeit (meist mild)	Mit protein/fettreicher Kost einnehmen	3x1200mg 3x6Kps	2x1000mg SQV+ 2x100mg RTV
<b>Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nichtnukleosidisch (NNRTI)</b>		Arzneireaktionen			
Delavirdin \$ (DLV)	Rescriptor	Arzneiexanthem		3x400mg 3x2Kps oder 3x4Tbl	
Efavirenz***** (EFV)	Sustiva, Stocrin	Psychotrope NW; Arzneiexanthem		1x600mg 1x1Kps	
Nevirapin**** (NVP)	Viramune	Arzneiexanthem, Hepatotoxizität		2x200mg 2x1Tbl	
<b>Fusionsinhibitoren</b>		Arzneireaktionen			
Enfuvirtid (T-20)	Fuzeon	Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Zunahme der Häufigkeit von bakteriellen Pneumonien	Applikation: subcutane Injektion	2x90mg 2x1Amp	

\* normale Nierenfunktion, Körpergewicht >60kg;  
 \*\* alle Proteaseinhibitoren sind Inhibitoren und/oder Induktoren des Cytochrom P450, Ritonavir ist der potenteste Inhibitor, einige Isoenzyme werden durch Ritonavir auch induziert;  
 \*\*\* nur in Kombination mit Ritonavir einsetzen;  
 \*\*\*\* Eventuell Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei PI-vorbehandelten Patienten auf 533/133mg bid bei Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin. Wegen Wechselwirkungen bei Kombination von NNRTIs und PIs Dosisanpassungen und ggf. ein Drug Monitoring machen  
 \*\*\*\*\* unterschiedliche Handelsnamen in Deutschland und Österreich;  
 § DLV hebt die Spiegel von PIs  
 § die Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms ist noch ungeklärt. Sowohl Protease- als auch Reverse Transkriptase-Inhibitoren scheinen an der Entstehung des Syndroms beteiligt zu sein.  
 #DDI in Kombination mit TDF sollte 1x250mg/d ohne Diätvorschrift eingenommen werden.  
 ## ATZ in Kombination mit TDF sollte 1x300mg/d mit 1x100mg/d RTV eingenommen werden.  
 & Für geboostete IDV-Regime sind auch niedrigere Dosierungen bis hin zu IDV 400mg +RTV 100mg 2x/Tag nach Medikamentenspiegelmessung möglich. Es empfiehlt sich die individuelle IDV-Dosis nach TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) einzustellen.

**Tabelle 3:** Therapieindikationen und -empfehlung

Klinisch	CD4+Lymphozyten/ $\mu$ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
<b>HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>AI</b>
<b>Asymptomatische Patienten (CDC: A)</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>AI</b>
	<b>200-350</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>BII</b>
	<b>350-500</b>	<b>&gt;50.000 Kopien</b>	<b>BII</b>
	<b>&gt;500</b>	<b>&lt;50.000 Kopien Alle Werte</b>	<b>CIII CIII</b>

### Initiale Therapieregime

Bei der Auswahl der initialen Medikamentenkombinationen sind außer Viruslast und Krankheitsstadium weitere Faktoren wie psycho-soziale und ökonomische Lebenssituation, besondere Lebensweise, Komorbidität, und andere notwendige Therapien zu berücksichtigen. Für eine wirksame Initialtherapie stehen eine Reihe von Optionen zur Verfügung:

- Kombination eines – ggf. geboosteten - Proteaseinhibitors (PI) mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Es kann sinnvoll sein, in der Initialtherapie mehr als drei Substanzen (z.B. PI-Boosterung mit Ritonavir) einzusetzen (AII), besonders bei Patienten mit hohem Risiko für ein virologisches Versagen (16,17).

## Kombinationen mit Proteaseinhibitoren

Die Wirksamkeit der PI-Kombinationen ist auch bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Immundefekt nachgewiesen worden. Die ungünstige Pharmakokinetik (PK) der PIs, die die Einnahme einer großen Zahl von Tabletten in engen Zeitintervallen erforderlich macht, kann z.B. durch PI-Boosterung mit Ritonavir aufgehoben werden, während die Medikamenteninteraktionen weiterhin bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden sollten. Metabolische Störungen wie Fettstoffwechselstörungen, periphere Insulinresistenz und Diabetes mellitus sowie das Lipodystrophiesyndrom werden unter PI-Kombinationen häufiger als unter anderen Kombinationen beobachtet.

## Kombinationen mit NNRTIs

NNRTI-Kombinationen zeichnen sich durch eine gute Pharmakokinetik (Nevirapin wird zweimal täglich, Efavirenz einmal täglich gegeben) und geringe Zahl von Tabletten bei schmaler genetischer Breite im Vergleich mit PIs aus. Efavirenz und Nevirapin werden ebenfalls über das Cytochrom-p450-System metabolisiert, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind deshalb auch hier vorhanden.

Bei einer geplanten Therapieänderung oder -unterbrechung sollten die langen Halbwertszeiten der NNRTI und die durch sie ausgelöste Enzyminduktion berücksichtigt werden.

## Kombinationen von drei Nukleosidanaloga

Die Langzeitdaten zu 3fach NRTI-Kombinationen und die schlechteren Ergebnisse besonders bei hoher Plasmavirämie (>100.000 HIV-RNA-Kopien/ml) sprechen für eine geringere Aktivität als bei zwei-Klassen-Kombinationen.

**Tabelle 4:** Basiskombinationen und Kombinationspartner für die Initialtherapie

	Nukleosidanaloga			Proteaseinhibitor oder NNRTI oder dritter NRTI		
<b>Empfohlene Kombination</b>	Zidovudin + Lamivudin	A I	+	Lopinavir + Ritonavir	A II	
	Zidovudin + Didanosin	A I		Efavirenz	A II	
	Stavudin + Lamivudin	A II		Nevirapin	A II *	
	Stavudin + Didanosin	B II§		Nelfinavir	B II \$	
	Der Stellenwert von Tenofovir und Emtricitabin für die Initialtherapie wird derzeit evaluiert und diskutiert.				Indinavir + Ritonavir	B II #
					Amprenavir + Ritonavir	B II **
					Saquinavir + Ritonavir	B II **
					Der Stellenwert von Fosamprenavir und Atazanavir für die Initialtherapie wird derzeit evaluiert und diskutiert.	
	Zidovudin + Lamivudin		+	Abacavir	B II***	

\$ Langzeitstudien deuten auf eine schlechtere virologische Effektivität und eine häufigere Resistenzentwicklung gegenüber einem geboosterten PIs (LPV/r) hin  
§ Nachteile hinsichtlich der Verträglichkeit  
# expositionsabhängige Toxizität  
\*es liegen wenig Daten zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt ( $CD4 < 100/mm^3$ ) und hoher Viruslast ( $> 100000$  HIV-Kopien/ml) vor  
\*\* Nachteile bei der Applikation (große Tablettenzahl)  
\*\*\* Daten zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt ( $CD4 < 100/mm^3$ ) und hoher Viruslast ( $> 100000$  HIV-Kopien/ml) zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von reinen Nukleosid-Kombinationen gegenüber Kombinationen verschiedener Substanzklassen  
§ klinisch wirksam, jedoch kurze Wirkdauer  
§§ bei den aufgeführten NRTI-Kombinationen additive Nebenwirkungen, identische Resistenzmechanismen oder kompetitive Phosphorylierung

### **Zusammenfassende Bewertung**

Die Immunrestitution selbst bei Patienten in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium ist für PI-haltige Medikamentenkombinationen gut belegt, ebenso für Efavirenz.

Das Konzept der Anhebung (Boosterung) der Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren durch Hemmung der Cytochroms P450 mittels Zugabe von Ritonavir in subtherapeutischer Dosis („Babydose“) hat sich im klinischen Alltag etabliert. Die Zugabe von Ritonavir zu Amprenavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Saquinavir und Indinavir führt zu einem Anstieg der Talspiegel (minimale Plasmakonzentration im Dosierungsintervall) und einer Verlängerung der Halbwertszeit bei moderatem Anstieg der maximal erzielten Konzentration (Spitzenspiegel).

Zu Nukleosidanaloga-freien Kombinationen liegen für Doppel-PI-Kombinationen und Kombinationen von PI + NNRTI erste Daten zur Wirksamkeit vor. Wie die Langzeitverträglichkeit solcher Kombinationen ist und in welchem Umfang sich unter solchen Therapieregimen Resistenzen entwickeln ist noch nicht geklärt.

### **Verlaufskontrollen, Monitoring der Therapie, Therapieerfolg und -versagen**

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind die quantitative Bestimmung der  $CD4^+$ -T-Lymphozyten und der HIV-RNA. Sie sollten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und anschließend mindestens in 3-monatigen Abständen bestimmt werden, jeweils mit dem sensitivsten erhältlichen Test. Einleitung und Umstellungen einer Therapie sind Indikationen für kurzfristige Kontrollen.

### **Therapieerfolg und -versagen**

Ein Therapieerfolg kann frühestens Wochen nach Einleitung beurteilt werden. Das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze ist als Therapieerfolg zu werten. Ein geringerer Abfall der HIV-RNA als  $1 \log_{10}$  nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten ist ein ungenügender Therapieerfolg und sollte rechtzeitig Anlaß für eine Umstellung der Therapie sein.

Ein ungenügender Therapieerfolg oder ein Therapieversagen beruhen meistens auf der verminderten Absorption oder beschleunigten Metabolisierung einer Wirksubstanz, auf Medikamentenwechselwirkungen, einer vorbestehenden oder sich entwickelnden Resistenz und/oder einer mangelhaften Therapietreue bei dem Patienten.

Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ferner ein signifikanter Abfall der CD4+-Lymphozyten sowie eine weitere klinische Progression. Durch eine begonnene antiretrovirale Therapie kann die Immunrekonstitution zur Exazerbation von Erkrankungen führen (sog. Immunrekonstitutionssyndrom).

### **Therapiewechsel und –unterbrechung**

Änderungen der Therapie können aufgrund von Unwirksamkeit und Nebenwirkungen notwendig werden. Die Definition eines Versagens einer antiretroviralen Therapie kann in Abhängigkeit von der Therapiegeschichte und dem Erkrankungsstadium unterschiedlich sein. Im Rahmen der ersten Therapie sehen eine Reihe von Experten jeden bestätigten Wiederanstieg der HIV-RNA vom nicht meßbaren in den meßbaren Bereich als Versagen an, die konservativste Definition geht von einem Wiederanstieg in den Bereich von weniger als 1 log 10 unterhalb des Ausgangswertes aus. Das bei einem Therapieversagen auszuwählende Alternativregime sollte einen Wechsel möglichst aller nicht mehr aktiven Substanzen beinhalten sowie den Einsatz mindestens einer neuen Substanzklasse. Im Regelfall sollte die Auswahl der neuen Kombination auf Grundlage der Ergebnisse einer Resistenztestung erfolgen. Insbesondere Entscheidungen über Zweit- und Alternativtherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und informierten Ärzten getroffen werden.

Eine Umstellung einer wirksamen Therapie bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen ist selbstverständlich möglich. Dies ist die einzige klinische Situation, in der zum Austausch nur eines Medikamentes geraten werden kann. Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig (ggfs. unter Beachtung der pharmakologischen Eigenschaften zeitversetzt) abzusetzen (BIII). Unterbrechungen oder Pausen der antiretroviralen Therapie werden derzeit in mehreren Studien auf ihre Langzeitwirkung untersucht.

### **Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)**

Von einer HIV-Exposition muss ausgegangen werden bei

- ◆ Verletzung mit HIV- kontaminierten Instrumenten bzw. Injektionsbestecken,
- ◆ Benetzung offener Wunden und Schleimhäute mit HIV-kontaminierten Flüssigkeiten,
- ◆ ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person,
- ◆ Gebrauch von HIV- kontaminiertem Injektionsbesteck und
- ◆ Transfusion von HIV-kontaminiertem Blut oder Blutprodukten.

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung hängt vor allem von der übertragenen Erregermenge ab. Die statistische Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung liegt für die unterschiedlichen Übertragungswege in vergleichbaren Größenordnungen zwischen 1 Infektion pro 100 Kontakten und 1 Infektion pro 1000 Kontakten oder Expositionen.

Übertragungen sind möglich vor allem durch Blut, Sperma und Vaginalsekret. Grundsätzlich gilt, je länger die Verweildauer infektiöser Flüssigkeiten auf Wunden, geschädigter Haut oder auf Schleimhäuten ist, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung.

Eine HIV-PEP nach akzidentellen Verletzungen mit kontaminierten Instrumenten oder nach Wund- oder Schleimhautkontamination mit HIV-haltigen (Körper-)Flüssigkeiten kann das

Infektionsrisiko senken. Die prophylaktische Behandlung sollte so schnell wie möglich nach dem Kontaminationsereignis begonnen werden und wird im Regelfall über einen Zeitraum von 28 Tagen durchgeführt.

Da die zur PEP eingesetzten Medikamente für diese Indikation nicht zugelassen sind, bedarf die Durchführung einer HIV-PEP der ausdrücklichen Zustimmung und ausführlichen Aufklärung des Betroffenen.

Ein Erfolg der Prophylaxe lässt sich nicht garantieren. Mögliche Nachteile einer HIV-PEP betreffen hauptsächlich die Verträglichkeit der Medikamente. Im Vordergrund stehen hierbei zunächst akute Nebenwirkungen während der ersten zwei Wochen der Einnahme (meist gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit), die jedoch in der Regel dann abklingen oder nach Beendigung der Therapie reversibel sind.

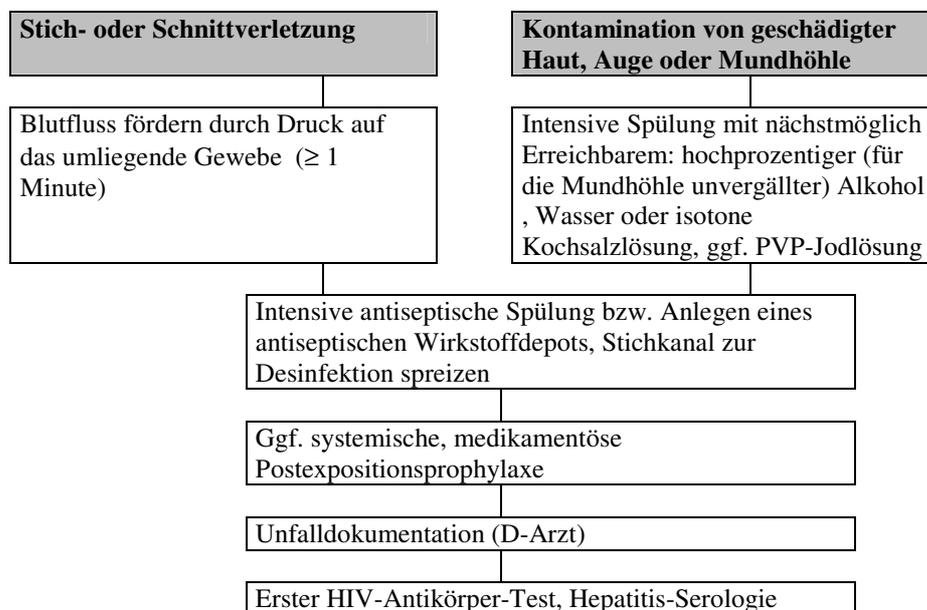
Voraussetzung für die ärztliche Empfehlung einer HIV-PEP ist grundsätzlich ein mit relevantem Übertragungsrisiko erfolgter Kontakt zwischen einer HIV-negativen und einer HIV-infizierten Person (Indexperson). Bei unbekanntem HIV-Serostatus, bzw. wenn die klinische Diagnose einer HIV-Infektion nicht wahrscheinlich ist, sollten die Empfehlungen zurückhaltend gehandhabt werden.

Zur Beurteilung des HIV-Expositionsrisikos und zur Abwägung des Nutzens und der Risiken einer HIV-PEP sollte ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Dies kann auch nach einer vorläufigen, notfallmäßigen Einleitung einer HIV-PEP geschehen.

## Berufliche Exposition

### Sofortmaßnahmen

Nach jeder HIV-Exposition sollten zunächst die folgenden Sofortmaßnahmen unverzüglich (in Sekunden) in der nachfolgenden Reihenfolge eingeleitet werden (ggf. kann anschließend an die Sofortmaßnahmen telefonisch weiterer Rat eingeholt werden):



### **Indikation zur HIV-PEP bei beruflicher HIV-Exposition**

▪ Perkutane Verletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlnadel (Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktatmaterial, Organmaterial, Viruskulturmateriale)	⇒ <b>Empfehlen</b>
- Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut	⇒ <b>Empfehlen</b>
- Nadel nach intravenöser Injektion	⇒ <b>Empfehlen</b>
▪ Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel)	⇒ <b>Anbieten</b>
Ausnahme: Inpatient hat AIDS oder eine hohe HI-Viruskonzentration	⇒ <b>Empfehlen</b>
▪ Kontakt zu Schleimhaut oder verletzter/ geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	⇒ <b>Anbieten</b>
▪ Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	⇒ <b>Nicht empfehlen</b>
▪ Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	⇒ <b>Nicht empfehlen</b>
▪ Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin und Speichel	⇒ <b>Nicht empfehlen</b>

### **Nicht-berufliche Exposition**

#### **Sofortmaßnahmen**

Nach einer möglichen HIV-Exposition auf sexuellem Wege (z.B. Kondom gerissen, kein Kondom verwendet) sollte, soweit möglich und so schnell wie möglich, potentiell infektiöse Körperflüssigkeit von der Schleimhaut abgespült werden.

Nach einer Exposition bei eindringendem Geschlechtsverkehr sollte der Penis unter fließendem Wasser mit Seife gewaschen werden. Dazu die Vorhaut zurückziehen und Eichel sowie Innenseite der Vorhaut reinigen.

Eine Scheiden- oder Darmspülung nach einer Exposition bei rezeptivem Geschlechtsverkehr wird wegen des möglichen Verletzungsrisikos dagegen **nicht** empfohlen.

Nach der Aufnahme von Samenflüssigkeit in den Mund empfiehlt es sich, diese möglichst umgehend und vollständig auszuspülen. Danach sollte die Mundhöhle vier- bis fünfmal kurz (etwa 15 Sek.) mit Wasser oder- falls verfügbar - mit möglichst hochprozentigem Alkohol gespült werden.

Nach Durchführung dieser Sofortmaßnahmen möglichst unverzüglich Konsultation einer Schwerpunktpraxis/ Klinikambulanz. Nach Untersuchung und Beratung ggf. Beginn einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe. HIV-Antikörpertest, Hepatitisserologie, ggf. Untersuchung auf weitere STDs

### **Indikation zur HIV-PEP nach sexueller und anderer HIV-Exposition**

▪ Transfusion von HIV-haltigen Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	⇒ <b>Empfehlen</b>
▪ Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z.B. infolge eines geplatzten Kondoms) mit einer HIV-infizierten Person	⇒ <b>Empfehlen</b>
▪ Gebrauch HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende gemeinsam oder nacheinander	⇒ <b>Empfehlen</b>
▪ ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit der Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund	⇒ <b>Anbieten</b>
▪ Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	⇒ <b>Nicht empfehlen</b>
▪ Verletzung an herumliegendem, nicht ordnungsgemäß entsorgtem gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	⇒ <b>Nicht empfehlen</b>

Falls der HIV-Status der potentiellen Infektionsquelle nicht bekannt ist und auch nicht kurzfristig geklärt werden kann, sollte eine medikamentöse PEP bei einem übertragungsrelevanten Kontakt nur dann erfolgen, wenn die Personengruppe, aus der die Indexperson stammt, eine HIV-Prävalenz in einer Größenordnung von mindestens 10-20% aufweist.

Eine Stichverletzung an einer herumliegenden Injektionsnadel (z.B. bei spielenden Kindern) ist in der Regel keine Indikation zu einer medikamentösen HIV-PEP. Ebenso ist eine *routinemäßige* HIV-PEP nach Vergewaltigung bei der gegebenen epidemiologischen Situation in Deutschland nicht indiziert. Dies schließt nicht aus, dass besondere Umstände im Einzelfall für die Durchführung eine PEP sprechen können.

### **Medikamentöse PEP**

Falls die Entscheidung zu Gunsten einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe ausfällt, sollte so rasch wie möglich die erste Medikamentendosis eingenommen werden. In Zweifelsfällen kann auch zunächst notfallmäßig mit der Medikamenteneinnahme begonnen werden. Ein Abbruch der Prophylaxe, falls bei näherer Kenntnis des Unfallhergangs oder der Umstände eine solche unnötig erscheint, ist zu jedem Zeitpunkt möglich. Ansonsten beträgt die empfohlene Dauer der Prophylaxe 28 Tage.

Sofern bei der potentiellen Infektionsquelle die Behandlungsanamnese oder bestehende Medikamentenresistenzen bekannt sind, sollte die zur PEP verwendete Medikamentenkombination entsprechend angepasst werden.

In allen anderen Fällen kann eine der in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Standard-Kombinationen verwendet werden.

**Tabelle: Standard - Kombinationen zur HIV-PEP<sup>o\*</sup>**

<b>STANDARD – KOMBINATIONEN ZUR HIV-PEP</b>		
Zidovudin + Lamivudin  <i>entweder als</i> Combivir® (2x 300/150mg)  <i>oder als</i> Retrovir® (2x 250mg) <i>plus</i> Epivir® (2x 150mg oder 1x 300mg)	Kombiniert mit	Lopinavir/rit (Kaletra®, 2x 400/100mg) <i>oder</i> Nelfinavir (Viracept®, 2x 1250mg) <i>oder</i> Indinavir + Ritonavir (Crixivan®, 3x 800mg) <i>oder</i> Efavirenz* (Sustiva®/ Stocrin®, 1x 600mg)

<sup>o</sup> falls Standard-Medikamente nicht verfügbar sind, können auch andere zur HIV-Therapie zugelassene Medikamente eingesetzt werden – Abacavir (Ziagen®) und Nevirapin (Viramune®) sollten jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen für eine PEP eingesetzt werden.

\* Bei Schwangerschaft Efavirenz kontraindiziert!

**Experten sollten zu Rate gezogen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:**

- Der Zeitraum zwischen möglicher Exposition und Beginn einer Prophylaxe ist länger als 24 Stunden
- Es besteht ein hohes Expositionsrisiko aufgrund massiver Inokulation von virushaltigem Material
- Art und Infektionsgefährdung durch das verursachende Instrument der akzidentellen Verletzung ist weitgehend unklar
- Die exponierte Person ist (vermutlich) schwanger
- Die Index-Person wurde lange antiretroviral vorbehandelt und eine Resistenz der Viren ist nachgewiesen oder wahrscheinlich
- Erhebliche unerwünschte Wirkungen des initialen Prophylaxeregimes stellen eine Durchführung dieser Prophylaxe infrage oder machen eine Umstellung erforderlich

## Empfohlene Basis- und Kontrolluntersuchungen

	Indexperson <sup>o</sup>				Exponierte Person			
		Ausgangs- untersuchung	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
HIV- Antikörper	X	X		X	X	X	(X)	
HBsAg	X	X			X*	X*	X*	X*
HCV- Antikörper	X	X			X*	X*	X*	X*
Weitere STDs	X*	X*	X*	X*				
Ärztliche Untersuchung		X	X	X	X			
Medikamente anamnese	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>				
Blutbild		X	X	X				
Transaminase n/ aP/ $\gamma$ -Gt		X	X	(X)		X**	X**	
Kreatinin/ Harnstoff		X	X					
Blutzucker		X	X	X	X			

<sup>o</sup> falls Person bekannt, aber Infektionsstatus unklar, Einwilligung erforderlich, ggf. Einsatz eines Schnelltestes

\* falls indiziert/ falls Exposition vorlag

\*\* Kontrollen, falls gleichzeitig eine HCV-Exposition vorlag

<sup>1</sup> Behandlungsanamnese mit antiretroviralen Medikamenten (Abschätzung der Resistenzsituation)

<sup>2</sup> Einnahme anderer Medikamente? (cave! Wechselwirkungen) Verträglichkeit der PEP?

## Therapie bei Neugeborenen und in der Schwangerschaft

Für die differenzierte Therapie bei Neugeborenen und Schwangerschaft sei auf die Publikationen im MMWR verwiesen: Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States 1998, RR-2 and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 1998, MMWR RR-4.

Es liegen Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern vor. Zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Postexpositions-Prophylaxe nach HIV-Exposition sind Deutsch-Österreichische Empfehlungen verfaßt worden, deshalb wird an dieser Stelle darauf nicht eingegangen.

### **B.3.3 HPV-Infektion**

#### **Erreger**

Humane Papillomaviren (HPV) sind DNA-Viren, die ausschließlich Epithelzellen infizieren. Von den zahlreichen verschiedenen Typen der HPViren können über 20 zu Infektionen im Anogenitalbereich führen. Anogenitale Warzen werden in der Regel durch die Typen HPV 6 oder HPV 11, sog. „Low-risk-HPV-Type“, hervorgerufen, die nur selten in genitoanalen Karzinomen gefunden werden. „High-risk-HPV-Typen“ (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 und 59) werden regelmäßig vor allem in Vorstadien des Gebärmutterhalskarzinoms (sog. cervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN) und in invasiven Karzinomen der Cervix uteri nachgewiesen aber auch in invasiven Karzinomen und intraepithelialen Neoplasien des äußeren Genitale und des Anus (vulväre intraepitheliale Neoplasie VIN; intraepitheliale Neoplasie des Penis PIN und des Anus AIN) identifiziert. Beim Morbus Bowen, bei der Erythroplasie de Queyrat und bei der bowenoiden Papulose handelt es sich histopathologisch je nach Lokalisation um schwere, fast ausschließlich HPV-16-assoziierte intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN III), des Penis (PIN III) und des Anus (AIN III).

#### **Epidemiologie**

Anogenitale HPV-Infektionen gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Der Anteil von HPV-Antikörper-positiven Personen wird auf 60% der Bevölkerung geschätzt. Der Antikörpernachweis ist hinweisend auf eine frühere oder aktuelle Infektion mit HPV. In den USA und in Europa werden Warzen des Anogenitalbereichs bei ca. 1% der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr diagnostiziert. In der Bundesrepublik Deutschland liegen jedoch keine umfassenden belastbaren Daten über die Inzidenz HPV-assoziiierter Erkrankungen vor.

Im Rahmen des bundesweiten STD-Sentinels wurden dem Robert Koch-Institut innerhalb eines Jahres insgesamt 974 Erkrankungen (davon 53% Frauen) berichtet. Der Altersgipfel liegt bei Frauen zwischen dem 20. und 24., bei Männern zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr.

Die wichtigste klinische Manifestationsform der sexuell übertragbaren HPV-Infektionen stellen anogenitale Warzen dar. Subklinische HPV-Infektionen lassen sich über zytologische bzw. kolposkopische Techniken (Essigsäure-Test) bei ca. 4% der sexuell aktiven Frauen diagnostizieren. Die latente HPV-Infektion mit alleinigem Nachweis der viralen DNA ohne klinische, histologische, zytologische oder kolposkopische Auffälligkeit findet sich bei ca. 10% dieser Altersgruppe. Das Zervixkarzinom wird von der WHO als sexuell übertragbare Erkrankung gewertet, wobei die genitalen „High-risk“-HPV-Typen HPV 16 und HPV 18 als kausale Faktoren eingestuft werden. Schätzungsweise 7000 Frauen erkranken jährlich neu an einem Zervixkarzinom. Klinisch fällt bei immunkompetenten jüngeren Frauen die stetige Zunahme vulvärer intraepithelialer und perianaler Dysplasien auf sowie ein Anstieg vulvärer Karzinome.

Ein besonders hohes Risiko für HPV-assoziierte Erkrankungen haben immunsupprimierte Frauen und Männer (HIV-Infektion, Organtransplantierte, Malignompatienten). In den letzten Jahren konnte ein Anstieg der Inzidenz von Analkarzinomen und AIN (ohne Durchbruch der

Basalmembran) bei HIV-Infizierten festgestellt werden. Die Inzidenz der AIN bei homosexuellen Männern ist mit einer Rate von 35/100.000 im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. In einer Studie in San Francisco (1992) zeigte sich bei 93% der HIV-positiven und 63% der HIV-negativen homosexuellen Männer eine anale HPV-Infektion mittels PCR.

## Klinik

Die Übertragbarkeit von HPV wird auf 60-70% geschätzt. Die Inkubationszeit beträgt mindestens 3 Wochen, kann aber auch Monate bis Jahre betragen. Patienten mit sichtbaren Warzen können gleichzeitig mit unterschiedlichen HPV-Typen infiziert sein. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch oder subklinisch bzw. werden nicht diagnostiziert. Selbst symptomatische HPV-Infektionen können mit Spontanremissionen enden. Klinisch imponieren meist multipel auftretende Papeln, zunächst glasig und glatt, später mit verruziformer Oberfläche zu Plaques konfluierend bis hin blumenkohlartigen Tumoren anwachsend.

- Folgende klinische Verlaufsformen werden an der Haut unterschieden:
  - Condylomata acuminata, Feigwarzen, spitze Genitalwarzen
  - Condylomata plana
  - Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein-Tumoren)
  - Bowenoide Papulose (flache, rötliche oder pigmentierte Papillome)

**Tabelle 1.** Häufige Lokalisationen genitaler HPV-Infektionen

Frau	Mann	
	nichtzirkumzidiert	zirkumzidiert
Hintere Kommissur	Präputium	Penisstamm
Labia minora	Glans penis	
Labia majora	Sulcus coronarius	
Vulva	Frenulum	
Vagina	Perianalregion	Perianalregion
Portio		
Perianalregion		

- Während bei jedem vierten Mann mit externen Genitalwarzen die Urethra mitbetroffen ist, sind Harnröhrenkondylome nur bei maximal 8% der Frauen mit gleichzeitigen vulvären Warzen nachweisbar.
- Warzen des Analkanals liegen bei ca. jeder fünften Frau mit bestehenden Condylomata acuminata der Vulva vor. Beide Geschlechter weisen nur extrem selten Condylomata acuminata proximal der Linea dentata auf. Heterosexuelle Männer mit analen Warzen haben entweder anamnestisch oder gleichzeitig bestehend wesentlich häufiger Warzen des Penis als homosexuelle Männer.
- Anogenitale Warzen treten trotz zunächst erfolgreicher Therapien häufig erneut wieder auf (Rezidive in 20 – 70%, kontrollierte Studien).

Maligne Entartung entsteht auf dem Boden einer Dysplasie häufig HPV-assoziiert. In Kombination mit einer oft nur geringen klinischen Symptomatik (z.B. Juckreiz) werden die Patienten oft erst bei ausgedehnten Befunden einer Therapie zugeführt.

## Diagnostik

Bei Verdacht auf HPV-Infektion ist das folgende diagnostische Vorgehen zu empfehlen:

	Zervix	Vagina	Vulva	Perianal, Perineum	Intraanal	Penis
1. Klinik	X	X	X	X	X	X
2. Kolposkopie	X	X	X			
3. Proktoskopie				X	X	
4. Urethroskopie		(X)	(X)			X
5. Zytologie	X	X	(X)		(X)	
6. HPV-Nachweis	X	(X)			(X)	(X)
7. PE	X*	X*	X *	X*	X*	X

\*(1,2,3,4 und/oder 5 auffällig)

Die Diagnose genitaler Warzen wird meist im Rahmen der Inspektion gestellt. Die klinische Untersuchung sollte die Inspektion aller Körperöffnungen einschließen.

Bei Frauen sollte bei Verdacht auf HPV-Infektion immer eine eingehende Untersuchung der äußeren Genitale und eine Speculumuntersuchung der Vagina und Portio durchgeführt werden. Eine Kolposkopie der Portio ist immer indiziert bei auffälligem zytologischem Abstrich, bei HPV-Infektion und bei Screening-Abstrichen. Für die Kolposkopie ist die native Betrachtung der Portio, die Inspektion mit dem Grünfilter und die Betrachtung nach Applikation von Essigsäure (3% inneres Genitale, 5% äußeres Genitale s.u.) notwendig.

Bei positiver Essigsäurereaktion ist die Wiederholung des Essigsäuretests nach ca. 6 Monaten erforderlich. Bei erneuter Weißreaktion ist eine Biopsieentnahme und die Behandlung entsprechend der histologischen Diagnosen indiziert.

Unter Verwendung einer guten Lichtquelle und eines kleinen Spreizers bzw. Otoskops lassen sich beim Mann Condylomata acuminata des Meatus urethrae und der Fossa navicularis nachweisen. Bei proximal lokalisierten Warzen ist immer eine Urethroskopie/Meatoskopie und/oder photodynamische Diagnostik indiziert.

Der klinisch diagnostizierten perianalen HPV-Infektion sollte erst nach gründlicher Abtragung aller klinisch sichtbaren Warzen und postoperativem Abwarten bis zur vollständigen Abheilung der Wunden eine Proktoskopie folgen.

## Der Essigsäure-Test

Applikation von 5%iger (äußeres Genital) oder 3%iger Essigsäure (Vagina, Cervix uteri, Analkanal) mit Hilfe eines Wattetupfers oder einer Mullkompressen und anschließende Inspektion mit guter Lichtquelle, Lupe oder Kolposkop.

## Zytologie

### Tabelle Modifizierte Münchner Nomenklatur

I	Normales Zellbild mit ausreichend repräsentativem Zellmaterial, ohne nennenswerte Zeichen technischer, degenerativer oder entzündlicher Schädigung	
II	Gerade ausreichendes oder bedingt repräsentatives Zellmaterial und/oder deutliche Zeichen technischer, degenerativer oder entzündlicher Schädigung	
II W	Die aufgrund ihrer speziellen Morphologie schwer interpretierbaren oder durch technische degenerativer oder entzündliche Einflüsse veränderten Zellen sind von reifen oder mittelreifen Dyskaryosen nicht unterscheidbar	Ein bis sechsmonatiger Abstrichwiederholung, ggf. nach Kolpitis- oder Östrogenbehandlung
III	Die aufgrund ihrer speziellen Morphologie schwer interpretierbaren oder durch technische, degenerativer oder entzündliche Einflüsse veränderten Zellen sind von unreifen Dyskaryosen oder malignen Tumorzellen nicht unterscheidbar	Einmonatige Abstrichwiederholung, ggf. nach Kolpitis- oder Östrogenbehandlung oder histologische Abklärung (Abrasio, Konisation, Probeexzision) ggf. Kolposkopie und HPV-Analyse
III E	Nachweis von Endometriumzellen oder anderen abnormen Drüsenzellen nach der Menopause bei fehlender Hormonsubstitution oder bei Blutungsanomalien unter Hormonsubstitution	Sonographische Kontrolle oder histologische Abklärung durch Abrasio (ggf. mit Konisation) und/oder Laparoskopie
III D	Nachweis von reifen oder mittelreifen Dyskaryosen, ggf. mit HPV-Zeichen	Drei- bis sechsmonatige Kontrollintervalle unter Einschluss einer Kolposkopie und ggf. auch einer HPV-Analyse, bei über einjähriger Laufzeit ggf. histologische Abklärung (Konisation, Abrasio, Probeexzision)
IV A	Nachweis von unreifen Dyskaryosen oder unimorph-atypischen Plattenepithelien, ggf. mit HPV-Zeichen	Histologische Abklärung (Konisation, Abrasio, Probeexzision) unter besonderen Umständen wie in der Schwangerschaft, post partum oder bei starker Entzündung ggf. einmonatige Kontrollintervalle unter Einschluss einer Kolposkopie und ggf. einer HPV-Analyse
IV B	Nachweis von fraglich polymorph-atypischen Plattenepithelien	Histologische Abklärung (Konisation, Abrasio, Probeexzision) nach Kolposkopie und ggf. HPV-Analyse
V	Nachweis von polymorph-atypischen Plattenepithelien, atypischen Drüsenzellen oder anderen malignen Tumorzellen	Histologische Abklärung (Konisation, Abrasio, Probeexzision) nach Kolposkopie und ggf. HPV-Analyse, ggf. Laparoskopie

Der zytologische Abstrich der Portio ist bei Frauen obligater Bestandteil der Diagnostik, auch wenn die Infektion klinisch nur im äußeren Genitalbereich lokalisiert ist (z.B. Condylomata acc.).

Bei Verdacht auf Dysplasien ist eine zytologische Diagnostik auch an der Vagina sinnvoll. An der Vulva ist die Zytologie allenfalls beschränkt aussagekräftig. Dies gilt auch für die Perianalregion und den Penis. Untersuchungen zur Evaluierung intraanaler zytologischer Abstriche laufen zur Zeit.

## **Virustypisierung**

DNA-Hybridisierungstests und die PCR sind Methoden der Wahl zum Nachweis und zur Typisierung von HPV. Als Materialien dienen Biopsien oder Schleimhautabstriche, die eingefroren verschickt werden sollten. Ein diagnostisches Problem ist die HPV-Typenvielfalt. Die derzeit verfügbaren Tests decken jeweils nur eine begrenzte Typenzahl ab, so daß ein negativer

Befund nur bedingt aussagekräftig ist. Die PCR hat die höchste Sensitivität. Beim Nachweis von „High-risk-HPV-Typen“ (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 und 59) im Genitalbereich sind kürzere Intervalle zwischen gynäkologischen Kontrolluntersuchungen angezeigt. Neben den weiter oben aufgeführten Indikationen zur Virustypisierung kann diese auch bei forensischer Fragestellung zu anogenitalen Kondylomen bei Kindern helfen. HPV6- oder HPV1-Nachweise können dabei auf einen sexuellen Mißbrauch hindeuten, während die HPV-Typen 2, 27 und 57 aus den differentialdiagnostisch abzugrenzenden vulgären Warzen im Anogenitalbereich z. T. manuell im Rahmen der Babypflege übertragen werden.

Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Sinne eines Sekundär-Screenings empfehlen die Virustypisierung bei

1. Zweifelhafte zytologischen Befunden (Pap III/ IIID) TABELLE mit Pap-Einteilung
2. Bei persistierenden intraepithelialen Neoplasien Grad I – II
3. Nach Therapie einer virusassoziierten Neoplasie
4. Bei erhöhtem individuellem Risiko (HIV/ STD)

Aufgrund klinischer Erfahrung machen nur die Punkte 1. + 3. Sinn sowie die HPV-Diagnostik unter 4. bei Auftreten anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen. HIV-positive Frauen haben eine so hohe Durchseuchungsrate mit HPV (ca.75 %), daß ein Screening wenig nützlich erscheint.

Bei Punkt 2 muß die kolposkopisch geleitete Biopsie erfolgen (s.o.)

## **Histologie**

Bei Genitalwarzen immunsupprimierter Patienten sollte stets eine histologische Untersuchung und/oder eine HPV-Typisierung erfolgen. Dasselbe gilt für pigmentierte, leukoplakieähnliche und ulzerierte warzenähnliche Hautveränderungen im Anogenitalbereich.

Wegen der eingeschränkten Aussagekraft der Zytologie an der Vulva ist hier die Indikation zur Biopsie großzügig zu stellen.

Die histologische Beurteilung der Biopsien erfordert Erfahrung und sollte entsprechend spezialisierten Instituten vorbehalten bleiben. Histologisch zeigt sich meist eine plumpe Akanthose und Papillomatose, gelegentlich mit charakteristischen zytopathischen Effekte wie perinukleäre Vakuolisierung der Stachel- und Körnerzellen (Koilozyten). Intraepitheliale und invasive Neoplasien weisen vermehrt Dyskeratosen, Mitosen und Zellatypien auf und lassen

sich bei der feingeweblichen Untersuchung von benignen Warzen abgrenzen. Entscheidend für die weitere Therapie und Diagnostik ist die Eindringtiefe einer invasiv wachsenden Neoplasie.

### **Ausschlussdiagnostik anderer sexuell übertragbarer Infektionen**

Bei entsprechenden Risiken ist ein Ausschluss weiterer STD indiziert. (Syphilis-Serologie, HIV-Serologie, Chlamydien-PCR-Nachweis kulturelle Abstrichdiagnostik auf *Neisseria gonorrhoeae*, Mykoplasmen, Trichomonaden, Abstrich zum HSV-Nachweis in Zellkultur oder über PCR).

### **Staging**

Bei invasiv wachsenden Neoplasien sind ggf. weitere bildgebende Untersuchungen (Sonographie, CT, MRT) und operative diagnostische Verfahren (Lymphknotenextirpation) notwendig, um die Eindringtiefe zu bestimmen und eine Metastasierung in andere Organe auszuschließen und das weitere therapeutische Vorgehen festzulegen.

### **Therapie**

Patienten mit anogenitalen Warzen sollten vom behandelnden Arzt über die Übertragbarkeit sowie über die Möglichkeiten der Behandlung informiert werden. Keine der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren (s. Übersicht) kann mit Sicherheit HPV-DNA vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten. Bei 20-70% der Patienten kommt es trotz erfolgreicher Behandlung der sichtbaren Veränderungen innerhalb von 6 Monaten zum Rezidiv (untersucht in kontrollierten Studien).

Wegen Toxizitätsproblemen und vergleichsweise niedriger Wirksamkeit können heute Podophyllin und 5-Fluorourazil nicht mehr zur Therapie genitaler Warzen empfohlen werden. Allen Behandlungsformen gemeinsam sind lokale Schleimhaut- und Hautreaktionen wie Ödembildung und Erosionen, die von Brennen und Juckreiz, gelegentlich auch von Schmerzen begleitet sein können.

Lokale Imiquimod-Behandlungen befinden sich für verschiedene Lokalisationen in klinischer Erprobung, wobei die bisherigen Ergebnisse besonders bei Schleimhautbefall sowohl ein zufriedenstellendes therapeutisches Ansprechen als auch eine vergleichsweise niedrige Rezidivrate zeigen.

Verfahren der Selbsttherapie sind von Verfahren abzugrenzen, die vom Arzt durchgeführt werden (s. Tabelle 2).

**Tabelle 1. Therapieverfahren für anogenitale Warzen**

**Chirurgische Verfahren**

Lokale Scherenschlagexzision /Kürretage  
Elektrochirurgie  
Kryotherapie  
Lasertherapie  
(CO<sub>2</sub>-Laser)

**Zytotoxische Therapie**

Trichloressigsäure (TCA)

**Chemotherapie**

Podophyllotoxin

**Antivirale Therapie**

Cidofovir<sup>a</sup>  
Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  ( $\gamma$ )

**Immuntherapie**

Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  ( $\gamma$ )  
Imiquimod  
HPV-Impfstoffe<sup>a</sup>

**Experimentelle Therapie<sup>a</sup>**

Photodynamische Therapie

<sup>a</sup> Nicht zugelassene Arzneimittel/Therapieformen

**Tabelle 2. Empfohlene Therapieverfahren.**

Selbsttherapie	Ärztliche Therapie
Podophyllotoxin (0,15%-Creme, 0,5%-Lösung) Imiquimod-Creme (5%-Creme)	Trichloressigsäure( $\leq$ 85% Lösung) Kryotherapie Elektrochirurgie/Laser/Kürretage Scherenschlagexzision

**Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie**

Bei gut einsehbaren Warzen im äußeren Genitalbereich sowie perianal ist die Selbsttherapie möglich. Wegen schmerzhafter Erosionen und nachfolgender Verklebungen ist die Selbstbehandlung kontraindiziert beim Mann im Präputialbereich, bei der Frau nahe der Klitoris, am Meatus Urethrae sowie bei ausgedehnten Befunden an den Labia minora. In diesem Fall ist immer eine Lokalbehandlung durch den Arzt erforderlich.

## **Empfehlenswerte Therapie genital oder analer Warzen bei speziellen Lokalisationen**

### **Meatus urethra:**

Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, chirurgische Verfahren (CO<sub>2</sub>-Laser oder Elektrokauter).

Nachteil: Stenosegefahr, Adhäsionen.

### **Analkanal:**

Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff. TCA (nur bei kleinen Condylomata acuminata) oder über chirurgische Verfahren (CO<sub>2</sub>-Laser oder Elektrokauter).

Nachteil: Stenosegefahr.

### **Vagina:**

Kryotherapie (nur flüssiger Stickstoff) , TCA oder chirurgische Verfahren (CO<sub>2</sub>-Laser oder Elektrokauter).

Vorsicht: Perforationsgefahr.

### **Cervix uteri:**

Laser, Elektrokauter

## **Problemsituationen**

### **Schwangerschaft**

Podophylloxtoxin, Imiquimod und Interferon sind während der Gravidität kontraindiziert. Bei kleineren Warzen ist die Therapie mit TCA sicher und effektiv. Außerdem können die Kryotherapie, der CO<sub>2</sub>-Laser und der Elektrokauter eingesetzt werden. Eine Sectio caesarea ist nur bei Verlegung der Geburtswege indiziert.

### **Kindheit**

Condylomata acuminata bei Kindern können ein Hinweis auf sexuellen Missbrauch sein. Bei der Behandlung sollte immer ein Kinderarzt und ein speziell erfahrener Kinderpsychologe hinzugezogen werden. Bei umschriebenen Warzen ist nach einem Therapieversuch mit Imiquimod Kryotherapie, bei disseminierten Warzen die Entfernung mit Elektrokauter oder Laser in Intubationsnarkose empfehlenswert.

### **Immunsupprimierte Patienten**

Genitalwarzen treten meist disseminiert auf und rezidivieren oft trotz anfänglicher erfolgreicher Therapie. Außerdem wird häufig eine Entartung zu Plattenepithelkarzinomen beobachtet. Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Die Therapie mit Elektrokauter oder Laser ist nur bei histologischer Sicherung der Diagnose indiziert.

### **Schwere intraepitheliale Neoplasie – Carcinoma in situ**

Der Morbus Bowen und die Erythroplasie de Oueyrat sollten operativ entfernt werden. Die bowenoide Papulose kann nach histologischer Sicherung der Diagnose mittels CO<sub>2</sub>-Laser oder Elektrokauter abgetragen werden. Bei Lokalisation in behaarten Bereichen ist auch hier immer die operative Entfernung indiziert. Sorgfältige Nachsorge ist empfehlenswert.

Die Therapie der Dysplasien und Neoplasien bzw. Karzinome in Bereich des weiblichen Genitale erfolgt gynäkologisch-chirurgisch und/oder onkologisch durch fachbezogene Spezialisten.

### **Therapie des Sexualpartners**

Die Sexualpartner von Patienten mit Genitalwarzen oder CIN, PIN, VIN, AIN sollten untersucht und bei nachweisbaren Warzen oder HPV-assoziierten Läsionen entsprechend behandelt werden.

## **B.3.4 Herpes genitalis**

### **Erreger**

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) ist ein DNA-Virus. Die Mehrzahl der genitalen Infektionen wird durch den Serotyp 2 (HSV-2) hervorgerufen. Der Anteil von HSV-1-Infektionen ist ansteigend. Bei der Erstinfektion ascendiert das Virus über sensorische Nervenbahnen in die neuronale Zelle des regionalen Ganglions, wo es latent persistiert. Von dort aus gehen endogene Reaktivierungen aus, die durch unterschiedliche Stressfaktoren ausgelöst werden.

### **Epidemiologie**

In den Industriestaaten besitzen 70-80% der Erwachsenen Antikörper gegen HSV 1 und 20-30% gegen HSV 2. Die Durchseuchung mit HSV-2-Antikörpern steigt an. Bei unter 12-jährigen findet sich in der Regel keine Seroprävalenz, während sie bei den 15-40-jährigen Personen je nach untersuchter Kohorte zwischen 20 und 70 % variiert. Hohe Prävalenzraten für HSV-2 korrelieren mit höherem Lebensalter, weiblichem Geschlecht, der Promiskuität und einem niedrigen sozioökonomischen Status. Klinisch manifestieren sich nur 30% der Fälle von Herpes genitalis eindeutig. 50% verlaufen völlig asymptomatisch. Die restlichen 20% machen atypische Symptome. Im Rahmen des STD-Sentinels wurden im Verlaufe eines Jahres 398 Erstdiagnosen von Herpes genitalis gestellt. Unter den Patienten waren 20-24-jährige Frauen die am häufigsten betroffen.

### **Klinik**

#### **Primärer Herpes genitalis**

Die Inkubationszeit beträgt 3-7 Tage. Danach kommt es zunächst zu flächenhaften Rötungen im Genitalbereich, gruppierten Bläschen und Pusteln, welche rasch platzen, dann zu Erosionen z.T. mit hämorrhagischen Krusten belegt. Klinisch manifestiert sich die symptomatische Primärinfektion meist nach der Pubertät in Form einer Balanitis oder Vulvovaginitis herpetica, die mit großen Schmerzen, Dysurie und Fluor einhergehen und mit druckschmerzhaften vergrößerten Leistenlymphknoten. Mehr als zwei Drittel der Patienten haben systemische Erscheinungen wie Fieber, Krankheitsgefühl, Kopf- und Muskelschmerzen. Die Krankheitsdauer kann bis zu 28 Tagen betragen.

#### **Latente Infektion**

In dieser Phase ist der Patient asymptomatisch, kann aber trotzdem Viren ausscheiden.

#### **Rezidivierender Herpes genitalis**

Dem primären Herpes folgt bei ca. 85% der Patienten mindestens 1 symptomatisches Rezidiv, welches sich meistens durch lokalen Schmerz und neuritische Beschwerden ankündigt. Die Rezidivhäufigkeit schwankt. Genitale HSV-2-Infektionen machen häufiger Rezidive als genitale HSV-1-Infektionen. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch gruppierte Bläschen

auf kissenartigen Erythemen, die rasch in Erosionen übergehen. Klinisch völlig stumme Rezidive, die nur mit lokaler Virusausscheidung einhergehen, sind möglich.

## **Diagnostik**

Der klinische Verdacht auf einen Herpes genitalis kann durch den direkten Erregernachweis gesichert werden. Zur Materialgewinnung eignen sich am besten Abstriche aus Bläschen, weniger aus abgetrockneten Erosionen. Folgende Methoden stehen für den direkten Erregernachweis zur Verfügung:

- *Elektronenmikroskopischer Nachweis* von Herpesviren durch Negativkontrastierung.
- *Kulturelle Anzucht* mit Nachweis des zytopathischen Effektes.  
Die Bestätigung der Diagnose und die Bestimmung des Virustyps erfolgt durch anschließenden Fluoreszenztest unter Verwendung typenspezifischer Immunsereen. Die Virusisolierung durch Zellkulturen ist aufwendig und nur in Speziallabors durchführbar.
- *Direkte Antigentests*: Verfügbar sind der immunologische Direktnachweis mittels fluoreszenzmarkierter monoklonaler Antikörper oder Enzymimmunoassays. Die Sensitivität dieser Methoden liegt gegenüber dem Kulturverfahren niedriger, etwa bei 80-95%.
- *Molekularbiologische DNA-Methoden*: Die Nachweisraten der Hybridisierung entsprechen in etwa der Sensitivität der direkten Antigentests. Amplifikationsmethoden (PCR/LCR) werden zur Zeit auf breiter Basis nur bei Verdacht auf Herpesenzephalitis eingesetzt.

Serologische Methoden zum *HSV-Antikörpernachweis* (Immunfluoreszenz, ELISA) spielen wegen hoher Durchseuchung keine Rolle in der Diagnostik des Herpes genitalis und sind allenfalls geeignet für die Unterscheidung von Primärinfektionen (IgM-Ak + Serokonversion) und Rezidiv. Nur moderne serologische Verfahren, die auf dem Gebrauch von Westernblottechnik und der Reindarstellung der spezifischen Glykoproteine gG1 und gG2 beruhen, erlauben eine sichere Unterscheidung von Anti-HSV1- und Anti-HSV2-Antikörpern.

## **Therapie**

### **Behandlung des primären Herpes genitalis**

Patienten mit primärem Herpes genitalis sollten über den Verlauf der Erkrankung aufgeklärt werden, insbesondere über die Möglichkeit des Auftretens von Rezidiven, über die Ansteckungsfähigkeit auch bei nicht manifesten Krankheitserscheinungen und die Gefahren für das Neugeborene (Therapie s. Tabelle 1).

### **Behandlung des Herpes-genitalis-Rezidivs**

Leichte Rezidive bedürfen keiner systemischen Therapie. Die Applikation von Cremes mit und ohne Zusatz von Virustatika kann die Symptome lindern. Bei schweren Rezidiven kann die systemische Verabfolgung von Virustatika Schweregrad und Dauer vermindern. Voraussetzung ist, dass die Behandlung unmittelbar beim Auftreten erster Symptome, besser noch in der Prodromalphase einsetzt.

Mit der sog. episodischen Behandlung (Tabelle 2) ist die Therapie eines einzelnen Ausbruchs von Herpesbläschen gemeint. Unter der Suppressionsbehandlung (Tabelle 3) versteht man eine kontinuierliche Therapie über einen Zeitraum von mehreren Monaten.

**Tabelle 1.** Behandlung des primären Herpes genitalis

<b>Präparat</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Aciclovir oder Aciclovir oder Famciclovir oder Valaciclovir	3x400 mg  5x200 mg  3x250 mg  2x1 g	7-10 Tage  7-10 Tage  7-10 Tage  7-10 Tage

**Tabelle 2.** Episodische Behandlung des Herpes-genitalis-Rezidivs

<b>Präparat</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Aciclovir oder Aciclovir oder Famciclovir oder Valaciclovir	3x400 mg  5x200 mg  2x125 mg  2x500 mg	5 Tage  5 Tage  5 Tage  5 Tage

Bei Patienten, die alle 6 Wochen oder öfter unter Herpesrezidiven leiden, empfiehlt sich die Durchführung einer Suppressionsbehandlung über mehrere Monate.

**Tabelle 3.** Suppressionsbehandlung des Herpes genitalis

<b>Präparat</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Aciclovir* oder Famciclovir* oder Valaciclovir*	3x400 mg  2x125 mg  1x500 mg	über Monate  über Monate  über Monate

\* Die Dosis von Aciclovir bei der Suppressionsbehandlung wird je nach Krankheitsverlauf „adjustiert“. Meist reichen bei Normalgewichtigen 2x200 mg Aciclovir pro Tag – auch bei Immunsupprimierten wie HIV-Patienten. Aus Kostengründen ist Aciclovir zu bevorzugen.

### **Therapie bei HIV-Infektionen**

Bei bestehender HIV-Infektion sollte die Behandlung bis zum Verschwinden der Haut- bzw. Schleimhauterscheinungen fortgesetzt werden. Grundsätzlich haben sich die vorgenannten Dosen als wirksam erwiesen. Bei Therapieresistenz empfiehlt sich zunächst eine Dosiserhöhung z. B. 5x400 mg Aciclovir oral täglich oder 2x500 mg Famciclovir täglich.

## **Behandlung schwerer Herpeserkrankungen oder Erkrankungen mit acyclovirresistenten Viren**

Bei schweren Herpeserkrankungen, wie disseminierten Infektionen, Meningitis, Enzephalitis, Hepatitis oder Pneumonie, empfiehlt sich die parenterale Aciclovir-Therapie. Infektionen mit aciclovirresistenten Herpesviren können mit Foscarnet behandelt werden. Die Notwendigkeit hierzu kann insbesondere bei immunsupprimierten Patienten bestehen (Tabelle 4).

**Tabelle 4.** Intravenöse Injektionsbehandlung

<b>Präparat</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Aciclovir oder Foscarnet	3x5-10 mg/kg KG	5-7 Tage oder länger
	3x40 mg/kg KG	2-3 Wochen

### **Therapie in der Schwangerschaft**

In der Frühschwangerschaft (1.-14. SSW) sollte von einer Aciclovirbehandlung abgesehen werden, da der bisherige Stand der Erkenntnis nicht ausreicht, um ein Risiko für den Embryo sicher ausschließen zu können. Außerhalb dieser Periode ist eine Aciclovirtherapie möglich.

Im internationalen Schwangerschaftsregister sind bisher mehr als 1000 Frauen registriert, die während der Schwangerschaft mit Aciclovir therapiert wurden. Die Missbildungsrate bei den Neugeborenen lag in dieser Gruppe nicht höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Da eine abschließende Beurteilung jedoch noch nicht möglich ist, sollte eine Behandlung nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen und zwar bei:

- Primärem Herpes genitalis,
- Lebensbedrohlichen mütterlichen HSV-Infektionen, wie disseminierte Herpesinfektion, Pneumonie, Hepatitis,
- Manifestem Herpes genitalis zu Beginn der Wehentätigkeit zur Vermeidung einer Sectio caesarea.

### **Therapie des Neugeborenen**

Ein Neugeborenes mit manifester HSV-Infektion sollte unverzüglich mit Aciclovir behandelt werden.

<b>30-60 mg/kg KG</b>	<b>16-21 Tage</b>
-----------------------	-------------------

Eine prophylaktische Behandlung kann erwogen werden, wenn bei der Mutter in den letzten Wochen vor dem Geburtstermin eine primäre Herpesinfektion aufgetreten ist. Das Erkrankungsrisiko für das Neugeborene liegt dann bei 30-50 %.

## **B.4. Durch Bakterien übertragende STD`s**

### **B.4.1 Syphilis (Lues)**

#### **Erreger**

Treponema pallidum gehört zur Familie der Spirochaetaceae und ist ein 5-15 µm langes, fakultativ anaerobes, spiraliges, gramnegatives Bakterium welches im Dunkelfeldmikroskop (Dunkelfeld) Rotationen um die Längsachse sowie Beugebewegungen ohne Eigenbewegung zeigt. Ihr Teilungszyklus beträgt rund 30 h. Da der Erreger auf bestimmte Nährstoffe aus dem Organismus angewiesen ist, die er nicht synthetisieren kann, ist eine kulturelle Anzuchtung in vitro nicht möglich. Sie gelingt in Kaninchenhoden. Die Kontagiosität von Treponema pallidum sinkt wegen der Empfindlichkeit gegen Umwelteinflüsse rasch (Austrocknung, pH-Wert-Schwankung und Temperaturänderung).

#### **Epidemiologie**

Seit Ende der 90er Jahre steigen die Inzidenzraten der Lues wieder deutlich an und haben bis zum Jahr 2002 den Wert von 2,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner erreicht. Dies geht hauptsächlich auf eine Zunahme unter homosexuellen Männern in großstädtischen Ballungsräumen (Hamburg, Berlin, Frankfurt, Köln und andere Städte des Ruhrgebiets, München u. a.) zurück. In den letzten Jahren hat die Syphilis weitere Bedeutung dadurch erlangt, dass sie nicht selten als Koinfektion bei HIV-Infizierten in Erscheinung tritt (syphilitische Ulcera begünstigen das Zustandekommen einer Infektion mit dem HIV; eine floride Syphilis kann den Verlauf einer HIV-Infektion, diese wiederum den Verlauf der Syphilis ungünstig beeinflussen). Syphilisausbrüche in Osteuropa und auf dem Balkan auf der Basis heterosexueller Kontakte haben einen belegbaren Einfluss auf das Infektionsgeschehen in Deutschland.

Der gegenwärtig zu beobachtenden Ausbreitung unter homosexuellen Männern liegt nach den dazu vorliegenden Daten eine differenzierte Veränderung sexuellen Risikoverhaltens zu Grunde. Bei HIV-positiven Männern wird in steigendem Umfang und auch mit z.T. häufig wechselnden HIV-serokonkordanten Partnern auf die Verwendung von Kondomen verzichtet. Darüber hinaus schließt der unter dem Einfluss der AIDS-Prävention erreichte Gebrauch von Kondomen beim Analverkehr erhebliche Übertragungsrisiken für Syphilis (aber auch für Gonorrhoe oder Chlamydiose) nicht aus, die durch ungeschützte genital-orale und oral-anale Kontakte entstehen. Die heute mögliche Therapie der HIV-Infektion hat auch die Zahl wechselnder Partner und den Anteil riskanter sexueller Kontakte wieder ansteigen lassen.

Treponema pallidum wird am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte mit infizierten Personen übertragen und dringt dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut in den Organismus ein. Übertragungsvorgänge durch kontaminierte Nadeln oder andere kontaminierte Gegenstände sind selten. Praktisch wichtig sind ferner die Möglichkeit einer Übertragung durch eine Bluttransfusion und die kongenitale Übertragung von einer infizierten Mutter auf ihr ungeborenes Kind.

Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner führt in etwa 30% zu einer Infektion. Hochinfektiös sind Patienten mit einer Syphilis im Stadium I, infektiös im Stadium II, während im Stadium III trotz schwerwiegender Krankheitserscheinungen keine Infektiosität mehr besteht.

## Klinik

Klinisch manifestieren sich nur 50-60% der Infektionen. Die Inkubationszeit beträgt (10-)14-24(-90) Tage. Die Systemerkrankung verläuft aufgrund der persistierenden Infektion chronisch progredient mit Befall verschiedener Organsysteme in unterschiedlichen Stadien, die jedoch auch übersprungen werden können. Die Lues kann in jedem Stadium spontan ausheilen. Bei etwa 30 % der unbehandelten Syphilisfälle tritt im Laufe von Jahren eine Spontanheilung ein (Oslo-Studie).

Der klinische Verlauf der Erkrankung wird eingeteilt in die Frühsyphilis und die Spätsyphilis. Die **Frühsyphilis** (bis 1 Jahr nach Infektion) umfasst die **primäre Syphilis (Lues I)**, in der die Krankheitsmanifestationen am Ort des Eindringens lokalisiert sind und die **sekundäre Syphilis (Lues II)** mit generalisierten Krankheitserscheinungen. Zu den Krankheitserscheinungen im Sekundärstadium kann auch eine Beteiligung des ZNS z.B. in Form einer Augenbeteiligung (Uveitis, Papillitis, Chorioretinitis) oder einer Meningitis gehören. Zur **Spätsyphilis** zählen die **tertiäre Syphilis (Lues III)** und meningovaskuläre, parenchymatöse und gummatöse Formen der **Neurosyphilis**, die auch als quartäre Syphilis bezeichnet wird. Zu beachten ist aber, dass eine ZNS-Beteiligung bei der Syphilisinfektion außer im Primärstadium in jedem Stadium sowie auch bei der congenitalen Syphilis erfolgen kann.

### Primäre Syphilis (Lues I)

An der Inokulationsstelle entsteht 1-11 Wochen nach Infektion aus einer dunkelroten Makula eine Papel, die induriert und zentral nekrotisiert. So entwickelt sich ein schmerzloses, scharf begrenztes, schüsselförmiges, schinkenbraunrotes, derbes Ulcus mit infiltriertem Rand (Synonyme: Primäraffekt, Ulcus durum, harter Schanker). Begleitend tritt im zugehörigen Abflussgebiet eine regionale Lymphadenitis meist in Form einer einseitigen, derben Lymphknotenschwellung (Bubo) auf. Charakteristisch sind das langsame Anschwellen der Lymphknoten, die geringe Schmerzhaftigkeit, fehlende Entzündungszeichen und auch Einschmelzungen. Das Ulcus durum bildet mit den geschwollenen Lymphknoten den sog. Primärkomplex, welcher nach 4-6 Wochen spontan abheilt. Ohne Therapie ist der Übergang in weitere Stadien möglich. Noch im Primärstadium, meist ab der 3. Woche, werden die Seroreaktionen positiv (sog. seronegative oder seropositive Lues I).

### Sekundäre Syphilis (Lues II)

Die systemische Manifestation der Syphilis beginnt 4 Wochen bis 6 Monate post infectionem und ist gekennzeichnet durch:

- In Intervallen auftretende, zunächst makulöse (Roseola), später makulo-papulöse Exantheme (Syphilide) typischerweise mit palmoplantarer Beteiligung,
- Generalisierte Lymphknotenschwellung (Polyskleradenitis).
- Weitere charakteristische Symptome sind Alopecia syphilitica, Plaques muqueuses, Angina specifica, Condylomata lata genital und perianal, sowie Pigmentveränderungen (Leucoderma specificum). Die sekundären Läsionen heilen unabhängig von der Behandlung innerhalb von 2-10 Wochen ab.

Es können Influenza-ähnliche Allgemeinsymptome mit Cephalgien auftreten. Nächtliche Kopfschmerzen als Ausdruck einer frühsyphilitischen Meningitis cerebrospinalis finden sich in 40% der Fälle.

### **Latenzstadium**

Klinisch symptomloses Stadium von 2-5 Jahren Dauer bei fortbestehender Seroreaktivität.

- Frühlatenz: Latenzstadium <1 (CDC) bzw. 2 (WHO) Jahr seit Infektion,
- Spätlatenz: Latenzstadium >1 (CDC) bzw. 2 (WHO) Jahr seit Infektion

### **Tertiärstadium (Lues III; Manifestationsrate 30-40%)**

Bei unbehandelter und nicht spontan ausgeheilte Frühsyphilis können nach einer bis zu mehreren Jahren dauernden Phase ohne klinische Symptomatik (**Lues latens**) die folgenden Erscheinungen auftreten:

- tuberöse Hautveränderungen
- granulomatöse Veränderungen, sog. Gummen, mit der Tendenz zu Ulzeration und narbiger Abheilung (dabei kann jedes Organ beteiligt sein)
- granulomatöse Gefäßveränderungen können zur Mesaortitis luesica mit Aneurysmenbildung und bei der Beteiligung von Hirngefäßen zur Lues cerebrospinalis führen.

### **Quartäre Syphilis (Lues IV)**

Bei 15-40% der unbehandelten Patienten mit Lues I und Lues II können nach langjährigem Verlauf der Infektion Treponemen im Liquor nachgewiesen werden.

- Tabes dorsalis: chronische Entzündung des ZNS mit Atrophie der grauen Hirnsubstanz, Entmarkung der Hinterwurzel und –stränge des Rückenmarks mit häufigen Symptomen wie lanzinierenden Schmerzen, sensorischer Ataxie, reflektorischer Pupillenstarre und Optikusatrophy.
- Die syphilitische Meningitis mit Hirnnervenparesen oder intrakranieller Drucksteigerung, die Diagnose gründet sich auf dem Vorliegen einer aseptischen Meningitis, entzündlichen Liquorveränderungen und spezifischem Antikörpernachweis im Liquor und Blut (bei chronischer Meningitis können eine meningovaskuläre Syphilis des Spinalkanals mit Parästhesien bzw. Paraplegie oder eine vaskuläre Syphilis mit Hemiparesen oder Hemiplegie, Aphasie oder Krampfanfällen entstehen),
- Bei der progressiven Paralyse finden sich unbestimmte Symptome wie Kopfschmerzen und ausgeprägte psychische Persönlichkeitsveränderungen, daneben Sprachstörungen, Krämpfe, Demenz sowie apoplektische Insulte. Eine unbehandelte progressive Paralyse führt nach 4 bis 5 Jahren zum Tode.

## **Konnatale Syphilis**

Die Übertragung erfolgt in der Regel im 4.-5. Schwangerschaftsmonat.

Abhängig vom Luesstadium der Schwangeren kommt es durch diaplazentare Übertragung entweder zu Abort bzw. Totgeburt oder zur Lues connata des Säuglings mit den beiden Verlaufsformen „Early onset“ (Lues connata praecox) und „Late onset“ (Lues connata tarda).

Beim Säugling sind die wesentlichen klinischen Symptome der Lues connata praecox:

- Rhinitis syphilitica (Coryza syphilitica),
- Interstitielle Hepatitis,
- Encephalomeningitis mit Hydrocephalus communicans hypersecretorius,
- Die Parrot-Pseudoparalyse (ulnare Epiphysenlösung durch eine Osteochondritis syphilitica).

Die typischen Stigmata der Lues connata tarda (ab dem 3. Lebensjahr) sind: Sattelnase, Parrot-Furchen (streifige Narben perioral) und die 3 Symptome der Hutchinson-Trias: Tonnenzähne, Keratitis parenchymatosa und Innenohrschwerhörigkeit.

## **Syphilis und HIV-Infektion**

Rund 15% der Patienten mit Syphilis haben gleichzeitig eine HIV-Infektion. Bei HIV-infizierten Patienten sind in bis zu 80% der Fälle Syphilis-Antikörper nachweisbar. Bei allen Patienten mit einer Syphilis-Diagnose sollte daher eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

## **Diagnostik**

### **Mikroskopischer Erregernachweis**

Dunkelfelduntersuchung des klaren Reizsekretes, das aus dem Ulkusrand des Primäreffektes oder von Effloreszenzen des Sekundärstadiums gewonnen wird. Eine weitere Möglichkeit für einen Direktnachweis ist die Silberfärbung (Warthin-Starry oder Steiner) eines histologischen Präparates.

Pathogene von nicht pathogenen Treponemen zu differenzieren, ist durch den DFA-TP, einer Kombination aus Dunkelfeld und Fluoreszenz-Untersuchung mittels spezifischen monoklonalen Antikörpern möglich.

### **Serologische Tests**

Nicht spezifische treponemale Tests

Standardnachweismethoden sind der Venereal-Disease-Research-Laboratories-Test (VDRL-Test) und der Rapid-Plasma-Reagin-(RPR)-Flockungstest, mit denen sowohl IgM als auch IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Die wesentliche Antigen-Komponente ist neben Lezithin und Cholesterin das Kardiolipin. Lipoidantikörper finden sich ca. 4-6 Wochen nach der

Infektion im Serum, werden ab einer Titrationsstufe >1:8 bzw. einer Titererhöhung um 2 Stufen als positiv beurteilt und zeigen in 0,2% falsch positive Reaktionen.

Im Sekundärstadium sind die Konzentrationen am höchsten und sinken dann im Latenzstadium wieder ab. Nach erfolgreicher Behandlung wird der VDRL-Titer langsam negativ. Falsch-positive Reaktionen sind assoziiert mit viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Malignomen.

### Spezifische treponemale Tests

Alle antitreponemalen Antikörpertests differenzieren nicht zwischen den verschiedenen pathogenen Treponema-Species Treponema carateum (Pinta), Treponema pallidum pertenue (Yaws, Frambösie) und Treponema pallidum endemicum (Bejel).

- Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest (TPHA) oder Partikelagglutinationstest (TPPA):  
Die Ergebnisse können als positiv gewertet werden, wenn eine Agglutination bei einer Verdünnung von >1:80 auftritt. 4-5 Wochen nach Infektion wird der Test positiv und bleibt es auch nach adäquat durchgeführter Therapie in der Regel lebenslang. Falsch-positive Reaktionen treten bei gesunden Personen in weniger als 1‰ der Fälle auf.
- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs-Test):  
Der FTA-Abs ist ein indirekter Immunfluoreszenz-Antikörper-Test. Der Test wird ungefähr ab der 3. Woche nach einer Infektion reaktiv und bleibt es auch nach erfolgreich durchgeführter Therapie lebenslang. In der Frühphase der Syphilis ist der FTA-Abs-Test der sensitivste Test.
- IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (IgM-FTA-Abs-Test):  
Selektiver Nachweis von IgM-Antikörpern gegen Treponema pallidum.
- 19-S-IgM-FTA-Abs-Test:  
Dieser Test beinhaltet eine chromatographische Trennung der IgM-Fraktion des Serums. Die Spezifität beträgt fast 100%. Er wird von allen Tests als erster (2 Wochen) post infectionem reaktiv und bleibt dies 3-6 Monate nach einer erfolgreichen Behandlung einer primären Syphilis und bis zu 12 Monate bei Patienten mit fortgeschrittener Syphilis.
- Enzyme-linked-immunosorbent-Assay (ELISA):  
Die Vorteile der ELISA's bestehen in der automatisierten Testdurchführung unter standardisierten Bedingungen. Aufgrund der vergleichbaren Sensitivität mit dem TPHA-Test bietet sich diese Methode auch für die Durchführung von Screening-Untersuchungen an.
- Westernblot-Analyse und Polymerase Kettenreaktion (PCR):  
Das Western- oder auch Immunoblotverfahren hat seinen Wert in der Bestätigungsdiagnostik, während die PCR besonderen Fragestellungen vorbehalten bleibt.

### Diagnostische Prinzipien und praktisches Vorgehen

**Klinischer Verdacht auf Primäraffekt:** Bei Verdacht auf einen Primäraffekt sollte ein Direktnachweis von Treponema pallidum im Reizsekret (Dunkelfeldmikroskopie, Nachweis mittels monoklonaler Antikörper) erfolgen. Serologisch herrscht initial Seronegativität. Als erste Reaktion treten IgM-Antikörper auf (Suchtest und Lipoid-Antikörpernachweis noch negativ!). Bei Diskrepanz zwischen klinischem Verdacht und Serologie wird eine Wiederholung nach 7 – 10 Tagen empfohlen.

## **Diagnostik der Sekundär- und Tertiärsyphilis bzw. Ausschluß einer asymptomatischen latenten Syphilis:** Diese Fragestellungen sind eine Domäne der serologischen Nachweisver-

fahren. Das Prinzip basiert auf einem primären **Suchtest** (TPHA, TPPA oder EIA) als Screening, auf den im positiven Falle ein **Bestätigungstest** (FTA-abs, IgG-Immunoblot; aber auch TPHA/TPPA-Test bei positivem EIA und umgekehrt.) folgt. Bei bestätigter Syphilisdiagnostik ist eine (quantitative) Bestimmung der Aktivitätsparameter (Lipoidantikörper, z. B. VDRL-Test oder KBR) und ein IgM-Nachweis (IgM-ELISA, IgM-Immunoblot oder 19-S-IgM-FTA-abs) erforderlich. Dabei schließt ein negativer IgM-Befund eine aktive behandlungsbedürftige Syphilis nicht aus, ebensowenig ein negativer oder niedrigtitriger Lipoidantikörperspiegel. Umgekehrt bedeutet der Nachweis eines reaktiven 19-S-IgM-FTA-Abs-Testes bei unbehandelten Patienten oder eine erneute Reaktivität des Testes bei behandelten Patienten immer eine Behandlungsbedürftigkeit (Lues non satis curata).

**Therapiekontrollen:** Da abhängig vom Stadium der Erkrankung noch unter der Therapie Titeranstiege für TPHA/TPPA und Lipoidantikörper möglich sind, sollte die **Ausgangswertbestimmung** für die Therapiekontrollen innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende erfolgen. Weitere **serologische Folgeuntersuchungen** sollten dann 3, 6, 9 und 12 Monate (danach evtl. in jährlichen Abständen) nach der Therapie mittels einer Kombination aus TPHA/TPPA und quantitativem Lipoidantikörpernachweis (VDRL-Test/KBR) durchgeführt werden. Zeigt der Erstbefund hohe Titer im VDRL-Test oder in der KBR, eignen sich diese gut zur Verlaufskontrolle. Bei niedrigen Titern oder unklaren Befunden dieser Teste sollte der 19-S-IgM-FTA-abs-Test eingesetzt werden. Ein Therapieerfolg wird durch einen deutlichen Titerabfall (Reduktion des VDRL um das Vierfache innerhalb von drei Monaten) angezeigt. Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto länger dauert es bis zur Normalisierung der serologischen Befunde. Ein Jahr nach erfolgreicher Therapie sollte der VDRL-Test ein negatives Ergebnis haben. Im späten Verlauf der Infektion können die nichttreponemalen Teste falsch negativ sein. Während der Schwangerschaft werden monatliche Kontrollen bis zur Niederkunft empfohlen. Nach der Behandlung einer Neurolues sollte die erneute Liquordiagnostik nach einem Jahr erfolgen. Wichtig ist, dass bei HIV-infizierten Patienten die Serumtiter sowohl der nicht treponemalen als auch der spezifischen treponemalen Tests länger als ein Jahr hoch positiv sein können.

**Diagnostik und Differenzierung von Re-Infektion und Reaktivierung:** Eine serologische Differenzierung ist nicht möglich! Eine Re-Infektion/Reaktivierung muß angenommen werden, wenn die serologischen Titer gegenüber dem Ausgangswert nach Therapieende um mehr als 2 Titerstufen ansteigen.

**Beurteilung der Therapiebedürftigkeit bei positiver Lues-Serologie in der Schwangerschaft:** Liegen bei fehlender Syphilisanamnese TPHA/TPPA-Titer  $\geq 5.000$  (vorläufiger Erfahrungswert, der noch weiter zu überprüfen ist) und/oder positive Lipoidantikörper und/oder positiver IgM-Nachweis vor, besteht eine behandlungsbedürftige Syphilis.

**Diagnostik der kongenitalen Syphilis:** Von einer konnatalen Syphilis ist auszugehen, wenn beim Neugeborenen positive IgM-Nachweise oder ein positiver PCR-Befund vorliegen. Auch ein höherer Antikörpertiter im kindlichen Serum als im mütterlichen Serum (Paralleluntersuchung erforderlich!) spricht für eine konnatale Infektion.

**Diagnostik der Neurosyphilis:** Die Untersuchung des Liquors zum Ausschluss einer Neurolues bzw. zur Abgrenzung gegenüber anderen neurologischen Krankheitsbildern ist v.a. indiziert bei

- neurologischen Auffälligkeiten oder
- Behandlungsmisserfolg (ausbleibender Titerabfall der Seroreaktionen nach der Therapie).

Weitere Indikationen können sein:

- klinische Zeichen einer Lues III,
- Titer > 32 im VDRL
- unbekanntem Infektionszeitpunkt oder
- gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion.

Die Diagnose der Neurosyphilis stützt sich auf die Beurteilung der Blut-Liquor-Schranke (Albuminquotient, Gesamteiweißbestimmung, Zellzählung/-differenzierung) und den Nachweis von intrathekalen Antikörpern. Positive Lipoidantikörper und /oder spezifische IgM-Antikörper im Liquor cerebrospinalis korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Treponema-spezifische Antikörper werden im TPHA-Test bestimmt und der **ITPA-Index** berechnet:

$$\frac{\text{TPHA-Titer im Liquor : IgG im Liquor}}{\text{TPHA-Titer im Serum : IgG im Serum}}$$

Ein ITPA-Index > 2,0 begründet den Verdacht auf einen Treponemenbefall des ZNS, ein ITPA-Indexwert  $\geq 3,0$  beweist mit hoher Spezifität und Sensitivität die spezifische Antikörpersynthese im ZNS. Der Nachweis einer lokalen spezifischen Antikörpersynthese im ZNS stellt aber nicht in jedem Falle eine Therapieindikation dar, da diese auch nach Therapie über Jahre persistieren kann. Umgekehrt schliessen negative Aktivitätsparameter eine Therapieindikation nicht aus. Letztlich ist die Therapieentscheidung eine Frage der klinischen Beurteilung.

**Besonderheiten bei HIV-Infizierten:** Vor allem im Latenzstadium der HIV-Infektion sind bei Koinfektion sehr hohe Titer in den quantitativen Testen der Luesserologie bekannt. Diese können im Suchtest sogar ein falsch negatives Testergebnis bewirken (Prozonen-Phänomen). Bei bis zu 10% der Patienten ist mit einem Negativwerden einer ehemals positiven Syphilisserologie auch im Bestätigungstest zu rechnen. Eine makulopapulöse Syphilis bei HIV-Infektion kann auch bei negativen Seroreaktionen auftreten. Besonders bei intravenösen Drogenabhängigen (IVDA) wird gelegentlich im Suchtest eine falschpositive Syphilisserologie gefunden.

#### **Beratung und Spezialdiagnostik:**

- **Konsiliarlaboratorium für Treponema (Diagnostik und Therapie)** im Labor Dr. med. Krone und Partner, Medizinaluntersuchungsstelle, Lübbertorwall 18, 32052 Herford, Tel.: 0 52 21 . 126 – 0, – 143, Ansprechpartner: Prof. Dr. med. habil. H.-J. Hagedorn
- **Konsiliarlaboratorium für Treponema (Erregerdifferenzierung)** am Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Charité der HUB, Dorotheenstr. 96, 10117 Berlin, Tel.: 030 . 45 052–4226, –4037, Ansprechpartner: Prof. Dr. Dr. U. Göbel, Frau Dr. A. Moter

#### **Therapie der Syphilis**

Die Therapie der ersten Wahl ist bis heute Penizillin, eine Penizillinresistenz von *Treponema pallidum* ist bisher nicht bekannt. Das Problem einer zu raschen Ausscheidung wurde durch

die Herstellung schwer löslicher Penicillinsalze gebessert. Eine perorale Penicillintherapie ist nicht wirksam genug. Nur bei einer Penicillinallergie oder wenn eine i.v.-Therapie nicht durchzuführen ist, sollte Doxycyclin p.o. verabreicht werden.

Zu unterscheiden sind die Therapie der Frühsyphilis, der Spätsyphilis sowie speziell der Neurosyphilis. Die deutschen und europäischen Richtlinien sowie die Empfehlungen in den USA (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5106.pdf>) unterscheiden sich nur geringfügig. Ist der Infektionszeitpunkt nicht sicher zu eruieren, sollte immer wie bei der Spätsyphilis therapiert werden. Die Therapie mit Benzathinpenicillin G, obwohl diese sowohl von den Centers for Disease Control (CDC) als auch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Therapie der Wahl angegeben wird, sollte wegen der beschriebenen Therapieversager und wegen offener Fragen von aufgetretenen Serorezidiven bei asymptomatischer Neurosyphilis kritisch beurteilt werden (Tabelle 1).

Wegen des langsamen Reproduktionszyklus von Spirochäten ist zur erfolgreichen Therapie der Syphilis ein kontinuierlicher Serumspiegel ( $> 0,03 \mu\text{g/ml}$ ) des Antibiotikums notwendig. Es gibt einige andere, wahrscheinlich gut wirksame Antibiotika zur Therapie der Syphilis wie z.B. das Ceftriaxon, hierzu sind allerdings für eine Empfehlung die Studienergebnisse bisher nicht ausreichend.

**Tabelle 1.** Behandlung der Frühsyphilis

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Benzathinpenicillin G	2,4 Mio. IE i.m.	einmalig oder Tag 1. u. Tag 8.
Procain-Penicillin	1,2 Mio. IE i.m.	10 - 14 Tage
Alternative Behandlung: Doxycyclin	2x100 mg oral	14 Tage
2.Wahl		
Ceftriaxon	0,5-1,0 g, i.m, i.v.	10-14 Tage
Azithromycin	0,5 g	10 Tage

**Tabelle 2.** Behandlung der Spätsyphilis

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Benzathinpenicillin G	2,4 Mio. IE i.m.	Tag 1,8 u. 15
Procain-Penicillin	1,2 Mio. IE i.m.	21 Tage
Alternative Behandlung: Doxycyclin	2x100 mg oral	21 Tage

## Therapie der Neurosyphilis

Die minimale Penicillin-Dosis, die klinisch effektiv in der Behandlung der Neurosyphilis ist, wurde bisher nicht eindeutig definiert. Ebenso finden sich keine Studien, über die tatsächlich notwendige Therapiedauer. Des Weiteren ist der Therapieerfolg von der Klinik abhängig.

Dosierungen des Penicillin G von 20 Mio. IE täglich scheinen ausreichend für die Behandlung einer Neurosyphilis. Wegen der kurzen Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Penicillin sollten die Infusionen 4-6-stündlich erfolgen (Tabelle 3). Bei bestehender Penicillinallergie ist eine Hyposensibilisierungsbehandlung zu erwägen, da die Wirksamkeit anderer Antibiotika auf die Neurosyphilis bisher nur unzureichend dokumentiert ist.

**Tabelle 3.** Behandlung der Neurosyphilis

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Empfohlene Behandlung: Penicillin G	18-24 Mio. IE in 4-6 Einzeldosen i.v./d	14-21 Tage

### Therapie in der Schwangerschaft

Die in der Schwangerschaft zu verabreichende Penicillindosis richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Bei Penicillinallergie ist eine Desensibilisierung gegen Penicillin zu erwägen. Ansonsten verbleibt aufgrund der Kontraindikation für Tetracykline in der Schwangerschaft nur Erythromycin als alternatives Therapeutikum. Besonders gut verträglich ist Erythromycinäthylsuccinat. Erythromycin weist jedoch eine schlechte Plazentagängigkeit bei therapeutisch erreichbaren Serumspiegeln auf. Neugeborene sollten deshalb nochmals mit Penicillin therapiert werden, wenn während der Schwangerschaft die Therapie der Mutter nicht mit Penicillin erfolgt ist.

### Therapie der konnatalen Syphilis

Die konnatale Syphilis verlangt eine stationäre Behandlung. Als Therapeutikum sollte ausschließlich Penicillin eingesetzt werden (Tabelle 4).

**Tabelle 4.** Behandlung der konnatalen Syphilis

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Empfohlene Behandlung: Penicillin G	2x50 000 IE/kg i.v. 3x50 000 IE/kg i.v.	Tag <sup>a</sup> 1-7 Tag <sup>a</sup> 8-10

<sup>a</sup>Lebenstag.

## **Therapie der HIV-assoziierten Syphilis**

Eine Syphilis bei einem HIV-Patienten wird grundsätzlich genauso behandelt wie bei einem Patienten ohne gleichzeitige HIV-Infektion. Es ist jedoch sehr sorgfältig auf eine neurologische Beteiligung zu achten und ggf. mittels Liquorpunktion auszuschließen. Diese kann schon

im Stadium der Frühsyphilis vorhanden sein. Beim Vorliegen pathologischer Liquorbefunde sollten Applikation und Dosierung des Penicillin wie bei Neurosyphilis erfolgen.

## **Jarisch-Herxheimer-Reaktion**

In der Frühphase der Syphilis tritt bei einigen Patienten einige Stunden nach der initialen Therapie die Jarisch-Herxheimer-Reaktion auf. Sie ist charakterisiert durch Fieber, Abgeschlagenheit und Exazerbation der Hautbefunde. Diese Reaktion kann bei allen Spirochaetosen auftreten. Die Pathogenese dieser Reaktion ist bis heute unklar. In der Schwangerschaft können gesteigerte Uteruskontraktionen sowie fetale Herzabnormalitäten und im Extremfall intrauteriner Tod die Folge sein. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Syphilis ist die Jarisch-Herxheimer-Reaktion verbunden mit Angina pectoris, Schock und der Gefahr der Aortenruptur.

Systemische Kortikoide haben eine gute Wirkung auf das Fieber, jedoch nur geringen Einfluß auf die sonstigen Jarisch-Herxheimer-Reaktionen.

## **Allergische Reaktionen**

Bei Patienten, bei denen eine Penicillinallergie bekannt ist, sollte eine Hauttestung durchgeführt werden. IgE-mediierte Reaktionen treten bei rund 5% der Patienten auf, die keine Anamnese für eine Penicillinallergie haben und bei denen die Penicillinhauttestung negativ war. Hautveränderungen treten bei 2,4% der Patienten mit negativem Penicillinhauttest und einer anamnestischen Penicillinunverträglichkeitsreaktion sowie bei 8% mit anamnestischer Urtikaria und bei 15% mit Penicillin-bedingter anaphylaktoider Reaktion auf.

Desensibilisierungen können versucht werden bei Patienten mit einer anamnestischen allergischen Penicillinreaktion. Dies ist speziell für Schwangere wesentlich, bei denen Tetracycline kontraindiziert und Makrolidantibiotika aufgrund der schlechten Plazentagängigkeit keine sicheren Therapeutika darstellen. Ebenfalls kann versucht werden, durch Gabe von Prednison 100 mg pro Tag nach 4 Tagen ausschleichend die Allergie zu kupieren (nicht in der Schwangerschaft).

## **Behandlung von Sexualpartnern**

Personen, die sexuellen Kontakt mit Syphilis-Patienten hatten, sollten klinisch und serologisch untersucht werden. Das Risiko, von einem Patienten mit Lues I oder Lues II eine Infektion zu akquirieren, liegt bei 10-60% nach einmaligem Sexualkontakt. Eine serologische Kontrolle sollte nach 6 Wochen erfolgen. Eine prophylaktische Mitbehandlung der exponierten Personen kann nach sorgfältiger Aufklärung und Abwägung des Therapierisikos durchgeführt werden.

## Meldepflicht

Bis Ende 2000 war die Syphilis nach dem Gesetz zur Bekämpfung von Geschlechtskrankheiten (GeschlkrG) durch den behandelnden Arzt an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig. Anfang 2001 wurde die Meldepflicht durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) neu

geregelt: Laborleiter, in deren Verantwortungsbereich eine akute *Treponema-pallidum*-Infektion oder eine zuvor nicht erkannte Infektion in einem späteren Stadium festgestellt werden, sind auf der Grundlage des § 7 (3) IfSG zu einer nichtnamentlichen Meldung direkt an das Robert Koch-Institut verpflichtet. Nicht behandlungsbedürftige oder früher abgelaufene und ausgeheilte Infektionen fallen nicht unter die Meldepflicht.

Der Meldebogen hat einen zweiten Teil, der für die Vervollständigung durch den einsendenden Arzt vorgesehen ist. Der die Untersuchung anfordernde Arzt hat die Pflicht, die Meldung des Labors durch demographische Angaben, Angaben zum klinischen Erscheinungsbild und zu dem wahrscheinlichen Übertragungsweg zu unterstützen. Diese Angaben sind oft unerlässlich, um einen serologischen Befund im Rahmen der Surveillance korrekt zu bewerten. Angaben zur Postleitzahl des Patienten und zur Untersuchungsindikation (Erstuntersuchung, Therapiekontrolle) sind darüber hinaus notwendig, um Doppelmeldungen zu erkennen. Die behandelnden Ärzte werden daher gebeten, den Durchschlag des Meldebogens, den sie vom Labor erhalten, mit den entsprechenden Angaben zu komplettieren und an das Robert Koch-Institut zurückzusenden.

## B.4.2 Gonorrhoe

### Erreger

*Neisseria gonorrhoeae*, ein gramnegativer Diplococcus, lässt sich auf Spezialnährböden unter  $\text{CO}_2$ -angereicherter Atmosphäre anzüchten und ist oxydasepositiv sowie Dextrose vergärend.

### Epidemiologie

Die Gonorrhoe hat in den entwickelten Industriestaaten seit der Mitte der 80er Jahre drastisch abgenommen. Infolge des vermehrten Kondomgebrauchs und der häufigen antibiotischen Behandlung aus anderen Gründen werden nur Einzelfälle beobachtet.

Im Rahmen des bundesweiten STD-Sentinelns wurden 233 Gonorrhoe-Fälle übermittelt. 40,8% davon waren Frauen mit einem Altersmedian von 29 Jahren. 47% der Patienten waren nichtdeutscher Herkunft, als möglicher Übertragungsweg wurde in 30% der Fälle Sex zwischen Männern, 19% heterosexuelle Kontakte und 37% Ausübung von Prostitution angegeben. Bei 12% der Patienten bestand gleichzeitig eine HIV-Infektion. Lokalisation der Infektion: 85% genital, 6% rektal, 5% oropharyngeal. In 29 Fällen wurden Chlamydien und GO gleichzeitig diagnostiziert.

### Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 2-7 Tagen tritt eine Urethritis und/oder Zervizitis auf. Leitsymptome sind urethraler Fluor und/oder Dysurie bzw. zervikaler Fluor (nur bei Mädchen vor der Pubertät auch vaginale Besiedlung). Ein asymptomatischer Verlauf ist bei Frauen häufig (Tabelle 1; CDC 1998). Die Infektion des Rektums ist zahlreicher als angenommen. Seltener Infektionsorte sind Pharynx und Konjunktiven. Beim Manne besteht häufig eine gleichzeitige Balanoposthitis.

Die aufsteigende Infektion verursacht beim Mann eine Prostatitis, Deferentitis und Epididymitis bzw. bei der Frau eine Salpingitis (Adnexitis) und akute Peritonitis („pelvic inflammatory disease“/PID). Selten wird eine hämatogene Streuung beobachtet, die zur disseminierten Gonokokkeninfektion (benigne Gonokokkensepsis) mit Arthritis, Tendovaginitis, Perihepatitis gonorrhoeica, disseminierten vaskulitisähnlichen Hautläsionen und intermittierendem Fieber, u. U. in seltenen Fällen auch mit Endokarditis und Meningitis führen kann.

**Tabelle 1.** Gonorrhoe-Häufigkeit der asymptomatischen Infektionen

Infektion	Häufigkeit (%)
Urethrale Infektion des Mannes	< 20
Urethrale/zervikale Infektion der Frau	> 50
Rektale Infektionen	80
Pharyngeale Infektionen	90

## Diagnostik

### Mikroskopischer Nachweis

Der Erregernachweis erfolgt im Methylenblau- oder Gram-gefärbten Ausstrichpräparat. Hierbei lassen sich extra- und/bzw. intrazellulär in polymorphkernigen Leukozyten gelagerte gramnegative Diplokokken nachweisen. Eine eindeutige Klassifizierung als *Neisseria gonorrhoeae* ist damit jedoch nicht möglich. Falsch-negative Befunde sind häufig (Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Gonorrhoe – Sensitivität der Gramfärbung

		(%)
Bei Männern	Symptomatisch	90-95
	asymptomatisch	56-75
Bei Frauen	Endozervikal	37-56
	Urethral	20

### Kultureller Nachweis

Die Anzucht erfolgt auf Selektiv-/Elektivnährböden, die speziell für die Gonokokkenzucht angeboten werden bei 37<sup>0</sup> C und CO<sub>2</sub>- angereicherter Atmosphäre (5-10%). Nach 24-36 (72) h haben sich kleine glatte, transparente oder opake Kolonien gebildet, die sich nach Betupfen mit 1%igem Dimethylparaphenylendiamin durch Oxidation schwärzlich färben (positive Peroxidasereaktion). Die weitere Spezifizierung muss mit dem Zuckervergärungstest (*Neisseria gonorrhoe* verwertet nur Dextrose), dem  $\beta$ -Laktamase-Nachweis (*N. gonorrhoe* spaltet dem  $\beta$ -Laktamring von z. B. Nitrocefin) oder durch spezielle immunologische Differenzierung, z. B. mit dem Koagulations-Test (Phadebact), erfolgen. Da die Erreger meist gegen Austrocknung und Abkühlung sehr empfindlich sind, empfiehlt sich die direkte Beimpfung der vorgewärmten Kulturmedien.

### Immunologischer Direktnachweis

Ein immunologischer Direktnachweis ist im Abstrichmaterial mittels fluoreszierender Antikörper oder Enzymimmunoassay möglich, jedoch sollte wegen einer evtl. notwendigen Antibiotikatestung und aus forensischen Gründen die Anzucht des Erregers dem Antigenachweis vorgezogen werden. Als serologische Untersuchung kommt meist nur die KBR zur Anwendung, die aber allenfalls einen Hinweis bei einer disseminierten Gonokokkeninfektion geben kann. Die Methode gestattet nur die Aussage, dass es der Organismus mit dem Erreger auseinandergesetzt hat. Die Diagnostik einer akuten Infektion ist nicht möglich, lediglich Titerverläufe erweitern die Aussagemöglichkeit.

## **Resistenzverhalten**

Die weltweit verbreiteten Erreger zeigen regional ein unterschiedliches und wechselndes Resistenzverhalten. Neben der plasmidgebundenen Penizillinresistenz gibt es auch chromosomale Resistenzen gegenüber andern Antibiotika und Chemotherapeutika. Bei Prostituierten in Indonesien (Joesoef et al. 1994) wurden *Neisseria gonorrhoeae* gefunden, die zu 89 % penizillinasebildend, zu jeweils 98% aber auch resistent gegenüber Tetrazyklin und Spectinomycin waren, während sie auf Cephalosporine und Fluorochinolone gut ansprachen. Zur gleichen Zeit fanden sich in Hawaii und auch in den USA (CDC 1998) in bis zu 24 % der untersuchten Fälle verminderte Ansprechraten auf Chinolone. So wird die Therapie immer den regionalen Gegebenheiten des Infektionsortes angepasst sein müssen. Ohnehin ist zu berücksichtigen, dass z. B. pharyngeale Infektionen schwieriger zu behandeln sind als urethrale und zervikale. Es bedarf der regelmäßigen Analyse des Resistenzverhaltens im Einzugsbereich.

## **Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe**

Wegen der kontrollierbaren Therapiesicherheit werden intramuskuläre Injektionsbehandlungen der peroralen Therapie vorgezogen, wobei die intramuskuläre Injektion wesentlich teurer als die perorale Behandlung ist. Die häufig schlechte Compliance erfordert eine ausreichende Therapie durch Einmalbehandlung. Bei der Therapie besonders der akuten Beckenentzündungen ist zu berücksichtigen, dass häufig Mischinfektionen mit *Chlamydia trachomatis*, Anaerobieren (*Bacteroides* spp., Peptostreptokokken, Peptokokken), Enterobacteriaceae und/oder *Mycoplasma hominis* vorliegen, die eine Kombination von Antibiotika erfordern. Gegebenenfalls sind die Ergebnisse der Resistenztestung zu berücksichtigen. Eine Auswahl bewährter Therapieverfahren für den mitteleuropäischen Bereich zeigt Tabelle 3.

## **Therapie in der Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft sollte nicht mit Chinolonen behandelt werden. Eingesetzt werden können Cephalosporine oder alternativ Spectinomycin.

## **Therapie der pharyngealen Gonokokkeninfektion**

Der intramuskulären Therapie mit Ceftriaxon wird der Vorzug gegeben. Aber auch die in Tabelle 3 genannten Chinolone und Azithromycin können angewendet werden.

Nach Behandlung fortbestehender Beschwerden erfordern eine kulturelle Untersuchung. Meist handelt es sich um eine – nicht erfolgreich behandelte – Doppelinfektion mit *Chlamydia trachomatis*. Auch eine Doppelinfektion mit *Treponema pallidum* ist möglich. Aus Sicherheitsgründen sollte stets vor der Behandlung und 6 Wochen danach eine serologische Untersuchung auf Syphilis durchgeführt werden.

In den USA wird bei allen Gonorrhoe-Patienten aufgrund der hohen Ko-Infektionsrate mit Chlamydien (40%) gleichzeitig immer mit Azithromycin 1 x 1 g behandelt.

**Tabelle 3.** Therapieverfahren der Gonorrhoe für den mitteleuropäischen Bereich

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Empfohlene Behandlung:		
Spectinomycin	2g	einmalig
oder		
Ceftriaxon	0,25g	einmalig
Alternative Behandlung:		
Cefixim	400mg	einmalig
oder		
Ciprofloxacin	500mg	einmalig
oder		
Ofloxacin	400mg	einmalig
oder		
Azithromycin	1g	einmalig

### **Therapie der komplizierten und disseminierten Gonokokkeninfektion (DGI) sowie der Ophthalmoblennorrhö**

In der Regel sollte die Behandlung der Komplikationen einer Gonokokkeninfektion unter stationären Bedingungen erfolgen und erfahrenen Kliniken und STD-Behandlern vorbehalten bleiben. Insbesondere bei Kindern ist bei Verdacht auf Ophthalmoblennorrhö ein sofortiger Therapiebeginn unabdinglich, da es sonst rasch zur Perforation und Erblindung kommen kann. Die Behandlung sollte bereits eingeleitet werden, wenn mikroskopisch im Konjunktivalexudat typische gramnegative Diplokokken nachgewiesen werden. Die kulturelle Diagnostik und die Untersuchung auf Chlamydia trachomatis ist gleichzeitig einzuleiten. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf. Empfohlen werden vornehmlich Cephalosporine.

### **Credé-Prophylaxe**

Die Ophthalmieprophylaxe ist seit 1986 in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr durch Gesetz geregelt. Vor dem Hintergrund zurückgehender Gonorrhoeprävalenz in der Schwangerschaft hat sich die Auffassung verbreitet, dass diese Präventionsmaßnahme obsolet sei. Das Bundesgesundheitsamt hat jedoch 1992 darauf hingewiesen, dass neben der Gonorrhoe auch andere Formen der Konjunktivitis von Relevanz sind, dass die Prophylaxe Standard of care darstellt und dass weltweit nicht ein einziger Fall bleibender Nebenwirkungen nach adäquater Anwendung von 1% Silbernitratlösung beobachtet wurde. Im Fazit sollte die Prophylaxe mit 1% Silbernitrat angeboten werden (Hoyme 1993; Tietze 1994).

### **Behandlung der Sexualpartner**

Wegen des hohen Infektionsrisikos und der Möglichkeit latenter Infektionen sowie falsch-negativer Untersuchungsbefunde sollten Sexualpartner sofort mitbehandelt werden, wenn diese nach Aufklärung einer solchen Behandlung zustimmen und sie der alternativen Möglichkeit wiederholter Kontrolluntersuchungen vorziehen.

### **B.4.3 Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektionen**

#### **Erreger**

Erreger urogenitaler Chlamydieninfektionen sind Chlamydia trachomatis Serovar D-K. Chlamydien sind kokkoide, obligat intrazelluläre Bakterien, die sich in urogenitalen Epithelzellen vermehren und dort über längere Zeit persistieren können.

#### **Epidemiologie**

Eine genitale Infektion mit Chlamydia trachomatis wird als die häufigste bakterielle sexuell übertragene Erkrankung (STD) in Industrieländern angesehen.

Die Prävalenz wird stark beeinflusst vom Alter, demographischen Faktoren, der Promiskuität, der Patientenauswahl (Symptome oder nicht) und der Art des Untersuchungskollektives (STD-Sprechstunde, gynäkologisch-geburtshilfliche Klinik, Sterilitätssprechstunde, Familienplanungssprechstunde, Privatpraxis).

In einer repräsentativen Stichprobe der weiblichen Berliner Bevölkerung aus dem Jahre 1996 wurde bei 3,6% der 20-40-jährigen Frauen eine Chlamydien-Infektion nachgewiesen. Bei einer 1996 in Freiburg an asymptomatischen Paaren durchgeführten Untersuchung wurden bei 2,5% der Frauen und 3,7% ihrer männlichen Partner Chlamydien festgestellt.

Für Deutschland liegen zur Häufigkeit von Infektionen mit Chlamydia trachomatis (Inzidenz) keine aktuellen belastbaren Daten vor. Nach Hochrechnungen ist jedoch mit weit über 100.000 Neuinfektionen pro Jahr zu rechnen. Durch das bundesweite STD-Sentinel-System wurden innerhalb eines Jahres 369 Chlamydien-Fälle übermittelt. Davon waren 70,7% Frauen, der Altersmedian beträgt 25,5 Jahre. 52% der Patienten sind nichtdeutscher Herkunft. Bei diesen durch das Sentinel ermittelten Fällen wurde als häufigste mögliche Übertragungswege heterosexuelle Kontakte (28%) und Ausübung von Prostitution (49%) angegeben. Rund 94% der Chlamydien-Fälle sind im genitalen, 5% im rektalen Bereich festgestellt worden.

Da sich die meisten vorliegenden Studien auf Frauen beziehen, sind auch nur für diese eindeutige Risikofaktoren bekannt.

Diese sind

- Alter <25 Jahre (in einigen Studien <30 Jahre),
- neuer Sexualpartner in den letzten sechs Monaten bzw. > ein Sexualpartner im letzten Jahr
- keine Anwendung von Barrieremethoden
- Dysurische Beschwerden des Partners

Die höchste Prävalenz findet sich bei Frauen zwischen 16 und 24 Jahren, bei Männern liegt der Prävalenzgipfel etwa fünf Jahre später.

## **Krankheitsbilder**

Folgende Krankheitsbilder können durch Chlamydia trachomatis (D - K) verursacht werden

Bei der Frau

- Urethritis bzw. akutes Urethrasyndrom
- Bartholinitis
- Zervizitis
- Endometritis
- Salpingitis [pelvic inflammatory disease (PID)]
- Peritonitis [pelvic inflammatory disease (PID)]
- Periappendicitis
- Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom)

Beim Mann

- Urethritis
- Epididymitis
- Prostatitis (umstritten)
- Konjunktivitis
- Reiter-Syndrom

Folgende weitere Krankheitsbilder können bei beiden Geschlechtern auftreten

- Proktitis
- Konjunktivitis
- Arthritis

Nach orogenitalen Sexualkontakten lässt sich Chlamydia trachomatis (D - K) im Nasopharynx nachweisen, die Infektion bleibt jedoch meist asymptomatisch.

Bei perinataler Übertragung des Erregers kann sich beim Neugeborenen eine Einschlusskonjunktivitis und/oder eine Neugeborenen-Pneumonie entwickeln.

Die genitale Infektion mit Chlamydia trachomatis stellt die häufigste Ursache für die pelvic inflammatory disease (PID) der Frau dar, deren Folge häufig eine Beeinträchtigung der Tubenfunktion ist. Eine nicht oder inadäquat behandelte PID kann auch Ursache chronischer Beschwerden im kleinen Becken sein. Die beeinträchtigte Tubenfunktion ist eine der wichtigsten Ursachen weiblicher Sterilität. 30 bis 50 Prozent aller ektopischen Schwangerschaften werden auf genitale Chlamydia trachomatis Infektionen zurückgeführt.

Über die Bedeutung einer Infektion mit Chlamydia trachomatis für die Fertilität des Mannes, kann abgesehen von dem nachgewiesenen Zusammenhang mit einer schlechteren Tubenfunktion der Frau und dadurch bedingt geringerer Schwangerschaftsrate beim Paar, keine eindeutige Aussage getroffen werden.

**Urethritis (nichtgonorrhöische Urethritis, postgonorrhöische Urethritis)**

Nach einer Inkubationszeit von 7-21 Tagen treten urethraler Fluor und/oder Dysurie auf. Der Ausfluss ist wässrig, schleimig oder schleimig-eitrig und unterscheidet sich damit in aller Re-

gel vom Ausfluss bei Gonorrhö. Auch die Dysurie ist meist weniger ausgeprägt. Grundsätzlich gibt es allerdings kein sicheres klinisches Kriterium, das die Unterscheidung einer durch Chlamydien von einer nicht durch Chlamydien verursachten Urethritis ermöglicht. In einem Drittel der Fälle verläuft die Chlamydienurethritis völlig asymptomatisch. Der Nachweis polymorphkerniger Leukozyten im Urethralabstrich (>4 pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung mit Ölimmersion im Hellfeld ) (hitze-fixiertes Präparat, Methylenblau- oder Gramfärbung) weist auf das Krankheitsbild hin.

Der mikrobiologische Erregernachweis ist zur Diagnose in jedem Fall obligatorisch.

### **Epididymitis**

Bei sexuell aktiven Männern unter 35 Jahren sind Chlamydien die häufigsten bei einer Epididymitis nachgewiesenen Erreger. Klinische Symptome sind einseitige schmerzhaftes Schwellung des Skrotums und Fieber, nach vorausgegangener Urethritis.

### **Zervizitis**

In bis zu 50% der Fälle verläuft die Infektion asymptomatisch. Bei mindestens 1/3 der Fälle finden sich jedoch bei örtliche Zeichen der Infektion.

Kriterien, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Chlamydienzervizitis hinweisen, sind

- mukopurulenter zervikaler Fluor, der sich klinisch durch den sog. swab-test (ein in die Zervix eingeführter weißer Tupfer verfärbt sich gelb) einfach nachweisen lässt
- entzündlich gerötete, ödematöse Portio spontan oder bei Berührung mit dem Abstrichtupfer blutend
- blutende Ektopie
- Leukozytose im Endozervikalabstrich außerhalb der Menstruation: >30 polymorphkernige Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung mit Ölimmersion im Hellfeld (hitze-fixiertes Präparat, Methylenblau- oder Gramfärbung)

Allein aufgrund klinischer Kriterien kann eine Chlamydienzervizitis jedoch nicht von einer durch andere Erreger verursachten Zervizitis unterschieden werden. Als weitere Ursachen Erreger einer eitrigen Zervizitis werden vor allem Mykoplasmen, Ureaplasmen, Streptokokken der Gruppe B, Herpes simplex-Infektionen, akute HPV-Infektionen sowie Keime der Darmflora beschrieben.

### **Aszendierende Genitalinfektion (Pelvic inflammatory disease)**

Bei ca. der Hälfte aller Frauen mit einer Chlamydienzervizitis besteht gleichzeitig eine Endometritis. Typische Symptome sind azyklische Blutungen, sowie verstärkte und verlängerte Menstruation.

Dyspareunie (Unterbauch- und Rückenschmerzen bei Penetration), abdominelle Schmerzen und Fieber weisen auf eine Aszension hin. Typische Befunde bei der Palpation sind der

Portioschiebeschmerz, die Druckdolenz des Uterus sowie druckempfindliche, evtl. verdickte Adnexe mit lokaler Abwehrspannung.

Gelegentlich sind die Symptome einer Perihepatitis bei sexuell aktiven jungen Frauen (Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Fieber) der erste Hinweis auf die Chlamydia trachomatis-Infektion.

Im klassischen Fall sind die Entzündungsparameter erhöht (Blutsenkungsgeschwindigkeit > 15 mm/h, Leukozytose, CRP).

Bei der transvaginalen Sonographie finden sich verdickte, flüssigkeitsgefüllte Tuben mit oder ohne freie Flüssigkeit im Abdomen oder im Douglas.

Die Chlamydien-Salpingitis kann aber auch klinisch völlig stumm verlaufen, und dennoch eine erhebliche Destruktion der Tuben mit einem hohen Risiko nachfolgender Sterilität oder ektopischer Schwangerschaften verursachen.

Schwere oder unklare Krankheitsbilder erfordern eine Laparoskopie zur differenzialdiagnostischen Abklärung, Bewertung des Schweregrades der Erkrankung, intraabdomineller Gewinnung von Material zur mikrobiologischen Untersuchung sowie ggf. bereits einen Einstieg in die Therapie, z. B. Adhäsiolyse, Abszessdrainage. Hierbei findet sich eine Hyperämie der Tubenserosa, Ödem der Tubenwand, Exsudat auf der Tubenserosa bzw. aus den Ostien hervorquellend.

Klinisch unterscheidet sich eine ascendierende Chlamydieninfektion nicht von einem durch andere Erreger hervorgerufenem PID. Mischinfektionen vor allem mit Anaerobiern sind häufig.

### **Bartholinitis**

Ebenso wie die Gonorrhoe kann auch Chlamydia trachomatis eine eitrige Bartholinitis verursachen.

### **Proktitis**

Die Chlamydienproktitis beim Mann ist meist auf passiven Analverkehr zurückzuführen, bei der Frau ist auch eine Verschleppung des Erregers aus der Genitalregion möglich.

Wie bei den urogenitalen Infektionen verläuft ein großer Teil der Chlamydienproktitiden klinisch asymptomatisch. Klinisch manifeste Verläufe bei Männern äußern sich in Schmerzen bei der Defäkation, schleimig-eitrigem Ausfluss, Blutung und Durchfällen. Über die Klinik bei Frauen ist wenig bekannt.

Bei der proktoskopischen Untersuchung zeigt sich ein Erythem der Schleimhaut mit Sekretauflagerung. Kleine erosive Veränderungen sind möglich. Tiefere Ulzerationen gehören nicht zum typischen Bild der Chlamydienproktitis. Im Analabstrich finden sich vermehrt polymorphkernige Leukozyten. Der mikrobiologische Erregernachweis ist zur Diagnose in jedem Falle obligatorisch.

## Labordiagnostik

Auch wenn bei einigen Manifestationsorten aufgrund der Klinik bereits die Verdachtsdiagnose gestellt werden kann, ist der mikrobiologische Erregernachweis zur Diagnose in jedem Falle obligatorisch.

Methode der Wahl zum Nachweis einer Chlamydia trachomatis-Infektion sind die DNA-Amplifikationsverfahren wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Spezifität des Verfahrens liegt bei nahezu 100%, die Sensitivität bei 75-100%.

Es wird ein spezielles Abstrichbesteck mit Transportmedium des jeweiligen Herstellers benötigt und die jeweiligen Versandhinweise sind einzuhalten. Inhibitoren des Amplifikationsverfahrens schränken die Sensitivität ein und müssen ggf. durch aufwändige Aufbereitung entfernt werden.

Durch PCR ist ein Nachweis von Chlamydia trachomatis D—K möglich in

- Erststrahlurin (beim Mann besser als Urethralabstrich)
- Zervixabstrich
- Rektalabstrich
- Pharynxabstrich
- Ejakulat
- Konjunktivalsekret

Für Screening-Untersuchungen auf eine genitale Infektion bei asymptomatischen Personen kann die Urinuntersuchung eingesetzt werden. In Studien werden Vaginalabstriche zur Selbstentnahme erprobt.

Die Anzüchtung des Erregers in der Zellkultur (z.B. McCoy-Zellen) ist erheblich aufwendiger und zeitraubender als der Nachweis mit der PCR. Bei Abweichungen von optimalen Transport- und Verarbeitungsbedingungen kommt es zu einer erheblichen Einbuße an Sensitivität. Die Immunfluoreszenz-Mikroskopie ist in erheblichem Maße untersucherabhängig und nicht mehr als Routinemethode zu empfehlen.

Eine serologische Antikörperbestimmung ist als Diagnoseverfahren für die genitale Chlamydieninfektion nicht geeignet. Die Bestimmung der Antikörper mit der Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR) ist nur bei Verdacht auf oder zum Ausschluss eines Lymphogranuloma venereum sinnvoll.

## Therapie der unkomplizierten Chlamydieninfektion

Gegen Chlamydia trachomatis sind nur zellgängige Antibiotika wirksam.

Bei Patienten/innen mit nicht gesicherter Compliance sollte trotz des höheren Preises Azithromycin als DOTS (direct observed therapy) bevorzugt werden.

Erythromycin ist schlechter verträglich als Doxycyclin.

Auch andere antimikrobielle Chemotherapeutika wie Chinolone oder Roxithromycin sind wirksam. Allerdings fehlen vergleichbar umfangreiche Erfahrungen.

## Empfohlene Behandlung der unkomplizierten genitalen Chlamydieninfektion (kein PID)

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Doxycyclin	2x100 mg	7 bis 10 Tage
Azithromycin	1000 mg	Einmalig

Alternativen		
Erythromycin	2x500 mg	10-14 Tage
Erythromycin	4x500 mg	7 Tage
Ofloxacin	2x300 mg	7 Tage

Resistenzentwicklungen gegenüber Tetrazyklinen und Makroliden sind bisher nicht bekannt geworden.

Durch die angegebenen Therapieschemata werden Infektionen mit *Ureaplasma urealyticum* miterfasst.

Eine Doppelinfection mit *Treponema pallidum* ist möglich. Tetrazykline und Makrolide in der genannten Dosis und Dauer sind wahrscheinlich in der Lage, eine Syphilis in der frühesten Inkubationsphase zu sanieren. Trotzdem sollte bei hohem epidemiologischen Risiko aus Sicherheitsgründen vor der Behandlung und 6 Wochen danach eine serologische Untersuchung auf Syphilis durchgeführt werden.

Eine mikrobiologische Kontrolluntersuchung sollte 3-4 Wochen nach Therapieende erfolgen.

Alle Sexualpartner der letzten zwei Monate sollten untersucht und mitbehandelt werden. Die zeitliche Abstimmung der Partnerbehandlung ist entscheidend für den Therapieerfolg. Bis zum mikrobiologischen Nachweis der Heilung sollten Kondome benutzt werden. Wenn eine Untersuchung der Partner nicht möglich ist, sollte eine vorsorgliche Therapie mit 1000mg Azithromycin erwogen werden.

### **Therapie in der Schwangerschaft**

Aufgrund der Kontraindikation für Tetrazykline und Chinolone erfolgt die Therapie mit Erythromycin in den oben genannten Dosen. Bei Allergie oder sonstiger Unverträglichkeit von Erythromycin gibt es bisher keine ausreichend geprüfte Behandlungsalternative. Liegt keine Penizillinallergie vor, sollte ein Therapieversuch mit 3x750 mg Amoxicillin über 7 Tage erfolgen.

### **Therapie der aufsteigenden Infektion**

Es gibt keine ausreichenden Daten zum Vergleich ambulanter und stationärer Therapie. Ebenso fehlen eindeutige Daten, die verschiedene Therapieregimes hinsichtlich der Inzidenz von Langzeitkomplikationen (Infertilität, Tubargravidität) bewerten.

Wegen der Beteiligung anaerober Erreger sollte die Kombinationstherapie immer ein anaerobierwirksames Antibiotikum enthalten.

**Folgende ambulante Therapieregimes werden empfohlen**

Doxycyclin 100mg 2x/d + Metronidazol 500g 2x/d für 14 Tage

Roxithromycin 300mg 1x/d + Metronidazol 500g 2x/d für 14 Tage

Ofloxacin 400mg 2x/d + Metronidazol 500g 2x/d für 14 Tage

Wenn eine gleichzeitige Gonokokkeninfektion wahrscheinlich ist, sollte die Therapieoption die Resistenzsituation (soweit bekannt) berücksichtigen oder die Behandlung durch einmalige Gabe eines gonokokkenwirksamen Antibiotikum eingeleitet werden.

Ein IUD in situ sollte vor der Therapie entfernt werden, obwohl der Einfluss dieser Maßnahme auf den Krankheitsverlauf nicht untersucht bzw. nicht bekannt ist.

Insbesondere bei den folgenden Indikationen sollte eine stationäre Behandlung angestrebt werden,

- Diagnose nicht gesichert (ektope Gravidität, chirurgische Erkrankung nicht ausgeschlossen)
- Verdacht auf pelvinen Abszess
- sonstige schwere Verlaufsform (Übelkeit, Erbrechen, hohes Fieber)
- Unverträglichkeit oraler Therapie
- nach drei Tagen keine Befundbesserung
- Verlaufskontrolle während der ersten 3 Tage nicht gewährleistet

## **B.4.4 Lymphogranuloma venereum**

### **Synonyma**

Lymphogranuloma venereum, venerische Lymphknotenentzündung, Lymphopathia venerea, Lymphogranuloma inguinale, Durand-Nicolas-Favre-Krankheit.

### **Erreger**

Chlamydia trachomatis Serovar L1-L3, obligat intrazelluläres Bakterium.

### **Epidemiologie**

Das Lymphogranuloma venereum (LGV), verursacht durch die Chlamydia-trachomatis-Serotypen L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> und L<sub>3</sub>, ist eine sexuell übertragbare Krankheit, die weltweit, vorwiegend aber in den Tropen und Subtropen (Asien, Afrika, Südamerika) epidemisch vorkommt. Männer, besonders homosexuell Aktive, erkranken häufiger. Bei Frauen sind mehr asymptomatische Verlaufsformen zu beobachten, die für die Weiterverbreitung bedeutsam sind. Wird nicht behandelt, können chronische Verläufe eine lange Periode der Ansteckungsfähigkeit zur Folge haben. Über die Verbreitung des Lymphogranuloma venereum in Deutschland gibt es keine belastbaren Daten. Die Meldedaten bis zum Jahre 2000 waren mit größeren Unsicherheiten belastet. Im alten Bundesgebiet wurden in den vergangenen Jahrzehnten zwischen 10 und 50 Erkrankungen pro Jahr durch Meldung erfasst. Das sporadische Auftreten von Fällen in industrialisierten Ländern wird vor allem importierten Infektionen, die noch in Afrika, Indien, Südostasien und der Karibik endemisch sind, zugeschrieben. Dagegen gehören Infektionen des Urogenitaltraktes mit den Chlamydia-trachomatis-Serovaren D bis K in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten (über 100.000 geschätzte Neuinfektionen in Deutschland pro Jahr).

### **Klinik**

Nach einer Inkubationszeit von 3-30 Tagen tritt zunächst eine kleine Papel auf, die nach Übergang in eine Seropapel exulzeriert und als Erosion bzw. flaches Ulcus imponiert. Aufgrund nicht vorhandener oder geringer Schmerzhaftigkeit und spontaner Abheilung innerhalb von 10-14 Tagen bleibt die Primärläsion häufig unbemerkt. Von der Primärläsion breitet sich der Erreger über die Lymphbahnen zu den regionären Lymphknoten aus. Sitzt die Primärläsion am Penis oder der Vulva, so kommt es zu meist nur einseitigen entzündlichen Schwellung der inguinalen Lymphknoten. Die Haut ist gerötet, der Lymphknoten wirkt teilweise verbacken und schmerzt. Nicht selten schmilzt der entzündliche Lymphknoten unter Austritt eines weißlich-grauen, rahmigen Eiters ein. Befindet sich die Primärläsion im Rektum oder in der Vagina, werden die perirektalen und/oder paraortalen Lymphknoten von der Entzündung betroffen. Typischerweise lassen sich in diesem Fall auf der Innenseite der Beckenschaukel die geschwollenen Lymphknoten tasten. Das Stadium der Lymphknotenschwellung kann mit Allgemeinsymptomen einhergehen, die sich in Form von Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Gelenk- und Muskelschmerzen äußern. Weitere Komplikationen sind Meningitis, Hepatosplenomegalie oder Perikarditis. Das

Spätstadium der Erkrankung ist durch Elephantiasis genitalium und/oder den sog. anorektalen Symptomenkomplex gekennzeichnet. Bei ersterer kommt es durch langandauernde Geschwürbildung mit Strikturen und Fibrosen zur Obstruktion lymphatischer Gefäße, die in einem umschriebenen monströsen Anschwellen der äußeren Genitalorgane resultieren kann. Der anorektale Symptomenkomplex ist durch perianale Abszesse, rektovaginale, rektovesikale und/oder ischiorektale Fisteln und Rektumstrikturen gekennzeichnet und geht mit einer Stenosierung des Enddarms einher die zu Darmentleerungsstörungen führt. Häufig bestehen in diesem Stadium auch Störungen des Allgemeinbefindens.

## Diagnose

Bei typischem klinischem Befund ist der Nachweis eines Anstiegs über 4 Titerstufen bzw. ein hoher Titer von Anti-Chlamydienantikörpern mit Komplementbindungsreaktion (KBR), dem Immunfluoreszenz-Test (IFT), dem Immunperoxidase-Test (IPA) oder dem Enzymimmunoassay (EIA) am zuverlässigsten. Allerdings lassen sich mit keinem der genannten kommerziell verfügbaren Verfahren Serovar-L1-L3-spezifische Antikörper nachweisen, vielmehr werden auch Antikörper gegen *C. trachomatis* Serovars A-K sowie gegen *C. psittaci* und gegen *C. pneumoniae* erfasst.

Beweisend ist der Erregernachweis, der jedoch mit keinem der zur Verfügung stehenden Verfahren ohne Einschränkung möglich ist.

Aus Bläscheninhalt der Primärläsion, Lymphknotenpunktat oder Buboneneiter kann die Anzüchtung des Erregers in der Zellkultur (z. B. Mc.Coy Zellen) und Nachweis der Einschlüsse mit fluoreszierenden monoklonalen Antikörpern versucht werden. Allerdings ist eine Schädigung der Zellkultur durch putrides Abstrichmaterial häufig. Die Nachweisrate ist außerdem von den Transportbedingungen abhängig: In Saccharosephosphat-Transportmedium bei 4°C ist der Erreger einen Tag lang haltbar. Deshalb muss die Inokulation der Zellkultur innerhalb dieses Zeitraum erfolgen oder das Abstrichmaterial bei –70°C aufbewahrt werden.

Der Versuch des immunologischen Direktnachweises in o. g. Abstrichmaterial mittels fluoreszierender monoklonaler Antikörper (fixiertes Material auf Objektträger) ist ebenfalls möglich. Es muss jedoch mit falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen gerechnet werden.

Der Nachweis der *C. trachomatis*-Serovars L1-L3 mit der PCR oder der LCR ist prinzipiell möglich, allerdings ohne Spezifität für diese Serovars. Da diese Testverfahren jedoch nicht für die Diagnose dieses Krankheitsbildes evaluiert sind, ist ebenfalls mit falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen zu rechnen.

## Therapie

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Doxycyclin	2x100 mg	14 bis 21 Tage
Tetracyclin-HCl	4 x 500 mg	14 bis 21 Tage
Azithromycin	1x100mg/Woche	3 Wochen

Alternativen		
Erythromycin	4x500 mg	14 bis 21 Tage
Sulfamethoxazol	2x1 g	14 bis 21 Tage
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	2x 800/160 mg	14 bis 21 Tage

Fluktuierende Bubos sollten punktiert werden (Maßnahmen zum Schutz des Personals sind zu beachten; eine Schutzbrille ist erforderlich!). Im späten Stadium der Erkrankung können chirurgische Maßnahmen indiziert sein.

### **Therapie in der Schwangerschaft**

Wegen der Kontraindikation für Tetracycline wird Erythromycinäthylsuccinat 4x500mg/Tag über 21 Tage empfohlen.

### **Sexualpartner**

Sexualpartner sollten befragt, beraten, untersucht und ggf. ebenfalls behandelt werden. Bis zum Abschluss der Behandlung und zum völligen Ausheilen der Läsionen sollten ungeschützte sexuelle Kontakte unterbleiben. Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten empfohlen.

## **B.4.5 Granuloma inguinale**

**(Synonyma: Granuloma venereum, Granuloma pudende tropicum, Donovanosis)**

### **Erreger**

*Calymmatobacterium granulomatis* oder *Klebsiella granulomatis* ist ein gramnegatives Stäbchen, das sich intrazellulär in Makrophagen und epithelialen Zellen vermehrt und als bipolar bläuliche Donovan Körperchen im Gewebeausstrich oder Biopsiematerial mittels Giemsa darstellen läßt.

### **Epidemiologie**

Die Erkrankung ist in Deutschland außerordentlich selten und derzeit nur auf tropische Regionen beschränkt (Südafrika, Indien, Papua Neuguinea, Teile Australiens).

### **Klinik**

Nach einer Inkubationszeit von 1-2 (Tage –3 Monate) Wochen treten an der Inokulationsstelle nichtschmerzhafte, rötliche Papeln oder subkutane Knoten auf, die sich in granulomatöse Hautveränderungen mit unterschiedlichem Aspekt umwandeln, die sich langsam peripherwärts ausbreiten und monströse Ausmaße annehmen können. Man unterscheidet leicht blutende ulzeröse Formen (90%), hypertrophe oder verruköse Läsionen, nekrotisch-destruierende sowie sklerotische, narbenartige Veränderungen. Die inguinalen Lymphknoten sind bei etwa 20% beteiligt. Extragenitale Manifestationen durch hämatogene Ausbreitung ist selten. Spontanheilungen lokaler Infektionen sind möglich.

### **Diagnostik**

Die Diagnose erfolgt durch ein nach Giemsa gefärbtes Quetschpräparat von kurettiertem Gewebe (intrazelluläre im Makrophagen gelegene Donovan´sche Körperchen) bestätigt werden. Zur Bestätigung bzw. Zweifelsfall ist zusätzlich eine histologische Untersuchung indiziert.

### **Therapie**

Empfohlene Behandlungsverfahren s. Tabelle 1. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf. Eine Weiterbehandlung bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen ist anzuraten. Alternativbehandlungen sind: Tetracyclin-HCl 4-mal 500 mg täglich ggf. in Kombination mit Streptomycin 1 g i.m. 1-mal täglich über 21 tage. Ebenfalls wirksam ist die Gabe von Gentamycin 40 mg i.m. 2-mal täglich für mindestens 21 tage. Als unterstützende Maßnahme kann ein Wund-Debridement bzw. die Excision von Teilen der Läsion sinnvoll sein.

**Tabelle 1.** Perorale Behandlung

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Azithromycin oder Erythromycin oder Norfloxacin oder Ciprofloxacin oder Doxycyclin oder Trimethoprim- Sulfamethoxazol	1x1 g/Woche 4x500 mg 2x400 mg 2x750 mg 2x100 mg 2x(160 mg/800 mg)	3 Wochen 21 Tage 21 Tage 21 Tage 21 Tage 21 Tage

### **Therapie in der Schwangerschaft**

Aufgrund der Kontraindikation für die genannten Antibiotika außer den Makroliden erfolgt die Therapie mit Azithromycin oder Erythromycin nach den oben genannten Schemata. Von den Erythromycinderivaten ist Erythromycinäthylsuccinat besonders gut verträglich.

### **Behandlung des Sexualpartners**

Wegen des Infektionsrisikos sollten Sexualpartner untersucht und ggf. behandelt werden. Eine Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten wird empfohlen.

#### **B.4.6 Ulcus molle**

(Synonyma: **Weicher Schanker, Chancroid**)

##### **Erreger**

*Haemophilus ducreyi* ist ein pleomorphes, kurzes gramnegatives Stäbchen, welches typischerweise kettenförmige Anordnungen („Fischzugformation“) bildet. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Ausstrichs nach Methylenblau- oder Giemsa-Färbung ist häufig eine bipolare Anfärbung erkennbar, die mit einer Sicherheitsnadel verglichen wurde. Die Infektion erfolgt über Mikroläsionen, da *H. ducreyi* gesunde Haut nicht durchdringen kann.

##### **Epidemiologie**

Das Ulcus molle tritt derzeit nur vereinzelt in Deutschland auf, insbesondere bei Ferntouristen, die sich in anderen Teilen der Welt, hauptsächlich in Südostasien, infiziert haben. Nicht zirkumzidierte Männer sind am Häufigsten betroffen. Bei Frauen verläuft die Infektion meist weniger schmerzhaft, jedoch nicht asymptomatisch.

##### **Klinik**

Nach einer Inkubationszeit von 1-5 (14) Tagen treten Papulopusteln einzeln oder in der Regel in Mehrzahl mit Übergang in unterschiedlich große, zum Teil konfluierende weiche schmerzhaft, eitrig belegte Ulzera auf. Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es 1-3 Wochen später zu einer regionären, schmerzhaften Lymphadenopathie vor allem inguinal, in der Regel einseitig. Fluktuation, perkutane Perforation und Fistulation komplizieren den Verlauf. Unbehandelt kommt es nach längerer Zeit zur Abheilung, oft unter Vernarbung im Bereich der Eintrittspforte.

Prädilektionsstellen beim Mann bilden Präputium und Sulcus coronarius sowie Penisschaft, bei der Frau Labia majora, hintere Kommissur und Perianalregion.

##### **Diagnose**

Das klinische Bild ist in vielen Fällen hinweisend, erlaubt aber keine eindeutige Diagnose. Bei mikroskopischer Untersuchung von Material aus einem Ulkus mit Hilfe der Gram-Färbung können gramnegative Stäbchen (rot tingiert) in fischzugartiger Anordnung imponieren. Spezifität wie Sensitivität der mikroskopischen Diagnostik werden heute aber als gering erachtet.

Nur der kulturelle Nachweis von *Haemophilus ducreyi* erlaubt eine Sicherung der Diagnose. Hierzu sind Spezialmedien erforderlich, die in vielen Fällen nicht sofort verfügbar sind. Dann empfiehlt sich der Einsatz eines Transportmediums, insbesondere eines Mediums auf Basis

von Thioglykolat und Hämin sowie L-Glutamin und Albumin. Zur weiteren Kultur, aber auch zur Primäransäuerung ist der Einsatz zweier unterschiedlicher Medien angezeigt. Es handelt sich dabei um Mueller-Hinton-Agar mit auf 75°C erhitztem sterilen Pferdeblut (5%ig), einem Wuchsstoffgemisch mit Faktor V und X (1%ig) und 3 mg/l Vancomycin (MHIC) sowie

Gonokokken-Agar mit 1% Rinderhämoglobin, 5% fetalem Kälberserum, 1% Wuchsstoffgemisch und ebenfalls 3 mg/l Vancomycin (GC-HgS). Inkubation in mikroaerophiler Atmosphäre (Brutschrank mit 5% CO<sub>2</sub> oder Kerzentopf) bei 35°C über 2-3 Tage erbringt im positiven Falle das Wachstum gut verschieblicher, unterschiedlich großer Kolonien von im Mittel 2 mm Durchmesser (Bild der Mischkultur). Die weitergehende Charakterisierung umfasst Gram-Präparat und Oxydase- sowie alkalische Phosphatase-Reaktionen (positiv); die Untersuchung auf Porphyrin verläuft demgegenüber negativ.

Mit Hilfe von Primern, die sich an Nucleotidsequenzen des 16Sr-RNA Gens von *Haemophilus ducreyi* orientieren, läßt sich eine Polymerasekettenreaktion durchführen. Sie gleicht in der Spezifität der Kultur, weist aber eine höhere Sensitivität auf, was besonders beachtlich erscheint, weil die Sensitivität der Kultur nur auf 65-80% beziffert wird.

Wegen der Möglichkeit einer Mischinfektion sind grundsätzlich auch Untersuchungen auf *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*, Herpes-simplex-Virus und grampositive Kokken erforderlich, im Falle einer Urethritis auch auf gramnegative Kokken.

Enzym-Immunoassays stehen zur Verfügung; dem kommt Bedeutung in Zusammenhang mit epidemiologischen Untersuchungen zu. Der serologische Nachweis mittels KBR ist erst nach drei Wochen positiv.

### **Resistenzverhalten von *Haemophilus ducreyi***

In den letzten Jahrzehnten ist *Haemophilus ducreyi* weithin unempfindlich geworden gegenüber häufig zur Behandlung des *Ulcus molle* eingesetzten antibakteriellen Chemotherapeutika, insbesondere Penicillin, Cotrimoxazol, in gewissem Umfang aber auch Erythromycin. Gute Wirksamkeit in vitro zeigen bislang Ceftriaxon, Azithromycin und Ciproflaxacin; bei letzterem wurde gelegentlich eine verminderte In-vitro-Aktivität beschrieben.

### **Therapie**

Die empfohlene Behandlung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. *Ulcus molle* – empfohlene Behandlung

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Azithromycin	1 g oral	einmalig
Ceftriaxon <sup>a</sup>	0,25 g i.m.	einmalig
Ciprofloaxazin	2x500 mg oral	3 Tage
Erythromycin	4x500 mg oral	7 Tage

<sup>a</sup> In den letzten Jahren ist Ceftriaxon möglicherweise weniger wirksam bei gleichzeitiger HIV-Infektion. Bei dieser Konstellation wird in besonderem Maße die mehrtägige Gabe von Erythromycin erwogen, ohne daß die Überlegenheit gesichert wäre.

### **Therapie in der Schwangerschaft**

Bei strenger Indikationsstellung kommen das Betalactam Ceftriaxon und die Makrolide Erythromycin und Azithromycin in Betracht.

### **Partnerbehandlung**

Eine Partneruntersuchung ist erforderlich, bei Vorliegen einer Erkrankung auch eine Behandlung.

## **B.4.7 Bakterielle Vaginose**

### **Synonyma**

Bezeichnung: Aminkolpitis.

### **Erreger**

Die Erreger sind mit dem Leitkeim *Gardnerella vaginalis* u.a. anaerobe Kokken, Bakteroidesarten, *Mykoplasma hominis* und *mobiluncus*. Es handelt sich um eine Dysbakteriose bzw. Dysbalance des vaginalen Ökosystems mit starker Reduktion der wasserstoffperoxydproduzierenden Lactobazillen.

Die genannten Erreger kommen auch bei der gesunden Frau in der Scheide vor, allerdings in wesentlich geringerer Anzahl.

### **Epidemiologie**

Die bakterielle Vaginose ist die häufigste Ursache von vaginalem Fluor. Es handelt sich nicht um eine sexuell übertragbare Infektion. Dies bedeutet, dass die Erkrankung auch ohne vorangegangenen Sexualkontakt bzw. auch bei monogam lebenden und bei lesbischen Frauen, ja sogar bei präpubertären Mädchen auch ohne Anamnese eines sexuellen Mißbrauchs auftreten kann.

Die bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft ist assoziiert mit einer Infektion des Chorioamnion, vorzeitigem Wehenbeginn und niedrigem Geburtsgewicht.

Das Risiko einer Endometritis post partum und post abortum ist bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose erhöht.

Nach Hysterektomie erhöht die Kontamination des Operationsfeldes durch die Erreger der BV das Risiko einer Scheidenstumpfinfektion.

In mehreren Studien ist eine signifikante Assoziation zwischen Vaginose und heterosexuell erworbener HIV-Infektion beschrieben.

### **Diagnostik**

Im typischen Fall klagt die Patientin über deutlich vermehrten fischig-übelriechenden vaginalen Ausfluss. Die Diagnose wird anhand der folgenden Kriterien gestellt:

- Meist reichlich homogener grau-weißer Ausfluss
- Schlüsselzellen (clue cells) im Nativ-, Methylenblau- oder Grampräparat
- Amingeruch, insbesondere nach Provokation mit 10% KOH (Auftropfen auf Objektträger oder Spekulum)
- pH-Wert an der Scheidenwand gemessen > 4,5.

Bei Vorliegen von Schlüsselzellen sowie mindestens zwei weiteren der genannten Charakteristika gilt die Diagnose als gestellt, der kulturelle Nachweis von *Gardnerella vaginalis* ist obsolet.

## Therapie

Die Rezidivrate beträgt bei **allen** Therapieformen bis zu 70 Prozent., Spontanheilungen gibt es in ca. 20 % der Fälle. Aus diesem Grund sollte die Indikation zur antimikrobiellen Therapie streng gestellt werden. Dies gilt insbesondere für die orale Therapie.

Die asymptomatische Gardnerella-vaginalis-Kolonisation stellt keine Behandlungsindikation dar.

Die antimikrobielle Behandlung zielt auf die Reduktion der Anaerobier. Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit sind Metronidazol und Clindamycin (beide sowohl lokal als Vaginalzäpfchen oder -cremes als auch oral. Die verschiedenen Therapieschemata unterscheiden sich nicht eindeutig in Wirksamkeit und Rezidivraten.

Eindeutige Therapieindikationen sind

- Frauen mit einer Vorgeschichte von Aborten insbesondere im zweiten Trimenon - wegen des erhöhten Risikos einer vorzeitigen Wehentätigkeit mit Spätaborten oder Frühgeburtlichkeit
- Frauen vor operativen Eingriffen im Genitaltrakt, um aufsteigende Infektionen (Salpingitis) oder Scheidenstumpfinfektionen zu vermeiden.

Therapie in der Schwangerschaft

Die regelmäßige Untersuchung des vaginalen pH ist Teil der Schwangerenvorsorge. Bei einem pH > 4.5 sollten Maßnahmen zur Ansäuerung des Scheidenmilieus unternommen werden (s.u.) Eine Reduzierung der Frühgeburtlichkeit durch vaginale Anwendung von Laktobazillenzubereitungen und/oder Ascorbinsäure bei entsprechender Indikation ist belegt. Im ersten Trimenon sollte Metronidazol nicht eingesetzt werden. Alternativ kann mit Clindamycin lokal und oral behandelt werden. Eine orale Therapie ist indiziert bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Aborten insbesondere im zweiten Trimenon - wegen des erhöhten Risikos einer vorzeitigen Wehentätigkeit mit Spätaborten oder Frühgeburtlichkeit.

**Tabelle 1.** Behandlung der bakteriellen Vaginose

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Metronidazol	2 x 500 mg oral	7 Tage
	oder 1 x 2 g oral	1 Tag
	oder 2 x 2 g oral	Tag 1 und 3
Clindamycin	3 x 300 mg oral	10 – 14 Tage
Metronidazol Suppositorien	500 mg vaginal	2- 7 Tage
Clindamycincreme 2% oder Metronidazolgel 0,75%	5 g intravaginal	7 Tage 5 Tage

### **Alternative Therapien**

Die asymptomatische Gardnerella vaginalis-Kolonisation stellt ansonsten keine Behandlungsindikation dar! Alternative Therapiemodalitäten zum Ansäuern des Scheidenmilieus und zur Restitution der Döderlein-Flora ,(Joghurt, Döderleinzubereitungen, Milchsäurepräparate, Ascorbinsäure, vaginale Apfelessigspülungen) können bei geruchsbelästigendem Fluor und zur Rezidivprophylaxe versucht werden. Ihr Stellenwert in der Rezidivprophylaxe ist noch unzureichend untersucht. Eine sorgfältige Beratung mit dem Ziel, begünstigende Faktoren (Scheidenspülungen, fehlerhafte Genitalhygiene, spezielle Sexualpraktiken) auszuschalten, ist wesentliche Voraussetzung für die Senkung der Rezidivrate.

### **Behandlung des Sexualpartners**

Es liegen keine Daten vor, die den Nutzen einer Mitbehandlung des Sexualpartners belegen.

## **B.5. Durch Pilze übertragene STD`s**

### **B.5.1 Candidose**

#### **Synonyma bzw. krankheitsbildbezogene Benennung**

Kandidiasis, Soor; *Candida-Vulvitis*, *Candida-Kolpitis*, *Candida Vulvovaginitis*, Penis-Kandidose, Balanoposthitis candidomycetica, Candida-Urethritis

#### **Erreger**

In über 80 % *Candida albicans*, sonst kommen *Candida (Torulopsis) glabrata* und andere *Candida species* als Verursacher in Frage.

#### **Epidemiologie**

Die vulvovaginale Candidose betrifft sehr viele Frauen im Laufe des Lebens ein- oder mehrmals. Eine einmalige Episode wird bei etwa 75% aller Frauen angenommen, zwei oder mehr sollen bei 40-50% zu verzeichnen sein. Bei weniger als 5% der Frauen ist mit einer rezidivierenden *Candida-Vulvovaginitis* zu rechnen.

Bei ca. 20 % asymptomatischer gesunder Frauen im gebärfähigen Alter kann *Candida* vom weiblichen Genitaltrakt isoliert werden.

#### **Klinik**

Nach einer Inkubationszeit von oft nur einigen Tagen treten Juckreiz, Brennen oder gar Schmerzen innerhalb der Scheide, nicht selten aber auch im äußeren Genitalbereich auf. Erytheme mit weißlichen Schuppenkrusten, die sich mit dem Holzmundspatel abwischen lassen, unter Umständen Ödeme an den Labien, Erosionen und insbesondere im Randbereich Papulopusteln; Leitsymptome bei der Frau sind der Juckreiz und ein weißlicher Fluor, beide Symptome sind aber nicht spezifisch für das Krankheitsbild. Beim Mann sind insbesondere Glans und Präputium – speziell auch der Sulcus coronarius – betroffen; bei starker Ausprägung der Erscheinungen kann eine Begleiturethritis mit Ausfluss auftreten.

#### **Diagnose**

Vaginaler Fluor kann als Nativsekret – insbesondere nach Beigabe eines Tropfens KOH- auf *Candida Spezies* untersucht werden. Im positiven Falle finden sich in ca. 50 % der Fälle bei 10 bis 40facher Objektvergrößerung rundlich-ovale Elemente von einigen Mikrometern Durchmesser bzw. fädige Elemente, die die Kugel- oder Hefen- bzw. die Pseudomycelform des Erregers repräsentieren. Die definitive Diagnose stützt sich auf die Anzüchtung des Erregers auf einem Optimalmedium, Sabouraud- oder Kimmig-Agar.

## **Resistenzverhalten**

Eine Resistenzentwicklung gegenüber Polyenantimykotika ist bislang nicht beschrieben worden, wohl aber ist heute mit Isolaten zu rechnen, die gegen die therapeutisch eingesetzten Azolantimykotika wenig empfindlich oder resistent sind. Insbesondere bei *Candida glabrata* muss mit vermindertem Ansprechen auf Azole gerechnet werden.

Im Rahmen einer optimalen Diagnostik ist bei schweren klinischen Verläufen die Erregeridentifikation und anschließende Charakterisierung der In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber relevanten Antimykotika sinnvoll. In der Praxis wird hierzu insbesondere der photometergestützte Mikrodilutionstest eingesetzt.

## **Therapie**

Die Behandlung ist im Regelfall zunächst topisch durchzuführen. Dabei müssen alle befallene Haut- und Schleimhautareale erfasst werden. Je nach Lokalisation und klinischen Veränderungen ist die Arzneiform festzulegen. In vielen Fällen gilt es, gleichzeitig mehrere Formen einzusetzen. Für die Behandlung der Schleimhäute kommen Azole und Polyene in Betracht, für die Behandlung der Haut zusätzlich auch Hydroxypryridone und Allylamine. In großem Umfang wird Clotrimazol eingesetzt. In der Scheide wird der Wirkstoff insbesondere dann gut freigesetzt, wenn Milchsäure beigefügt ist. Als Form empfehlen sich Vaginaltabletten und Vaginalcreme. Die Haut im Genitoanalbereich der Umgebung ist ggf. mit Creme oder Paste, evtl. auch Puder zu behandeln. Treten *Candida*-Infektionen rezidivierend auf, müssen begünstigende Faktoren ausgeschlossen werden. Dazu gehören der Ausschluß eines okkulten Diabetes mellitus und eine HIV-Diagnostik. Eine Schwangerschaft ebenso wie Antibiotikatherapien, systemische Therapien mit Corticosteroiden oder mit Immunsuppressiva begünstigen das Angehen einer *Candida*-Infektion. Die oralen Ovulationshemmer sind heute von ihrem Östrogenanteil so niedrig dosiert, daß sie praktisch keine Relevanz als begünstigender Faktor besitzen. Vermieden werden sollten ferner Irritationen der Genitalregion mit allergisierenden und reizenden Substanzen und Kleidungsstücken. Eine zusätzliche Behandlung der Scheide z.B. durch Scheidenspülungen, ist grundsätzlich zu unterlassen.

Bei Nichtansprechen auf eine lokale Therapie kommen systemische Antimykotika in Betracht. Eine Einmalbehandlung ist möglich. Hierzu wird 1 Kapsel mit 150 mg Fluconazol peroral verabfolgt. Alternativ kommt die Gabe von 2 x 1 Tablette Ketoconazol á 200 mg über 5 Tage in Betracht. Im Rahmen eines Heilversuchs eignet sich dieses Schema bei Anwendung während der Menstruation zur Prophylaxe bei chronisch rezidivierender *Candida*-Vulvovaginitis. Manchmal muß bei chronisch-rezidivierender Vulvovaginitis über Monate behandelt werden z.B. mit 200 mg Fluconazol 1x wöchentlich. In der Schwangerschaft sollten systemische Therapien nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Vor einer oralen Therapie sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei rezidivierender *Candida*-Vulvovaginitis empfehlen einige Experten, den Stuhl auf *Candida* zu untersuchen. Im positiven Falle kommt der Versuch der Darmsanierung in Betracht, durch perorale Zufuhr von Antimykotika (Polyenen).

## **Behandlung des Sexualpartners**

Symptomatische Partner sollten untersucht und ggf. behandelt werden. Es gibt bisher keine Belege dafür, daß die genitale Candida-Infektion eine sexuell übertragbare Erkrankung ist. Auf Geschlechtsverkehr muß bei einer unkomplizierten Candida-Kolpitis nicht verzichtet werden.

## **B.6. Durch Protozoen übertragene STD`s**

### **B.6.1 Trichomoniasis**

#### **Erreger**

Eine auf den Urogenitaltrakt beschränkte Infektion mit dem Protozoon (Flagellaten) *Trichomonas vaginalis*. Ein 15-30 µ großer Flagellat von ovaler bis birnenförmiger Figur mit 4 langen Geißeln und einer solitären „undulierenden“ Membran. Der menschliche Organismus beherbergt noch 2 weitere Species: *Trichomonas tenax* (buccalis) und *Trichomonas hominis* (faecalis); diese sind apathogen und führen nicht zur Infektion des Urogenitaltrakts.

#### **Epidemiologie**

Die Epidemiologie entspricht der anderer STD, mit hohen Prävalenzraten im Alter der höchsten sexuellen Aktivität und bei hoher Promiskuität. In Westeuropa und den USA ist die Trichomoniasis inzwischen selten, wahrscheinlich durch die häufige Behandlung der bakteriellen Vaginose mit Metronidazol. Sie wird häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert; und ist häufig mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen assoziiert. In mehreren Studien wird auf eine Assoziation von unbehandelter Trichomoniasis und erhöhten HIV-Serokonversionsraten hingewiesen.

Die Infektion erfolgt fast ausschließlich über Geschlechtsverkehr, doch ist grundsätzlich auch eine Übertragung über Badewasser oder unbelebte Gegenstände (Badeschwämme etc.) möglich.

Im Rahmen der bundesweiten STD-Sentinel-Erfassung wurden innerhalb eines Jahres 56 Fälle von *Trichomonas* erfasst, fast ausnahmslos bei Frauen. Das Durchschnittsalter ist 26 Jahre.

#### **Klinik**

Trichomoniasis ist eine meist oligosymptomatische chronische Infektion. Die Inkubationszeit beträgt zwischen 4 Tagen und 4 Wochen. Die Infektion erfolgt fast ausschließlich über Geschlechtsverkehr, doch ist grundsätzlich auch eine Übertragung über Badewasser oder unbelebte Gegenstände (Badeschwämme etc.) möglich.

Bei der Frau manifestiert sich die Trichomoniasis als eine meist milde hämorrhagische Vaginitis (*Kolpitis macularis*) mit flohstichartigen Einblutungen der Vaginalhaut und mit charakteristischem dünnem, gelblich-grünlichem, schaumigen und süßlich-übelriechendem Fluor mit pH-Wert-Verschiebung in den neutralen Bereich. Ein zusätzlicher Befall der Harnwege (Urethritis und Zystitis), der Skeneschen Drüsen und Vulvairritationen sind möglich. Die Trichomoniasis ist beim Mann meist asymptomatisch; gelegentlich manifestiert sie sich als milde unspezifische Urethritis.

## Diagnose

Dunkelfeld- bzw. Phasenkontrastuntersuchung des Vaginal- bzw. Urethrasekrets unter Zugabe von physiologischer NaCl-Lösung oder des Harnsediments nach Zentrifugation hat eine Sensibilität von 50 bis 70% und ist für die Routinediagnostik bei Frauen ausreichend. Zuverlässiger ist der Nachweis mittels Kulturen (z. B. in flüssigen Medien nach Feinberg oder Diamond) und der anschließende Nachweis aus dem Kulturmedium. Neuerdings sind auch schnelle und verlässliche Antigenteste (EIA, Latexagglutination) verfügbar.

## Therapie

Empfohlene und alternative Behandlung s. Tabelle 1.

**Tabelle 1.** Behandlung der Trichomoniasis

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Empfohlene Behandlung		
Metronidazol	2g oral	einmalig
oder		
Tinidazol	2g oral	einmalig
Alternative Behandlung (bei Therapieversagen):		
Metronidazol	2x500mg oral	7 Tage
oder		
Metronidazol	1x2g oral	3-5 Tage
Gravidität <sup>a</sup>		
Clotrimazol	100mg intravaginal	7 Tage
oder		
Metronidazol	500mg intravaginal	10 Tage
Kinder		
Metronidazol	3x5mg/kg/KG oral	5 Tage

<sup>a</sup> Im ersten Trimenon der Gravidität und während der Stillzeit ist Metronidazol kontraindiziert.

## Behandlung des Sexualpartners

SexualpartnerInnen sollen gleichzeitig, auch bei Symptombefreiheit, wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer latenten Infektion behandelt werden.

Metronidazol ist ein zwar wenig toxisches Medikament, hat jedoch antabusähnliche Wirkung. Deshalb sollte auf Alkoholgenuss während der Therapie und bis 48 h danach verzichtet werden.

## **B.7. Sexuell übertragene Epizoonosen**

### **B.7.1 Phthiriasus pubis**

#### **Erreger**

Die Filzlaus (*Phthirus pubis*) wird max. 2mm lang und hat eine schildförmige, rundliche Form sowie drei Beinpaare, wobei die hinteren in ausgeprägten Krallen enden mit denen sie sich an Haaren festhält. Sie bewegt sich kaum und vermehrt sich langsam. Die Eier der Läuse werden als Nissen von den Weibchen an die Haare geklebt. Aus ihnen schlüpfen nach 7 Tagen die Larven, nach zwei weiteren Metamorphosen die erwachsenen Tiere.

#### **Epidemiologie**

Wegen der fehlenden Meldepflicht existieren keine validen Zahlen.

#### **Übertragung**

Die Übertragung von einem Menschen auf den anderen erfolgt durch direkten engen körperlichen Kontakt besonders Geschlechtsverkehr häufig aber auch über Wäsche und Handtücher.

#### **Klinik**

Als blutsaugendes Insekt bevorzugt die Filzlaus nicht zu dichte Behaarung und apokrine Schweißdrüsen, das heißt den Schamhaarbereich, die Axillar- und Genitoanalregion, bei Männern mit starker Körperbehaarung auch Brust und Bauch. Die hautfarbenen nur nach Blutmahlzeit rötlich-bräunlichen Läuse selbst sind an den basalen Abschnitten der Haare, die Nissen (Eiablagen), meist an den Haarspitzen nachweisbar. Der Pruritus in den befallenden Bereichen ist mäßig vorwiegend nachts. Bei der Inspektion sieht man Kratzeffekte sowie frische und ältere Hämatome (*Maculae coeruleae*, *tâches bleuâtres*).

#### **Diagnostik**

Läuse und Nissen sind oft bei Inspektion mit bloßem Auge zu sehen, besser mit der Lupe oder dem Dermatoskop, ggf. nach mechanischem Auspressen. In Zweifelsfällen hilft die mikroskopische Lupenvergrößerung. Das Auftreten von Filzläusen ist ein Marker für andere STD. Eine entsprechende Diagnostik sollte erfolgen.

## Therapie

### Phthiriasis pubis – Empfohlene Behandlung

---

0,5% Permethrinlösung 30 min einwirken lassen und dann gründlich ausspülen

*oder*

Lindan-1%-Shampoo, 4 min einwirken lassen und dann gründlich ausspülen (z. B. Quellada H Hexachlorocyclohexanshampoo®)

*oder*

Pyrethrine – Piperonylbutoxid – haltige Externa 10-30 min einwirken lassen und dann gründlich ausspülen (z. B. Lösung: Goldgeist forte®; Jacutin® N Spray)

---

In der Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingsperiode können permethrinhaltige Externa angewendet werden, allerdings liegen ausreichende Erfahrungen noch nicht vor.

## **B.7.2 Scabies**

### **Erreger**

Die Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) gehören zur Familie der Spinnentiere und verfügen über 4 Beinpaare und Trachea-atmung. Nur die 0,3-0,55 mm große weibliche Milbe bohrt sich Gänge parallel zur Hautoberfläche in das Stratum corneum, da sie auf Sauerstoffatmung angewiesen ist.. Sie legt dort Eier, aus denen nach 3-5 Tagen die Larven schlüpfen, die sich in knapp 3 Wochen zu geschlechtsreifen Milben umwandeln. Die Weibchen werden auf der Hautoberfläche von den Männchen befruchtet. Die Ausscheidungen wie Kot (Skybala) oder Eier der Milbe verursachen den heftigen Juckreiz besonders nachts. Nach Resorption verschiedener Skabiesantigene entsteht im Rahmen einer Immunreaktion ein ekzemartigen Bild.

### **Epidemiologie**

Die Skabies ist weltweit verbreitet und häufig. Ihre Prävalenz schwankt entsprechend den sozioökonomischen Verhältnissen. Gerade Menschen die in verdichteten Wohneinheiten (Altenheime, Behindertenwohnstätten, Asylunterkünfte) verbunden mit einer schlechten Hygiene sind besonders häufig betroffen. Wegen der fehlenden Meldepflicht existieren keine validen Zahlen.

### **Übertragung**

Die Übertragung erfolgt bei engem körperlichem Kontakt von Mensch zu Mensch; selten sind indirekte Übertragungen (gemeinsam benutzte Bettwäsche) möglich. Kontakte mit Tieren spielen keine Rolle, da *Sarcoptes scabiei* nur den Menschen als Wirt befällt. Die Inkubationszeit beträgt rund 4 Wochen. Außerhalb des Wirts kann die Milbe nur wenige Tage überleben.

### **Klinik**

Der starke Pruritus besonders nachts ist anamnestisch richtungsweisend. Charakteristische Lokalisationen der Milbengänge sind: Interdigitalräume, Handgelenke, Penis und große Labien, Perimamillär- und Periumbilikalregion. Der Kopf bleibt meistens verschont. Am Ende der 2-4 mm langen Milbengänge sind die weiblichen Milben im sog. Milbenhügel zu finden. Das ganze Integument kann ein generalisiertes stark juckendes Ekzem aufweisen. Bei hohem Hygienestandard wird eine „gepflegte“ Skabies beobachtet, die als Pruritus sine materia missdeutet wird, da kaum klinisch sichtbare Veränderungen den Milbennachweis erschweren. Bei Immundefizienz vermehren sich die Milben explosionsartig und großflächige Erytheme mit aufgelagerten Schuppen – oder Schuppenkrusten beherrschen das klinische Bild (Scabies norvegica, Borkenkrätze). Komplikationen bestehen neben Schlafstörungen vor allem in Impetiginisierung, Lymphangitis und Abzedierung durch staphylogene Superinfektion sowie in einem postscabiösen Ekzem und einem Epizoonosenwahn.

## Diagnostik

Das klinische Bild (abendlicher Juckreiz, Lokalisation der Milbengänge) ist typisch. Beweisend ist der Nachweis der Milbe oder der „Skybala“ (Ausscheidungen der Milbe in den Gängen). Mit dem Dermatoskop kann die Milbe am Ende der ca. 2-4 mm langen Milbengänge erkannt werden. Durch vorsichtiges Eröffnen mit einer Kanüle oder Lanzette, mit Hilfe von Tesafilmabrissen oder durch vorsichtige Curretage kann man Milben bzw. Skybala auf einem Objektträger bei Lupenvergrößerung gut erkennen.

## Therapie

### Scabies – Empfohlene Behandlung

---

Permethrincreme – 5% bei Erwachsenen und 2,5% bei Kindern – am besten abends auftragen und am nächsten Morgen abbaden

oder

Allethrin/Piperonylbutoxid am besten abends auftragen und 12 h einwirken lassen, danach gründlich abwaschen (z. B. Spregal)

oder

Hexachlorcyclohexan an 3 aufeinanderfolgenden Abenden auftragen und jeweils am nächsten Morgen abwaschen (z. B. Jacutin-Emulsion).

---

Rezepturbeispiel für Permethrincreme 5%:

- Rp.: Permethrin 25% Rk InfectoPharm 20,0 Ungt. emulsific.aquos. ad 100,0
- M.f. Ungt.

Für Kinder ist eine 2,5%ige Permethrincreme zu verwenden.

In der Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingsperiode kann Permethrin angewendet werden, allerdings liegen ausreichende Erfahrungen noch nicht vor.

### Scabies – Alternative Behandlung

Benzoylbenzoat an 3 aufeinanderfolgenden Tagen auftragen und am 4. Tag gründlich abwaschen (z. B. Antiscabiosum 25% für Erwachsene und Antiscabiosum 10% für Kinder)

oder

orale Einzeitbehandlung mit Ivermectin in einer Dosis von 200 µg/kg Körpergewicht. Ivermectin ist in der Indikation „Scabies“ beim Menschen noch nicht zugelassen und deshalb nur im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches anzuwenden. Ausreichende Studienergebnisse über Wirkungen und Nebenwirkungen liegen noch nicht vor.

### Weitere Therapiemaßnahmen

Wäsche und andere Textilien sollten heiß gewaschen werden bzw. gereinigt oder in Anbetracht der, bei fehlendem Körperkontakt nur 3-tägigen Überlebenszeit der Milben, 3 Tage nicht getragen und in einem verschlossenen Plastiksack aufbewahrt werden.

Auch Scabies kann ein Hinweis auf die Infektion mit anderen STD sein.

## **B.8. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich als Leiter der medizinisch wissenschaftlichen Expertengruppe herzlich bei Frau Brigitte Menze und Frau Christa Bietau vom Gesundheitsamt Essen für die hervorragende Zusammenarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt den Expertinnen und Experten, die in weniger als sechs Monaten eine Überarbeitung der Leitlinien aus dem Jahre 2001 bewerkstelligt haben. Die engagierten Diskussionen und die intensive Zusammenarbeit waren für mich außerordentlich fruchtbar.

Den Schreibkräften unserer Klinik Frau Rosemarie Stockhorst und Frau Klaudia Mikus möchte ich für das geduldige Schreiben der verschiedenen Protokolle danken.

Für die Unterstützung dieser ersten Projektphase möchte ich Herrn Dr. Zieger vom Ministerium für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit sowie Frau Druschke vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW danken.