

Syphilis & Co

Alexandra Geusau

Univ. Klinik für Dermatologie, Wien

Was sind sexuell übertragbare Infektionen (*sexually transmitted infections – STI*)

- **Infektionskrankheiten** deren Übertragung bevorzugt, aber nicht ausschließlich, im Rahmen des Geschlechtsverkehrs passiert
 - Oral Needle - sharing
 - Vaginal / Penis Blutkontakt
 - Anal / Rektum vertikal
 - Haut- zu-Haut Kontakt
 - bzw Schleimhautkontakt
- **Primärmanifestation** meist **anogenital**
- **keine schützende Immunität** (Ausnahme Hepatitis B)

Was ist der Unterschied zwischen **sexuell übertragbaren Infektionen** und (,klassischen‘) Geschlechtskrankheiten ?

Als Geschlechtskrankheiten werden in Österreich **vier**, durch das **Geschlechtskrankheitengesetz** geregelte, **sexuell übertragene, Krankheiten bezeichnet**

Gonorrhoe

Syphilis

Ulcus molle

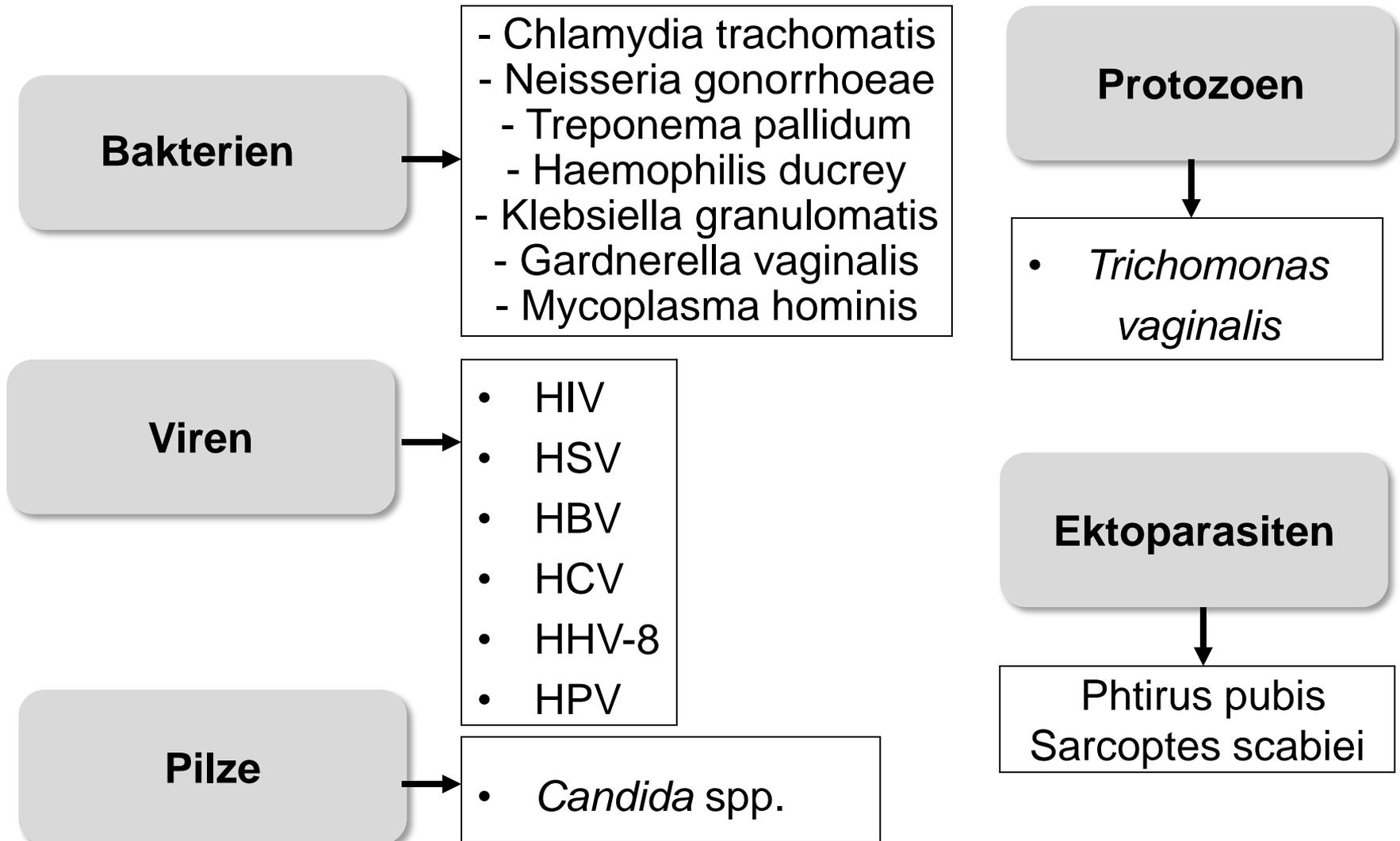
,Granuloma venereum‘

Gesetz vom 22. August 1945 über die Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Geschlechtskrankheiten

StGBI.Nr. 152/1945, zuletzt geändert durch BGBl.Nr. 345/1993

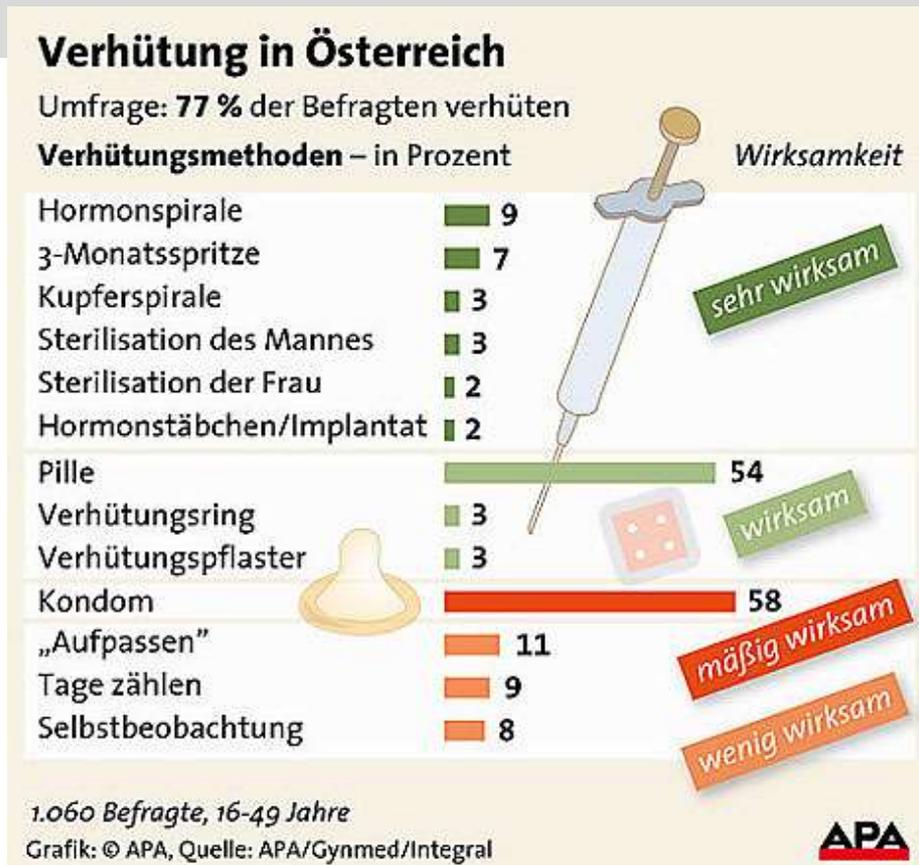
> 30 verschiedene Erreger

Sexually transmitted infections (STI)



sexually transmitted infections – STI

- ‚Verhütung‘ ist zu wenig
- ‚geschützter‘ Geschlechtsverkehr



100% Effizienz

Noch zuverlässiger als Kondom: Durex stellt neues Verhütungsmittel für Männer vor Kontrazeptive Revolution

„Im Gegensatz zum Kondom oder anderen beliebten Verhütungsmethoden wie *Coitus interruptus* setzen wir beim Sockdom auf den *Coitus impossibilitus*, welcher bereits die Anbahnung jeglichen Kontakts mit potentiellen Sexualpartnern von vornherein ausschließt“, erklärt Arnold Vielwetzter, Leiter der Testabteilung bei Durex.

„Key facts 1“

...

1 Million sexually transmitted infections (STIs) werden weltweit täglich erworben

Jedes Jahr finden ca. 357 Millionen neue Infektionen mit einer dieser STI statt: Chlamydien, Gonorrhoe, Syphilis und Trichomonaden

Mehr als 500 Millionen haben Herpes genitalis

Mehr als 290 Millionen Frauen sind mit HPV infiziert

„Key facts 2“

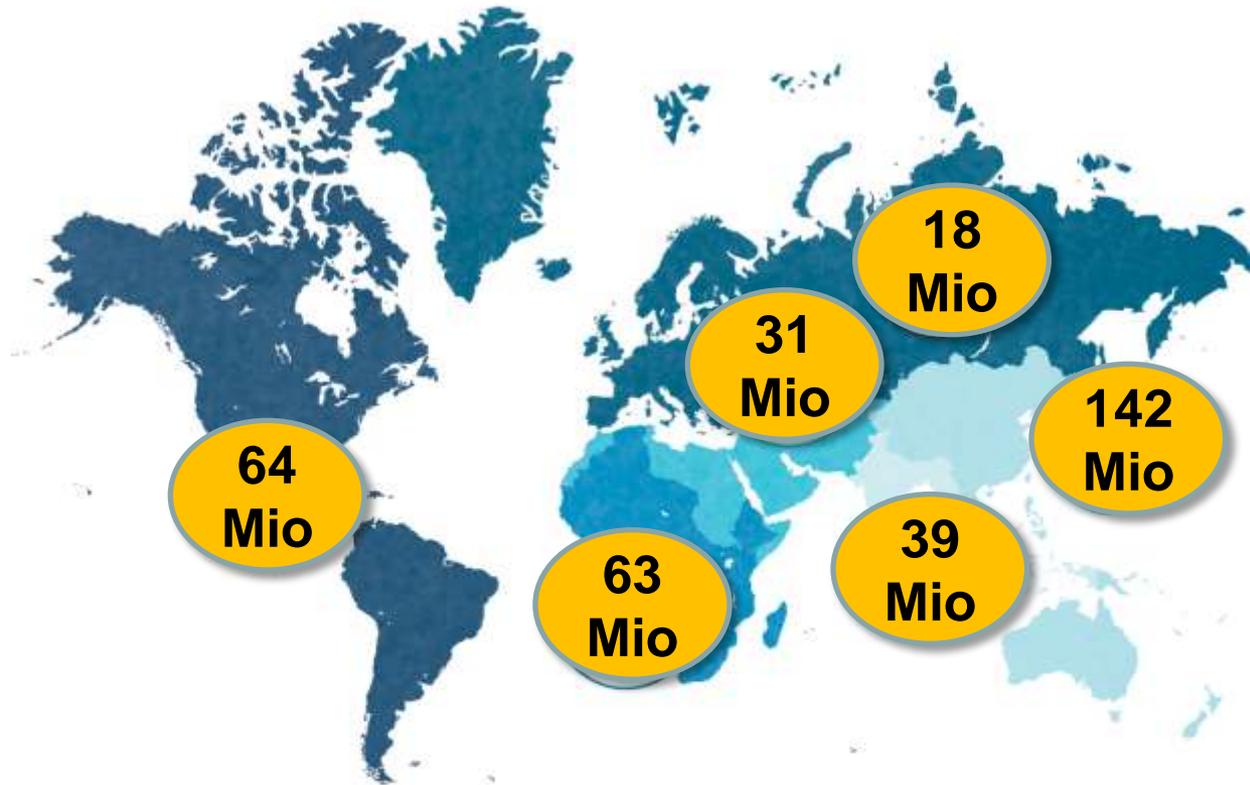
> 900 000 mit Syphilis infizierte Schwangere, dadurch bei ca. 350 000 negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft inkl. Totgeburt

STI können schwere gesundheitliche Folgen haben (Infertilität; Mutter-zu-Kind Transmission)

Genitaler Herpes und Syphilis können das Risiko einer HIV-Übertragung erhöhen

AB-Resistenzen ein Problem (Gonorrhoe)

WHO estimates: 357 million new cases of curable sexually transmitted infections in 2012 chlamydia, gonorrhoea, syphilis, trichomoniasis



- WHO Region of the Americas
- WHO African Region
- WHO Eastern Mediterranean Region
- WHO European Region
- WHO South-East Asia Region
- WHO Western Pacific Region

Newman LM et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012, PLoSOne 2015

Klinische Symptomatik der STI

genitales
Ulkus

genitaler
Fluor

- Anamnese
 - sexuelles Risiko ?
- Klinische Untersuchung

Ätiologie genitaler Ulzera

Infektiös

- **Syphilis** (*T. pallidum*)
- **Herpes simplex genitalis** (HSV 1+2)
- **Ulcus molle** (*Haemophilus ducreyi*)
- **Lymphogranuloma venereum** (*C. trach L1-L3*)
- **Granuloma inguinale** (*Klebsiella granulomatis*)
 - bakteriell (nicht STI)

neoplastisch

- exulzeriertes Karzinom / Präkanzerosen

sekundär

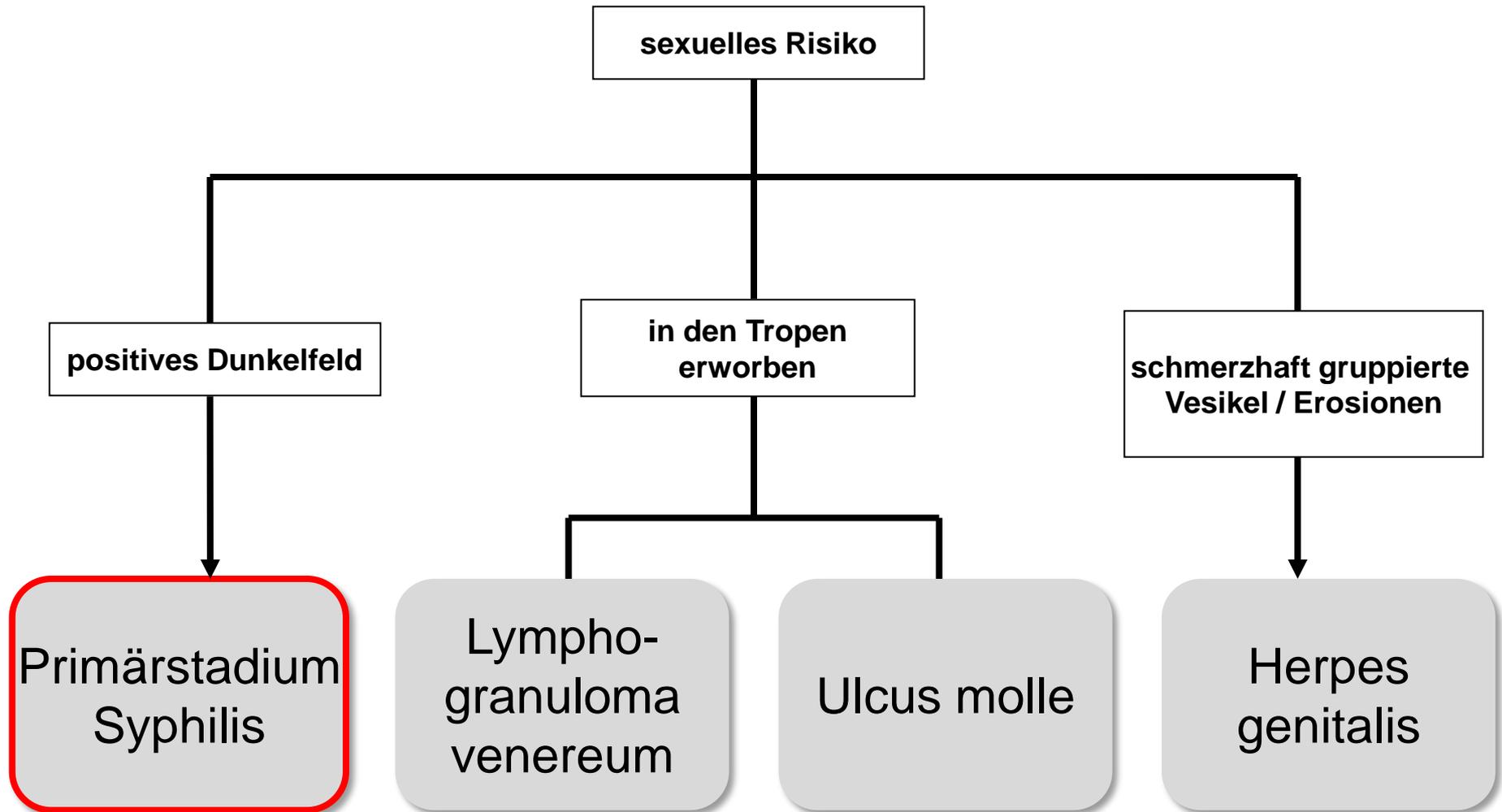
- nach Infestation
- *traumatisch*

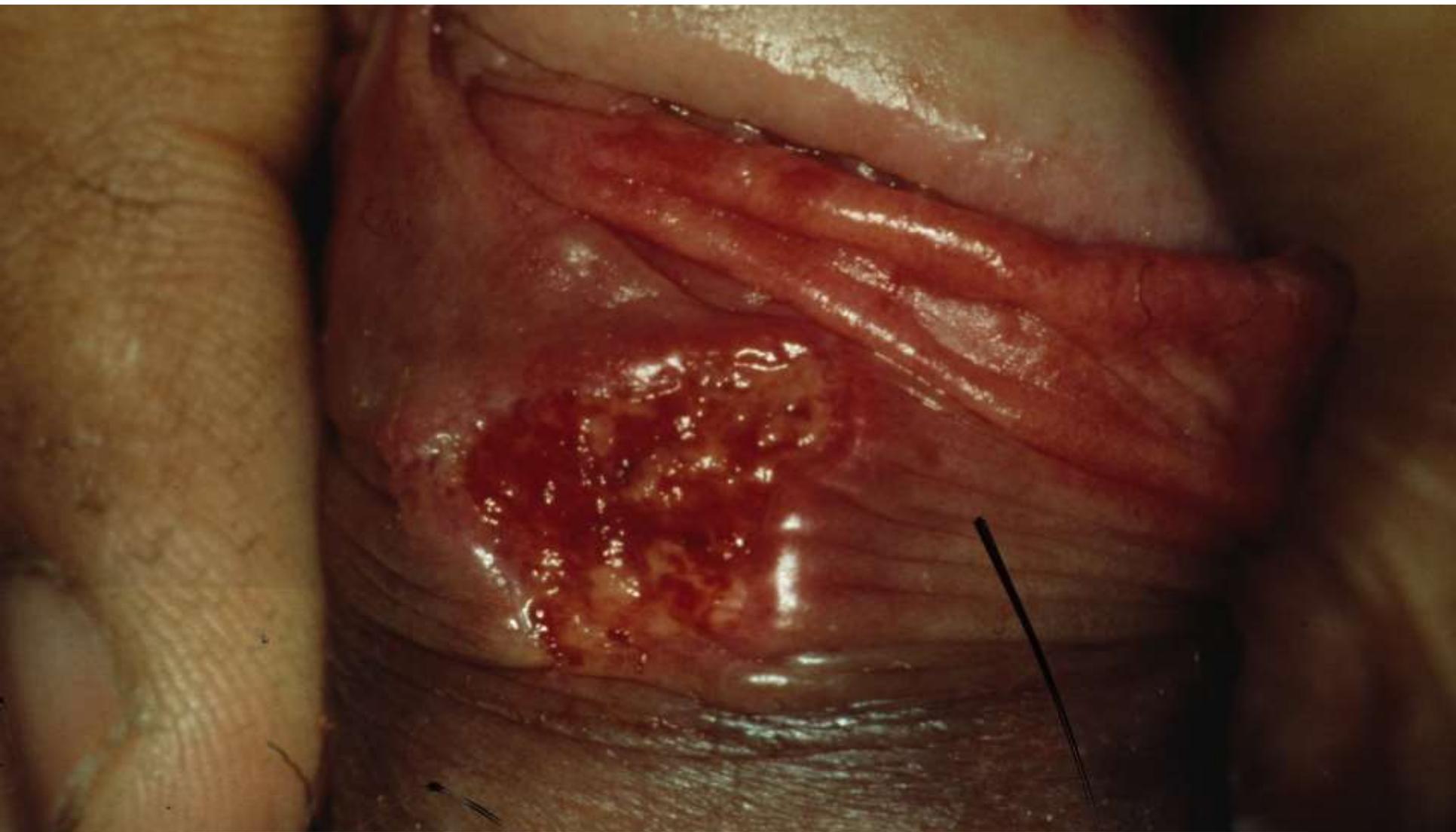
andere

- Morbus Behcet
- Erythema exsudativum multiforme
- Erosiver Lichen ruber planus
- Fixes Arzneimittelexanthem
- Bullöse Dermatosen

Infektiöse genitale Ulzera

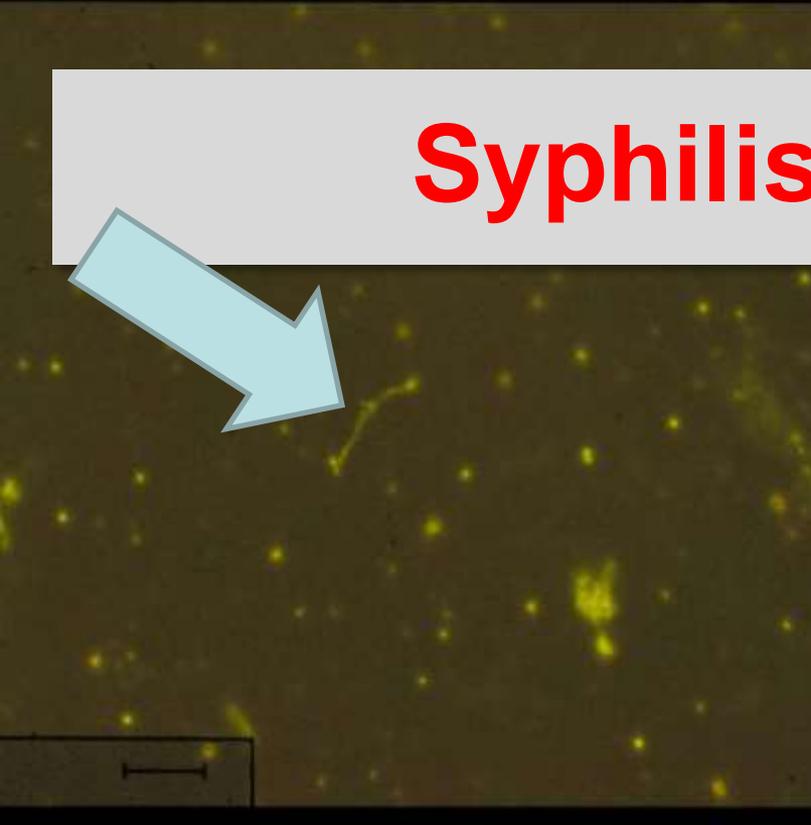
Akut / subakut (< 10 Wochen)





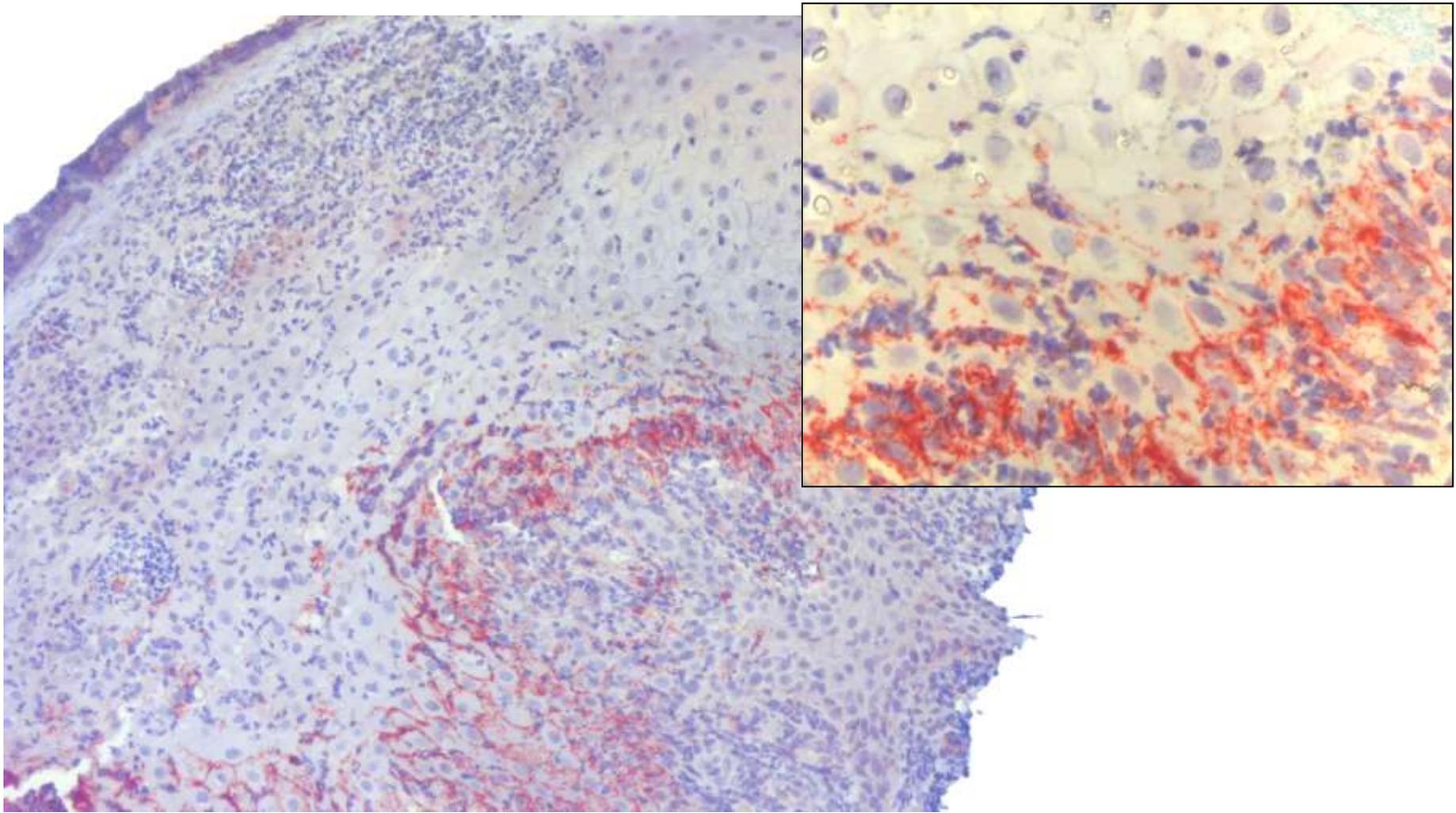
solitäres Ulkus, scharf begrenzt, induriert,
schmerzlos, seit einer Woche bestehend

Syphilis - Primäraffekt



Dunkelfeldmikroskopie:
Nachweis von Spirochäten
mittels Dunkelfeldmikroskopie
aus dem Ulkus im sog.
Reizsekret

- in 20% der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt
- Syphilis Serologie eventuell noch negativ
- regionale Lymphknotenschwellung bei 70-80%
der Patienten
- Heilung narbenlos ohne Therapie



Immunohistochemie Biopsie Primäraffekt

direkter Erregernachweis: *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*



Ulcus durum (multipel)



Ulcus durum



Ulcus durum perianal



Ulcer durum am Nabel



Ulcus durum in Abheilung



Primäraffekt

Extragenitaler Schanker

5-12%

(2/3 im oder um den Mund)

Lautenschlager JDDG 2006



Stadien der Syphilis

Frühsyphilis

- Primär
- sekundär
- Frühlatenz



Tritt ca. 1-6
Monate nach der
Infektion auf
,systemische
Erkrankung'

Infektion <1 Jahr zurückliegend
(Definition der CDC)

Spätsyphilis

- Spätlatenz
- Tertiärstadium
 - >> Neurosyphilis (6,5%)
 - >> Kardiovaskuläre Syphilis (10%)
 - >> Späte ‚benigne‘ Gummen (15%)

Infektion >1 Jahr zurückliegend
(Definition der CDC)

‚Infektiös‘

Infektiosität nimmt mit der
Dauer der Infektion ab
Spontanheilung 30%
Persist. latente Infektion 30%

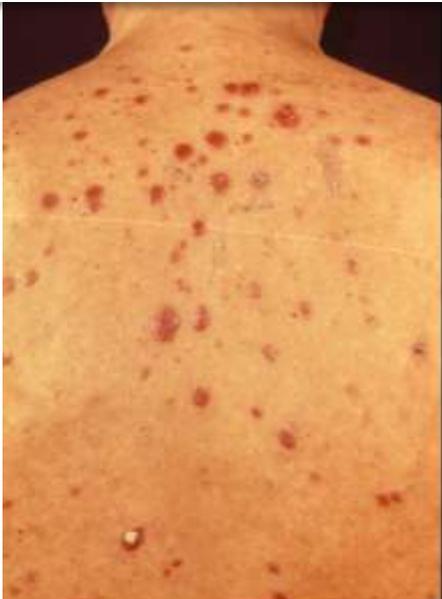
**Wenn unbehandelt-
30% erleben
Tertiärsyphilis**

Th: Penicillin bisher keine Resistenzen

Sekundärstadium der Syphilis I

- ‚Erstlingsexanthem‘ am Stamm und den Extremitäten
- *Condylomata lata*
- Hyperkeratotische Papeln / Plaques palmoplantar

Alle Läsionen hochkontagiös!



Sekundärstadium der Syphilis II

- Plaques mucqueuses
- Effluvium
- Angina specifica

Alle Läsionen hochkontagiös!



- Anämie / Leukozytose /
rel. Lymphopenie
- Glomerulonephritis
- Hepatitis / Splenomegalie
- Epigastrischer Schmerz
- Magen-Ulkus
- neurologische Komplikationen
(Hirnnerven)
- Symptome an Skelett / Muskeln

.....



IMAGES IN CARDIOLOGY

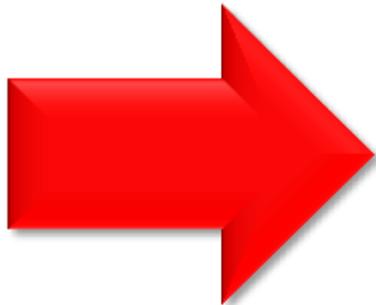
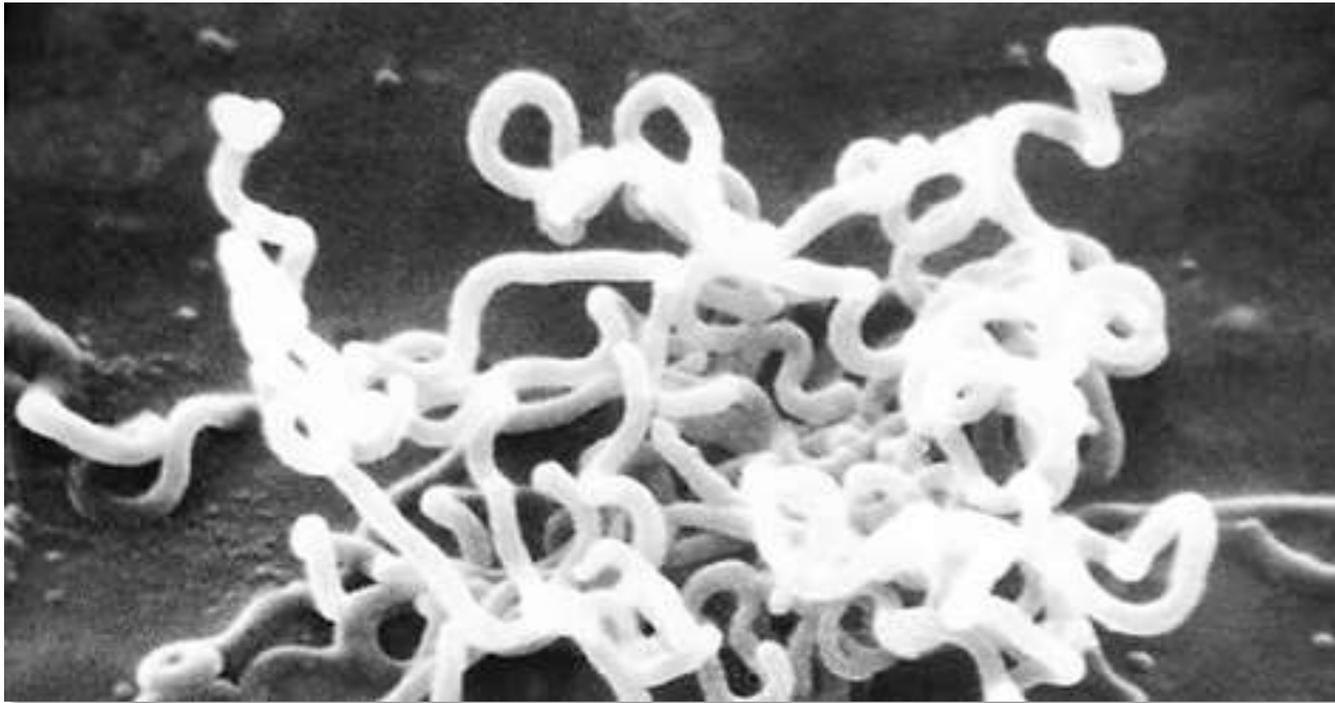
“He Who Knows Syphilis Knows Medicine”

The Return of an Old Devil

Rajiv Ananthakrishna, DM, Nagaraja Moorthy, DM, Dattatreya P. V. Rao, DM,
Sridhar L. Sastry, DM, Prabhavathi Bhat, DM, Manjunath C. Nanjappa, DM

Bangalore, India

Syphilis – aktuelle Epidemiologie



Weiterhin ungebremster Anstieg der Neuinfektionen bei Männern!



SURVEILLANCE REPORT

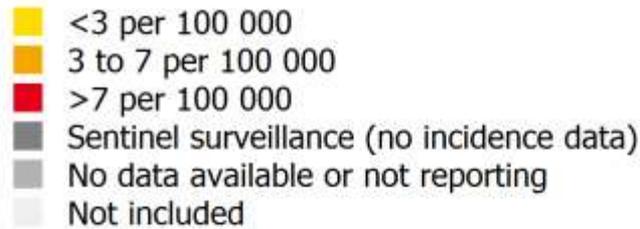
Annual Epidemiological Report for 2016

Syphilis

Table 1. Distribution of confirmed cases of syphilis, EU/EEA, 2012–2016

Country	2012		2013		2014		2015		National coverage	Reported cases	2016		
	Confirmed cases		Confirmed cases		Confirmed cases		Confirmed cases				Confirmed cases		
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate			Number	Rate	ASR
Austria	78	-	538	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgium	658	-	867	-	872	-	892	-	N	1531	1531	-	-
Bulgaria	30	-	354	4.9	460	6.3	465	6.5	Y	367	367	5.1	-
Croatia	28	-	80	1.9	51	1.2	25	0.6	Y	29	27	0.6	0.7
Cyprus	6	-	12	1.4	18	2.1	31	3.7	Y	16	16	1.9	1.8
Czech Republic	3	-	402	3.8	408	3.9	554	5.3	Y	538	538	5.1	5.1
Denmark	-	-	317	5.7	361	6.4	777	13.7	Y	365	365	6.4	6.9
Estonia	5	3.0	39	3.0	35	2.7	25	1.9	Y	25	25	1.9	2.0
Finland	201	3.7	153	2.8	196	3.6	243	4.4	Y	230	211	3.8	4.1

Distribution of confirmed syphilis cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2016



Europäische CDC vom Juli 2018

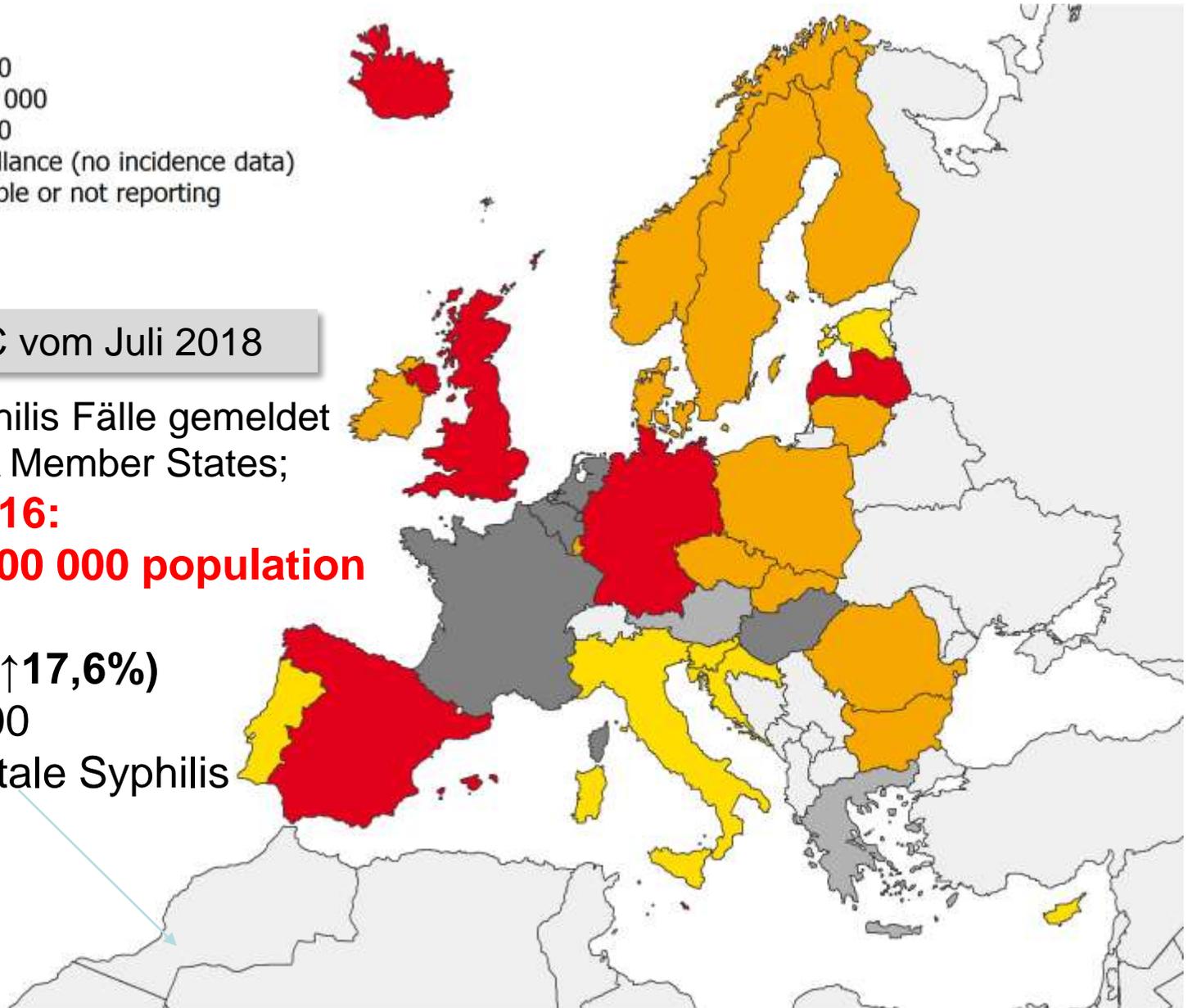
2016: 29 365 Syphilis Fälle gemeldet in den 28 EU/EEA Member States;

Inzidenzrate 2016:
6.1 cases per 100 000 population

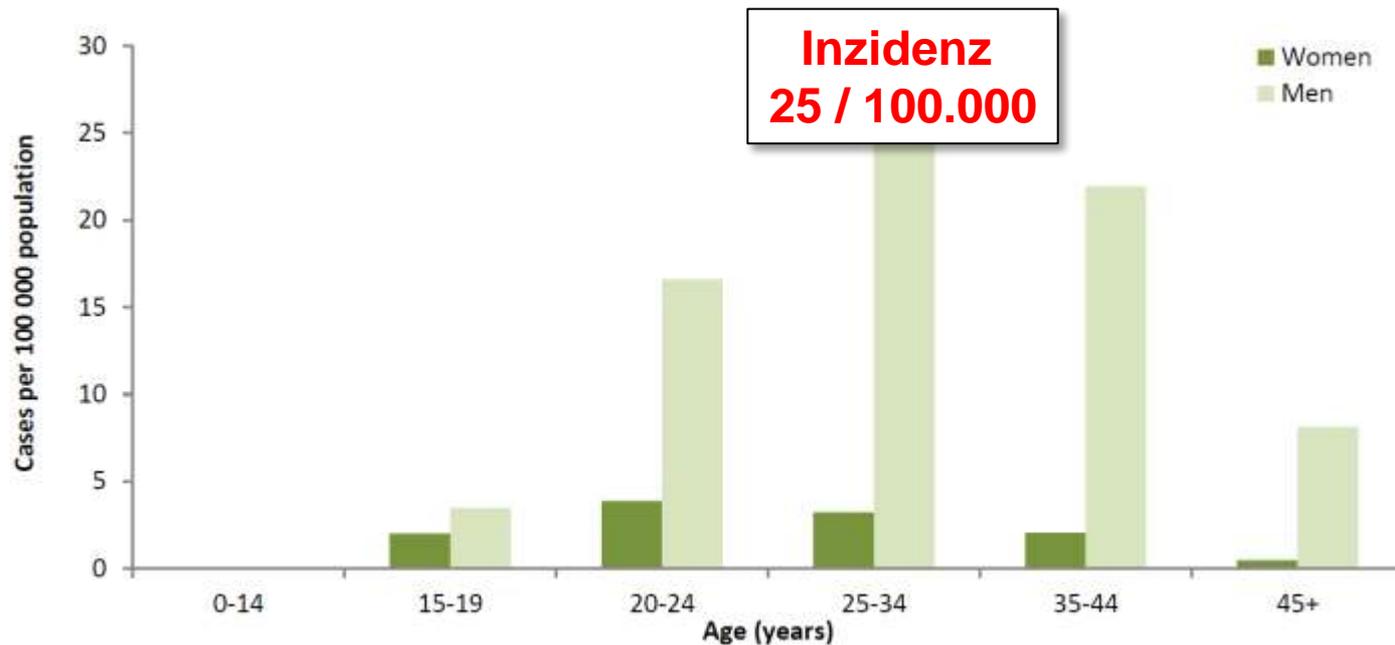
USA 2016: 8,7 (↑17,6%)

Frauen 2/100.000

600 Fälle konnatale Syphilis

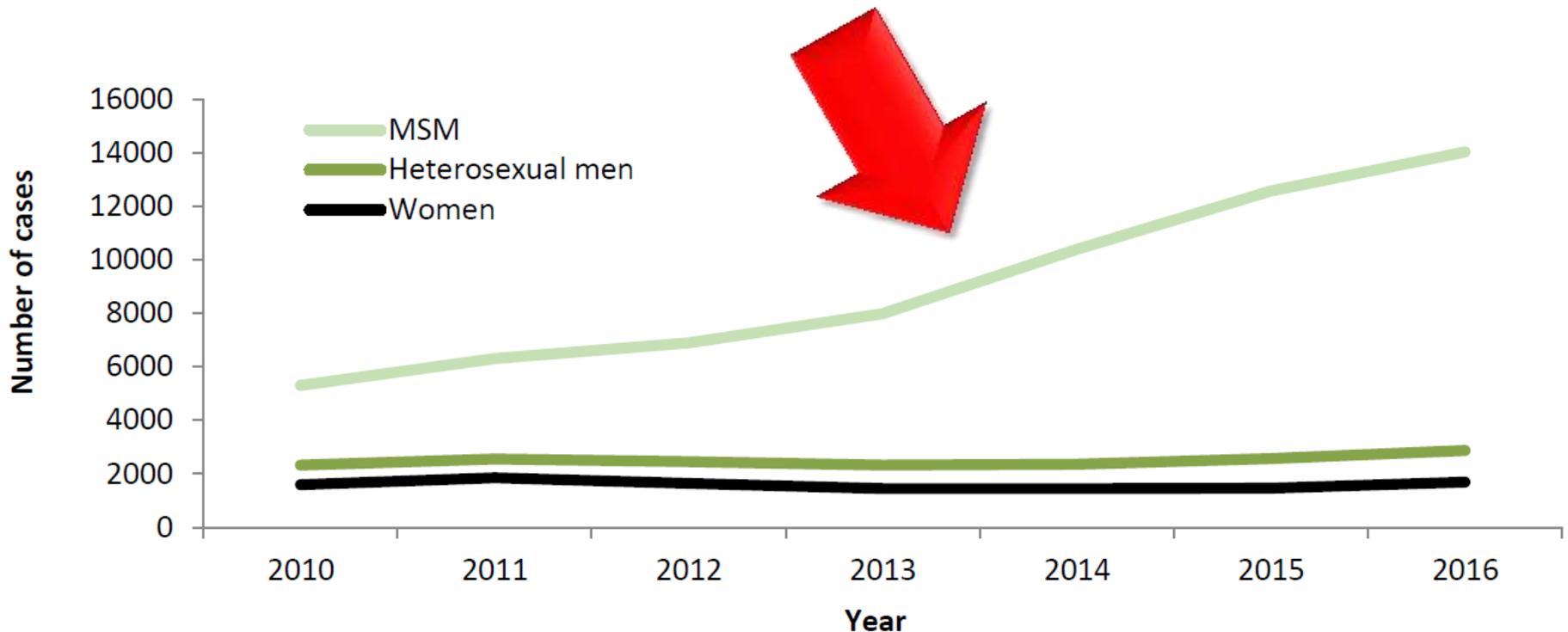


Distribution of confirmed syphilis cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2016



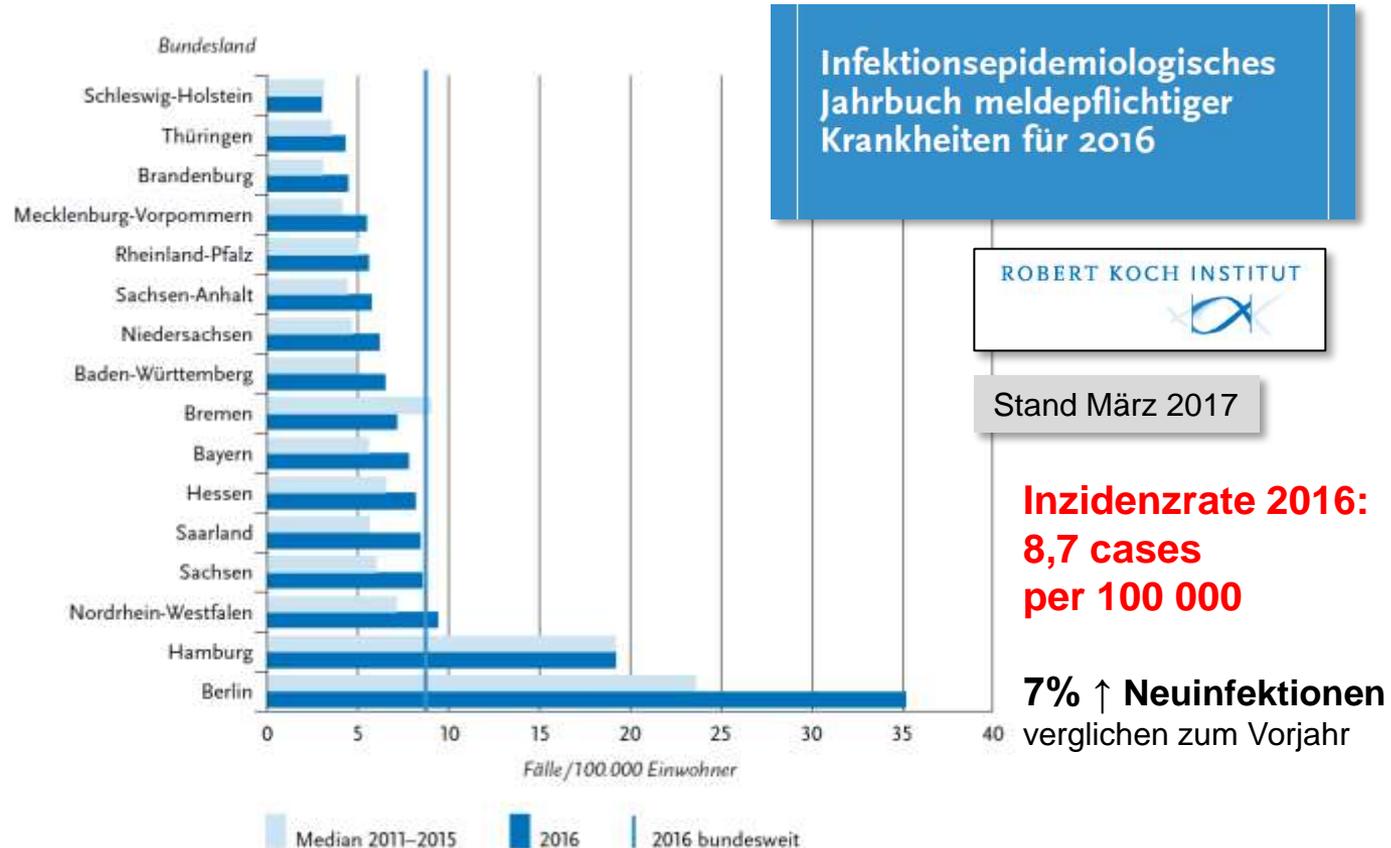
Europäische CDC vom Juli 2018

Number of confirmed syphilis cases by gender, transmission category and year, EU/EEA countries reporting consistently, EU/EEA, 2010–2016

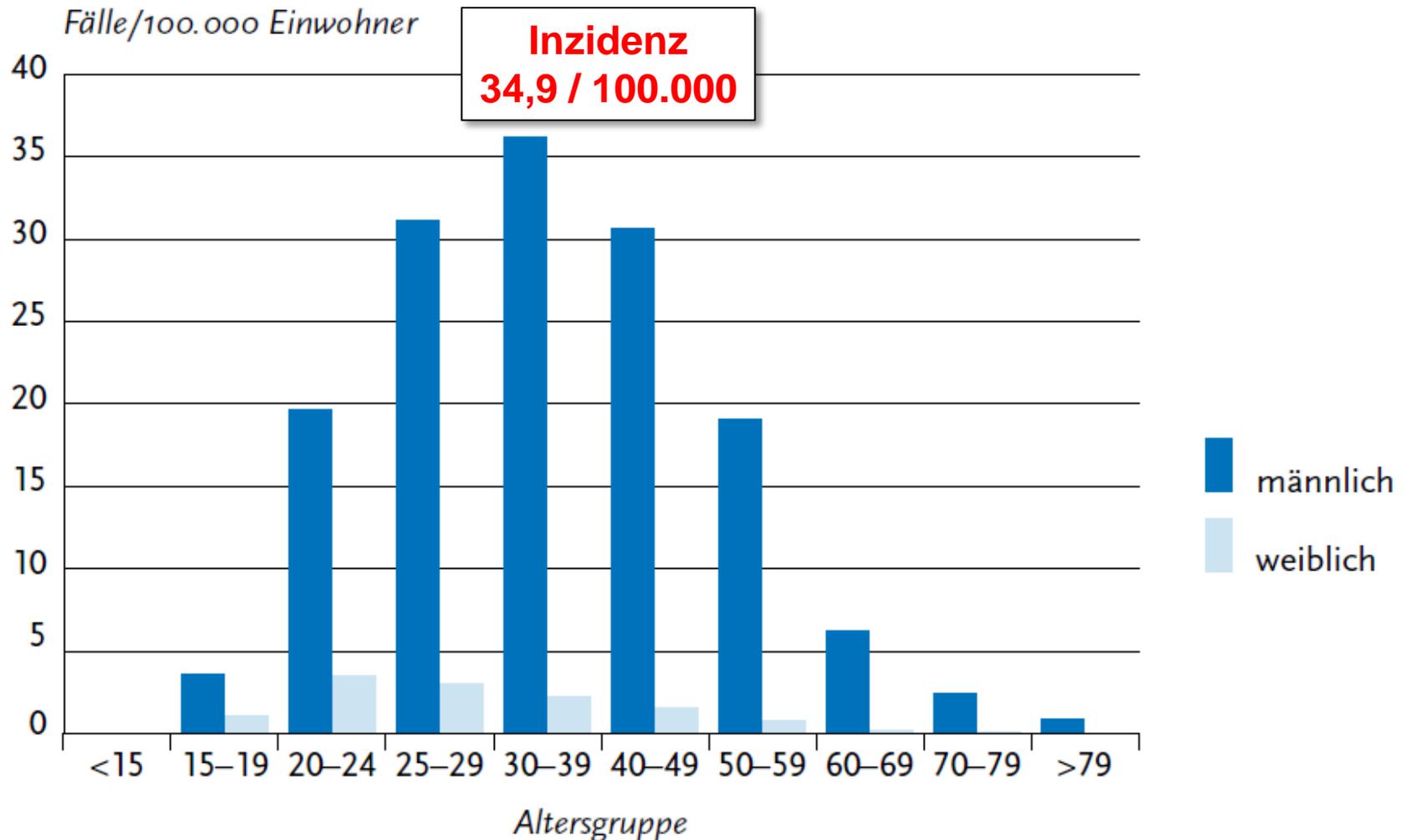


Europäische CDC vom Juli 2018

Gemeldete Syphilis-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Bundesland, Deutschland, 2016 (n = 7.175) im Vergleich mit den Vorjahren



Gemeldete Syphilis-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2016 (n = 7.163)



Diagnostik der Syphilis

- ▶ direkter Erregernachweis
Dunkelfeldmikroskopie
(PCR, RT-PDR)
- ▶ ‚Signs and Symptoms‘
- ▶ Serologie

Syphilisdiagnostik I

Nicht - treponemale Tests

- VDRL **V**enereal **D**isease **R**esearch
 Laboratory Test
- **RPR** **R**apid **P**lasma **R**eagin **T**est

VDRL “Biologisch falsch positive Reaktion” (BFP)

- 0.2-1% der Gesamtbevölkerung

Smikle MF, *Genitourin Med* 1990;66:76-78

Tuffanelli DL, *N Engl J Med* 1967;276:258-61

Geusau A, *Int J STD and AIDS*, 2005

- Schwangerschaft
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Autoimmunerkrankungen
- i.v. Drogenabusus
- Viruserkrankungen (z.B. Mononukleose)

Nandwani R, *Int J STD and AIDS* 1995;6:241-248

Salo OP, *Acta Derm Venerol* 1969;49:332-335

Moore JE, *J Am Med Ass* 1952; 150:467-470

Syphilisdiagnostik II

Treponemen-spezifische Tests

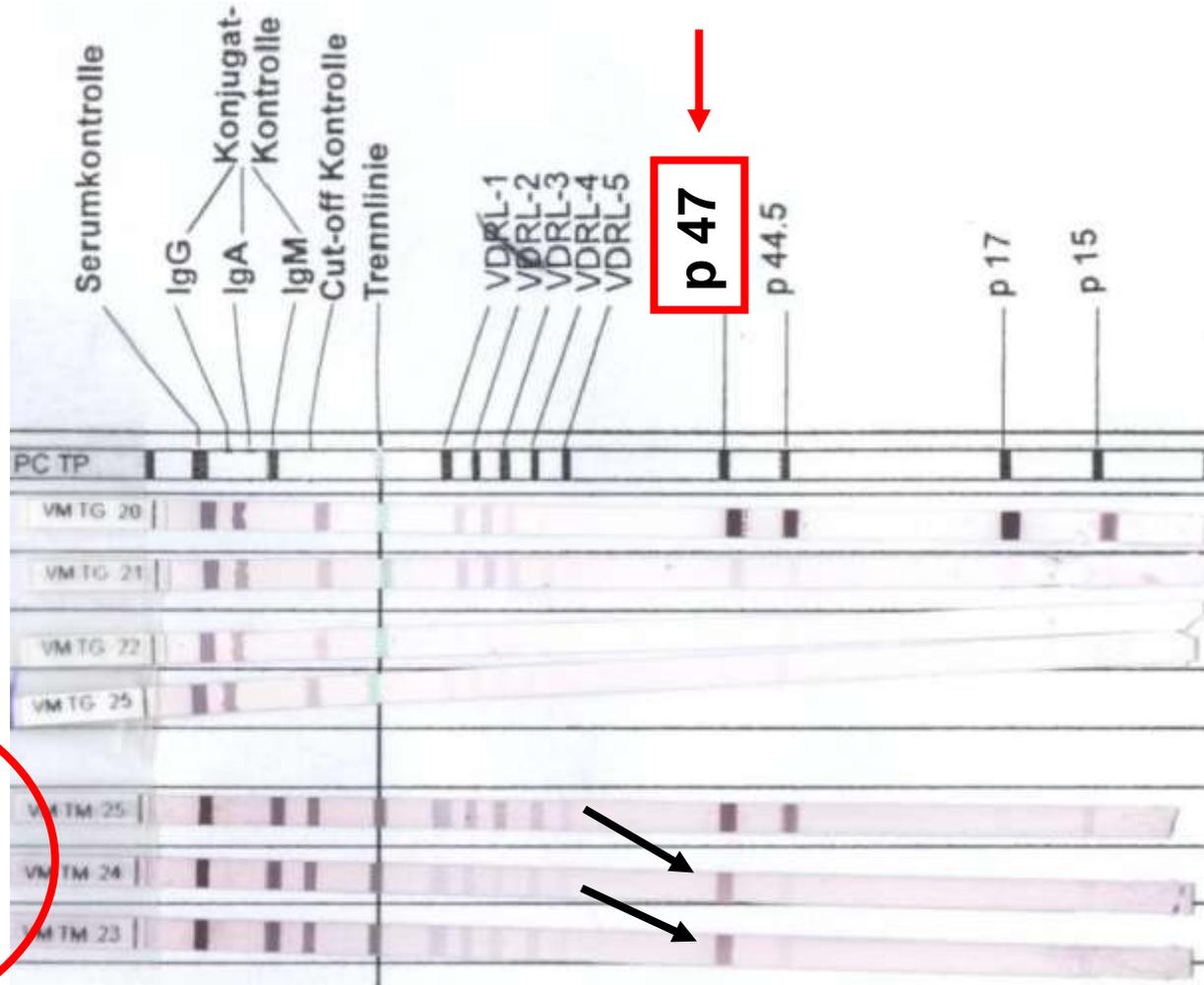
- TP-PA Treponema pallidum
Partikelagglutinationstest
- FTA-Abs Fluoreszenz Treponema
Antikörper Absorptionstest
- 19S-IgM-FTA-ABS
- Enzymimmunoassay (EIA) - **IgM und IgG**
- Immunoblot **IgG / IgM**

Praxishinweis

- **Bei jeder unklaren Haut- od. Schleimhautläsion sollte eine serologische Untersuchung auf Syphilis veranlasst werden**
- Die internationale Empfehlung (WHO) lautet, einen treponemenspezifischen und einen nicht-treponemalen Test in Kombination für das Screening zu verwenden.
- Ein TPPA alleine oder ein VDRL/TPPA in Kombination ist eine sensitive und spezifische Screening Methode für alle Stadien der Syphilis (Ausnahme sehr frühe Primärinfektion: 14,5% falsch neg)
- **Wichtiges Prinzip: Durchführung eines Treponemen-spezifischen Bestätigungstests**

Immunooblots

Bestätigung
eines falsch
pos. TPPA



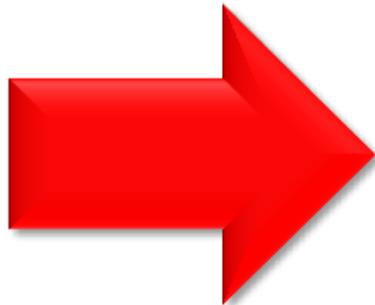
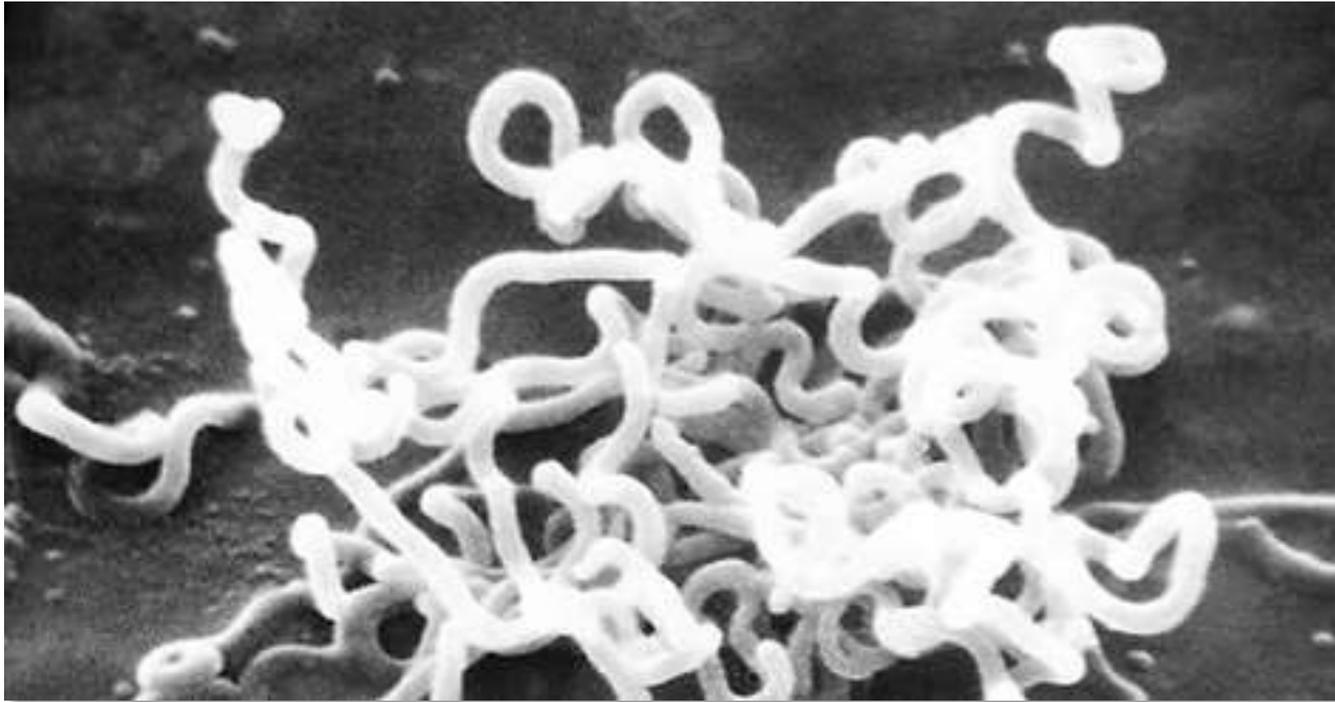
pos Kontr. **IgG**
Probe 1
Probe 2

pos Kontr. **IgM**
Probe 1
Probe 2

Praxishinweis

- Jede reaktive Syphilis Serologie sollte durch eine **zweite Blutabnahme bestätigt** und in Zusammenschau mit den klinischen und anamnestischen Daten des Patienten beurteilt werden
- Zur **Erfassung der Aktivität** der Infektion sollte ein nicht-Treponemen-spezifischer Test (VDRL) mit Titerbestimmung durchgeführt werden
- TPPA Titerbestimmung zur Aktivitätsbestimmung ist nicht sinnvoll!

Syphilis – Therapie



**Ist unser Therapieregime
der Standard?
Ist Penicillin der ‚Goldstandard‘?**

Syphilis Behandlung

- ▶ Penicillin Mittel der Wahl für alle Stadien der Syphilis und als einziges Antibiotikum von der CDC empfohlen

Recommended Regimens for Adults

Early Latent Syphilis

Benzathine penicillin G 2.4 million units IM in a single dose

Late Latent Syphilis or Latent Syphilis of Unknown Duration

Benzathine penicillin G 7.2 million units total, administered as 3 doses of 2.4 million units IM each at 1-week intervals

- ▶ Allergie: Doxycyclin (100mg po 2x täglich 14d/28d)
- ▶ Frühsyphilis ? Ceftriaxon 1g täglich IM oder IV 8-10 Tage
ABER: optimale Dosis und Dauer nicht definiert
- ▶ Azithromycin 2g Einmaldosis
ABER: Therapieversager wegen Resistenzen!!

Verlaufskontrollen

- **Frühsyphilis** klin. / serolog.Kontrolle nach 3 und 6 Monaten
 - Reduktion des VDRL Titers um das Vierfache innerhalb von 3 – 6 Monaten
- **Spätsyphilis** klin. / serolog.Kontrolle nach 3, 6 und 12 Monaten
 - Reduktion des VDRL Titers um das Vierfache innerhalb von 12 Monaten
- Falls dies nicht der Fall ist, bei Bestehen bleiben von klinischen Symptomen, klinischen Rezidiven und bei VDRL Titer-Anstieg muss eine
→ **Liquorpunktion**
durchgeführt werden!

Stadien der Syphilis

Frühsyphilis

- Primär
- sekundär
- Frühlatenz



Tritt ca. 1-6
Monate nach der
Infektion auf
,systemische
Erkrankung'

Infektion **<1 Jahr** zurückliegend
(Definition der CDC)

Spätsyphilis

- Spätlatenz
- Tertiärstadium
 - >> **Neurosyphilis (6,5%)**
 - >> Kardiovaskuläre Syphilis (10%)
 - >> Späte ‚benigne‘ Gummen (15%)

Infektion **>1 Jahr** zurückliegend
(Definition der CDC)

‚Infektiös‘

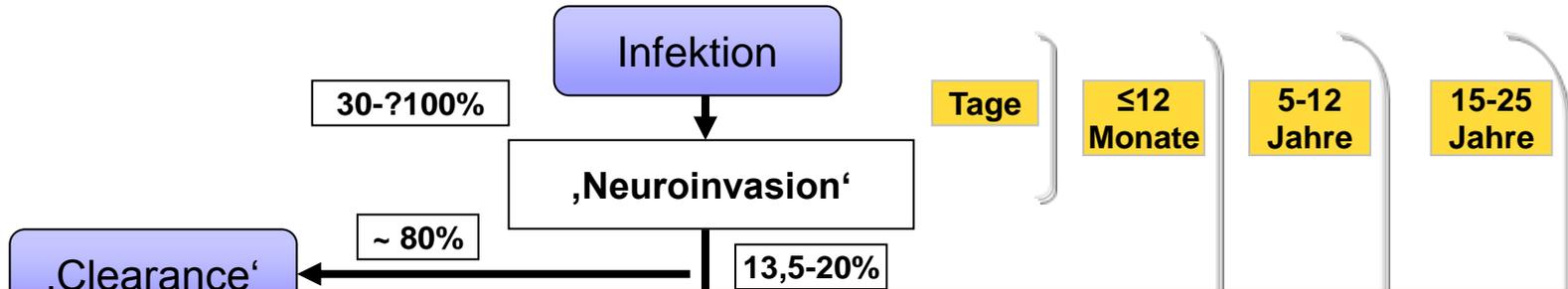
Infektiosität nimmt mit der
Dauer der Infektion ab
Spontanheilung 30%
Persist. latente Infektion 30%

**Wenn unbehandelt-
30% erleben
Tertiärsyphilis**

Th: Penicillin bisher keine Resistenzen

ZNS Beteiligung bei Syphilis

„natürlicher Verlauf“ – ohne Therapie



Neurologische Symptome können in jeder Phase der Infektion auftreten

deshalb

**SOLLTEN NUR SPÄTE FORMEN DER NEUROSYPHILIS ALS
„TERTIÄRSYPHILIS“ BEZEICHNET WERDEN**

„akute“ syphilitische
Meningitis

meningovaskuläre
Syphilis

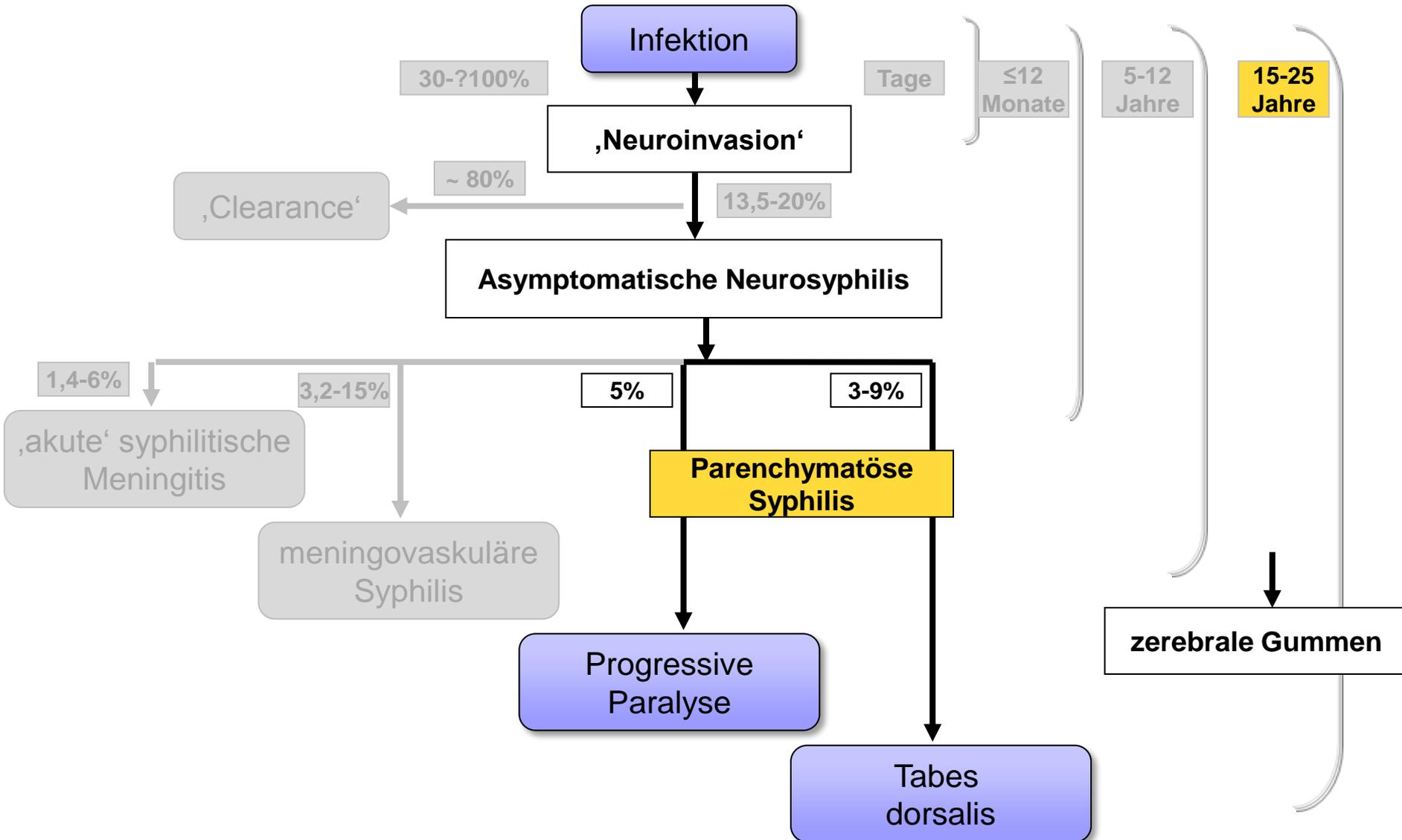
Progressive
Paralyse

Tabes
dorsalis

zerebrale Gummen

ZNS Beteiligung bei Syphilis

„natürlicher Verlauf“ – ohne Therapie



Progressive Paralyse

- Folge d. **Parenchymdegeneration**, begleitende **Leptomeningitis**
- **Meningoenzephalitis**, Invasion d. Cerebrums durch *T.pallidum*
- 5-10% der Patienten auf der Psychiatrie vor dem 2. Weltkrieg

Kann nahezu JEDE Form einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung imitieren

- **Am Beginn:** Persönlichkeitsveränderung, endet in vorzeitiger Demenz mit Einschränkung bzw. Verlust der kognitiven Leistung
- **Psyche:** von emotionaler bis Affektlabilität, inadäquater sozialer und moralischer Verhaltensweise bis hin zu Größenwahn
- Initial auch **Depressionen**, zerebrale Krampfanfälle (15-20%)
- **Neurologisch:** Pupillenanomalien, Tremor Lippen, Zunge, Gesichtsmuskel, Finger; in der Folge Sprache / Schrift beeinträchtigt, Pupillenanomalien, Opticusatrophie

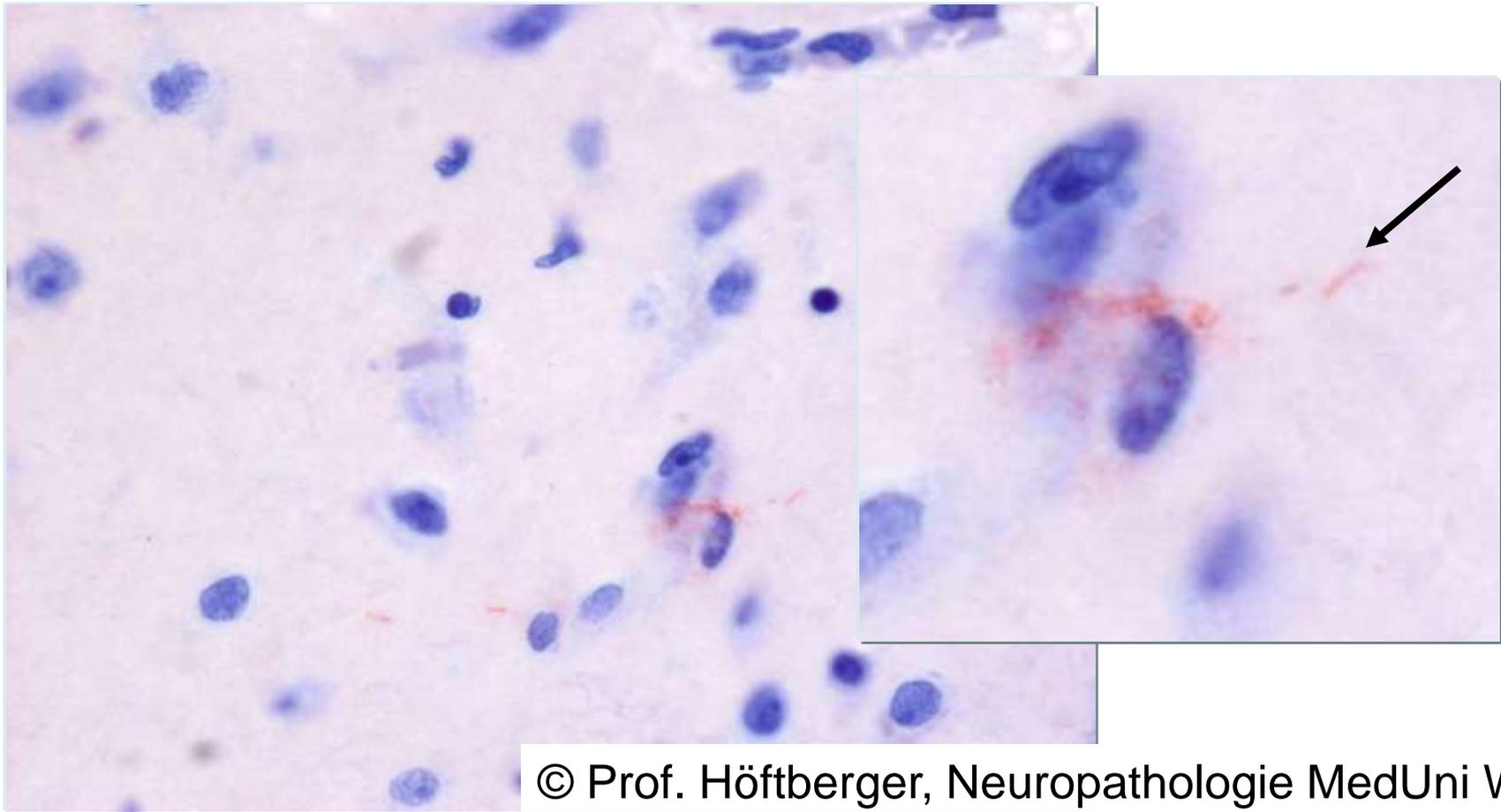
48-jähriger Mann; zunehmende Demenz seit 1 Jahr

MR: Kortikale Atrophie temporal

LQ: 621/3 Zellen, Protein \uparrow , Syph. Serologie pos.

in den letzten Wochen vor dem Tod Demenz rasch progredient

- ▶ DD Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- ▶ Schädelteilobduktion



42-jähriger Patient
Syphilis Serologie (Blut)
VDRL 1:8
TPHA pos
FTA-Abs pos
IgM-SPHA pos 1:16

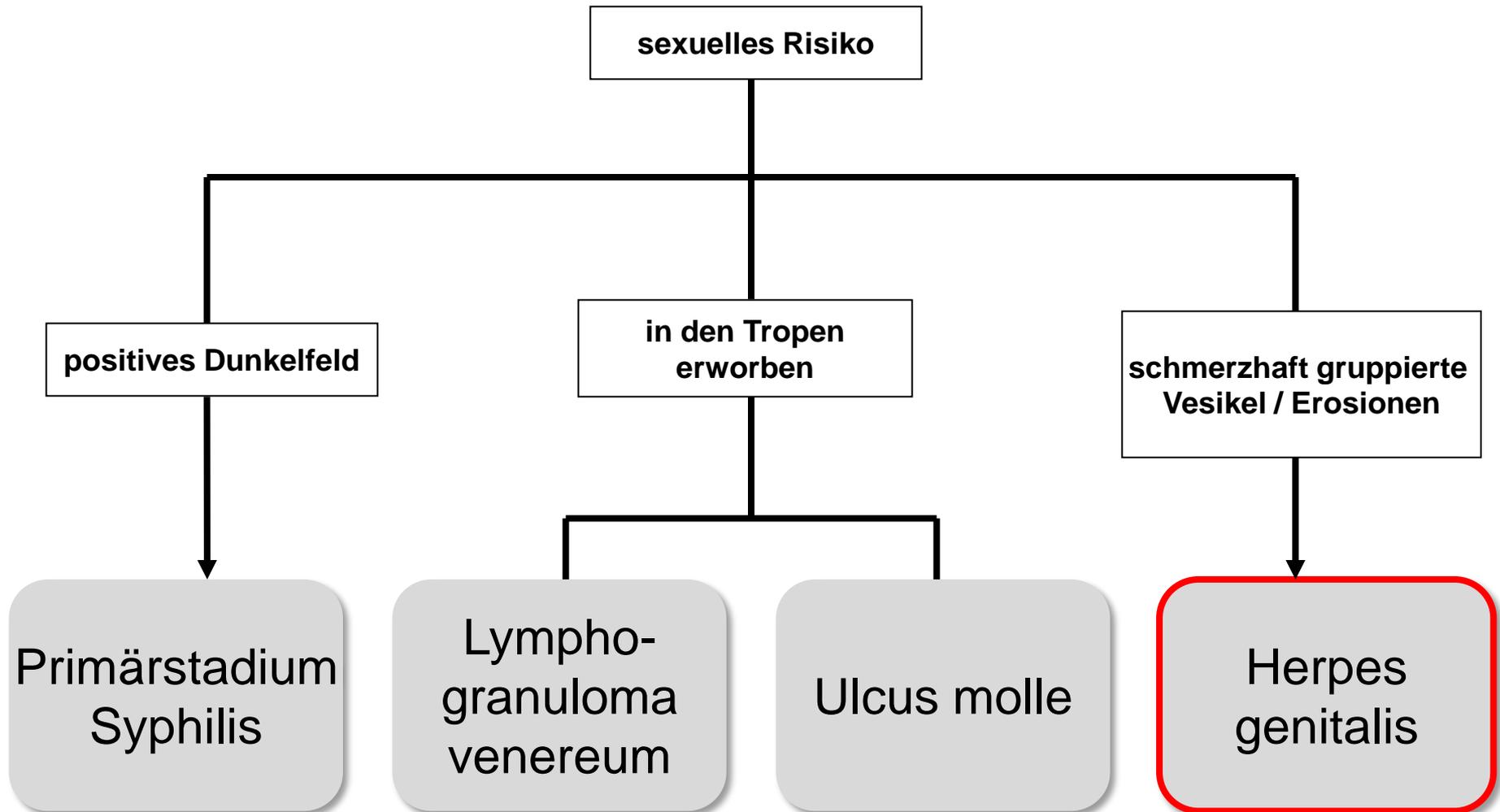


Tabes dorsalis

- **Parenchymdegeneration** mit entzündlicher Komponente
- In der Folge kommt es zur **Entmarkung der Hinterstränge** und der **Dorsalwurzeln** mit chronischer Leptomeningitis
- In der prä-antibiotischen Ära: 1/3 aller Patienten mit Neurosyphilis
- Blitzartig einschießende Schmerzen im Abdomen und an den Extremitäten, Krämpfe, Ataxie, Parästhesien,
- **60-70% Argyll-Robertson-Pupille**
- Verlust der Vibrations- und Tiefensensibilität und der Muskeleigenreflexe ► **Charcot-Gelenke**

Infektiöse genitale Ulzera

Akut / subakut (< 10 Wochen)



Genitale Herpes - Infektion



- Herpes simplex Virus Typ 1 / 2
- etwa 23 Mio Neuinfektionen /a
- **Hauptursache für infektiöse genitale Ulzerationen**
- Weit verbreitet auch unter Menschen mit niedriger sexueller Aktivität (18% der amerikan. Frauen mit 2-4 lifetime Partners sind HSV-2 sero-positiv)

Diagnose

- **PCR – direkter Erregernachweis**
- Therapie:** Aciclovir / Valaciclovir

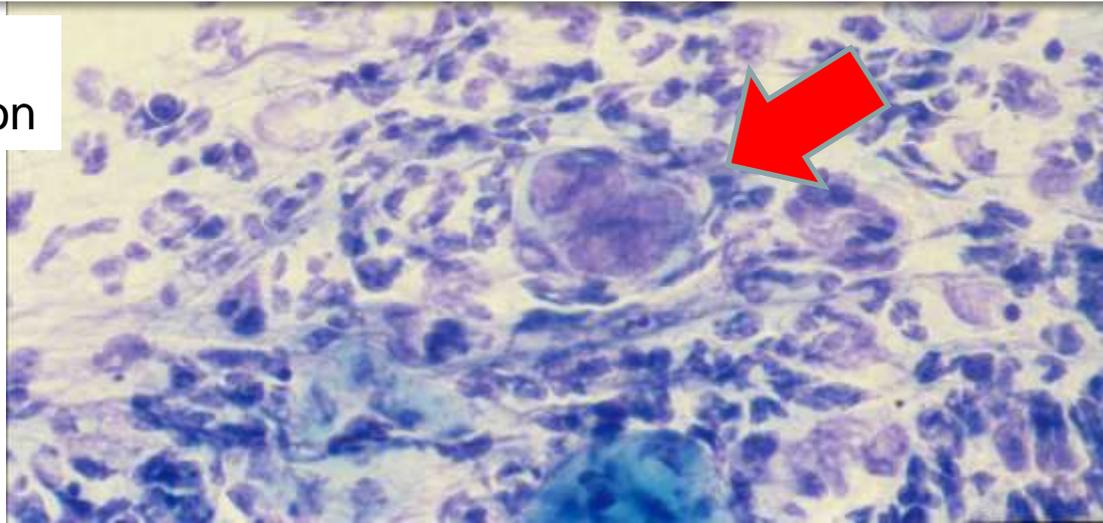
Multiple stecknadelgroße Bläschen und wie ausgestanzte Erosionen, sehr schmerzhaft erstmals im Leben aufgetreten, seit wenigen Tagen bestehend



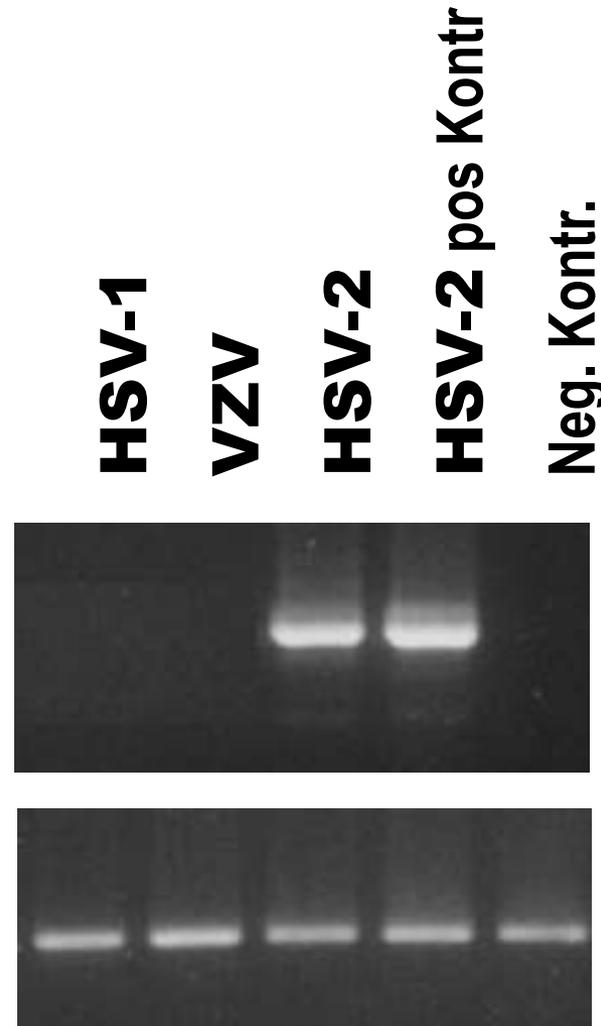


Tzanck Test: Methylenblaufärbung eines hitzefixierten Ausstrichpräparates vom Ulkus-Grund – *multinukleäre Riesenzellen*

Befundung im HPF
1:1000 / Ölimmersion



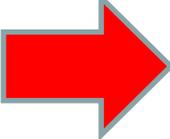
Der Nukleinsäurenachweis mittels PCR ermöglicht die Differenzierung von HSV-1 und 2 sowie VZV



beta Aktin
DNA Kontrolle

Diagnose

Herpes genitalis - Primärepisode

- Nachweis von **Virusriesenzellen** im Tzanck Test
- **Herpes PCR pos** für Herpes simplex Virus Typ 2
(direkter Erregernachweis!!)
- Herpes Serologie: Ak-Nachweis **IgM pos; IgG neg.**
 **Primärepisode**
- **stationäre Aufnahme:** IV Therapie mit **Aciclovir**

Herpes genitalis

	Primärinfektion	Rezidiv- manifestation	latent in	Übertragung durch
Herpes simplex Virus Typ-1 (HSV-1)	Gingivostomatitis herpetica	rezid. Herpes labialis In 30% für genitalen Herpes verantwortlich	Trigeminus- ganglion	Speichel
Herpes simplex Virus Typ-2 (HSV-2)	Vulvovaginitis herpetica, diss. peripartale Infektion 'non-primärer' Herpes genitalis	rezid. Herpes genitalis	Dorsalgangl- ien lumbal, sakral	Sexual- kontakt, perinatal

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Genital Herpes

John W. Gnann, Jr., M.D., and Richard J. Whitley, M.D.

N ENGL J MED 375;7 NEJM.ORG AUGUST 18, 2016

KEY CLINICAL POINTS

GENITAL HERPES

In some populations, herpes simplex virus (HSV) type 1 (HSV-1) is a more common cause of initial episodes of genital herpes than HSV type 2 (HSV-2).

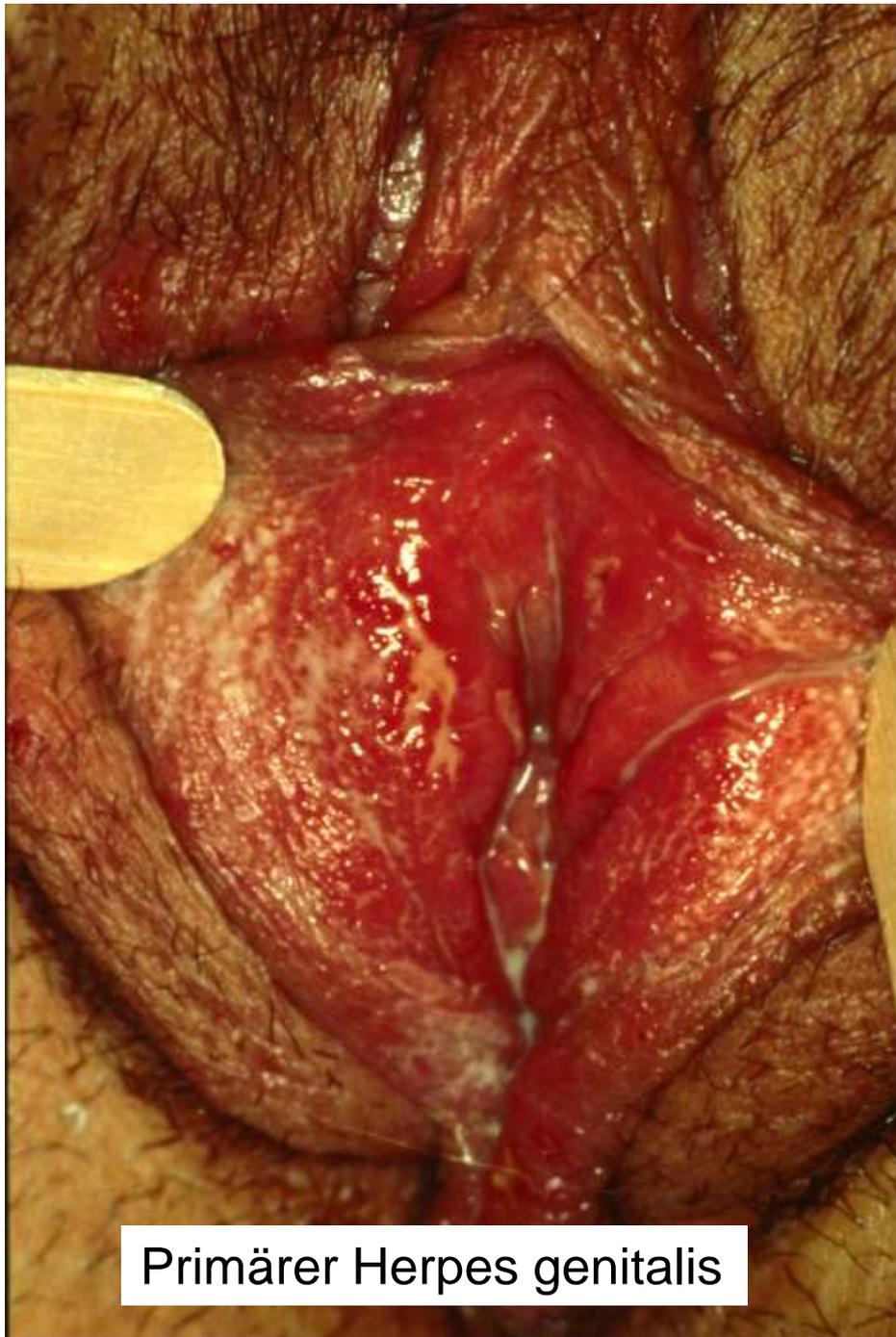
polymerase-chain-reaction assay (or viral culture) of lesions.

- Symptomatic episodes of initial or recurrent genital herpes can be effectively treated with antiviral

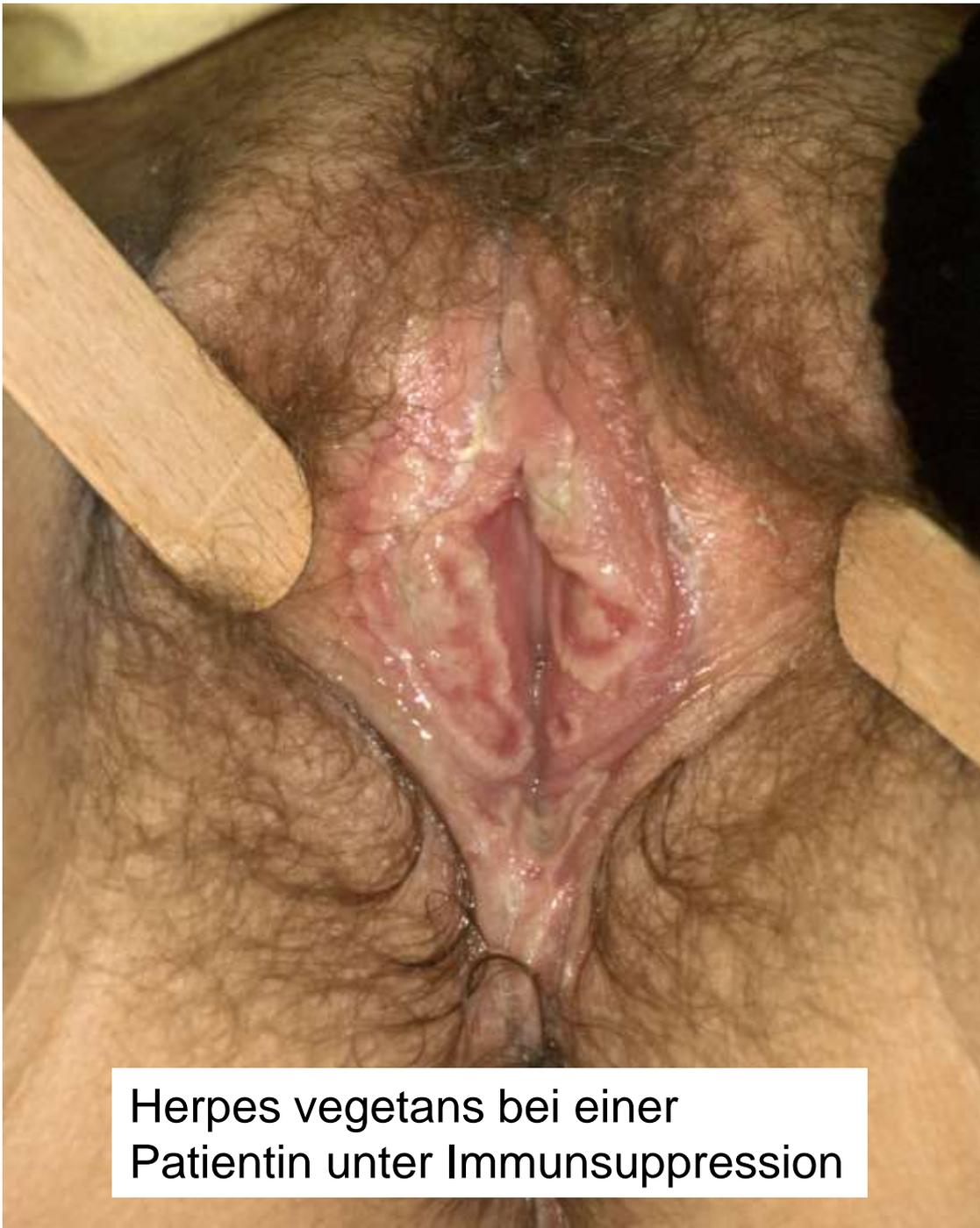
Asymptomatic shedding of HSV from the genital tract is the most common source of transmission of infection.

Daily suppressive antiviral therapy significantly reduces the frequency of symptomatic recurrences of genital herpes and asymptomatic viral shedding, and it reduces the risk of transmission of HSV-2 to a susceptible partner by almost 50%.

diseases, including human immunodeficiency virus infection.



Primärer Herpes genitalis



Herpes vegetans bei einer Patientin unter Immunsuppression



Herpes vegetans bei einer Patientin mit M. Waldenström



Herpes vegetans bei einer Patientin mit einem Lymphom



Herpes simplex-Manifestation am Finger
> HSV-2!? < mittels PCR nachgewiesen

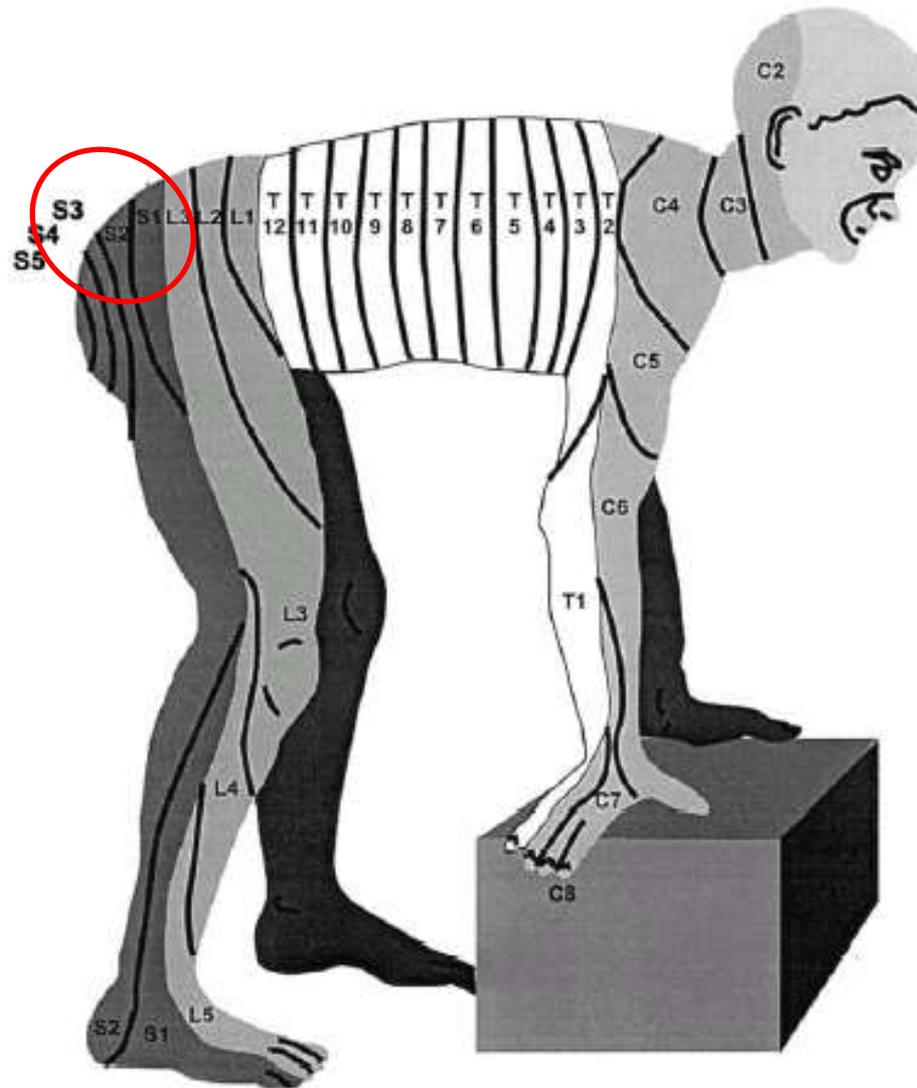


Figure 1. Human cervical (C), thoracic (T), lumbar (L), and sacral (S) dermatomes illustrate the segmental and bilateral symmetric structure of the peripheral sensory nervous system (shown in quadruped position).



Herpes zoster S1-S3 links bei einer Patientin – KEIN genitaler Herpes!

Condylomata acuminata



- ‚Genitalwarzen‘ humane Papillomviren
- > 30 verschiedene sexuell übertragbare Subtypen
- **weltweit häufigste STI**
- Betrifft bis zu 75% der sexuell aktiven Bevölkerung
- verläuft mehrheitlich asymptomatisch oder subklinisch
- low / high risk
- bei MSM ist die endoanale Region am häufigsten betroffen
- **Therapie:** keine spezifische anti-virale Therapie verfügbar

Ein **junger MSM** hat vor einiger Zeit ‚Erhabenheiten‘ im Bereich der Rima ani bemerkt. Er ging zum Chirurgen, der Condylome diagnostizierte und diese mittels Elektrokaustik entfernte. Leider kamen in der Umgebung innerhalb kurzer Zeit neue Plaques und der Patient suchte die Hautambulanz auf.



C. acuminata - Therapie

Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis

Sex Transm Infect 2017

Ricardo Niklas Werner, Lukas Westfechtel, Corinna Dressler, Alexander Nast

- **Meta Analyse** (18 auswertbare Studien)
- **kein Unterschied** Imiquimod-Creme 5%, Podophyllotoxin 0,5% Lsg und Polyphenon E-Salbe (10% oder 15%)
- **ABER: primäre Ansprechraten ca 50%**
 - Imiquimod Cr 5% **50%**
 - Podophyllotoxin 0,5% Lsg. **43%**
 - Polyphenon E 10% S **52%**

C. acuminata – adjuvante Therapie

- Kryotherapie, Curettage, CO₂ laser – **effektiv**

ABER: Rezidiv-Raten 20-77%

→ **adjuvante Therapien?**

- **Imiquimod** als proaktive sequentielle Therapie:
3x/Woche für 3 Wochen

- **Effizienz von Sinecatechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO₂ ablative therapy:** The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): a randomized, masked outcome assessment, multicenter trial
→ **proactive sequential therapy (PST)** sinecatechins 10% nach CO₂-Laser Therapie: **<6,5% Rezidivrate** (3 Monate), 2x tgl

HPV

- Der Nachweis von high-risk HPV bedeutet nicht, dass bereits ein assoziiertes Karziom besteht oder entstehen wird.
- Die meisten der HPV Infektionen sind asymptomatisch oder subklinisch, sind ‚selbstlimitiert‘ und werden durch ‚die intakte zelluläre Immunantwort eliminiert.
- Im Fall einer Persistenz einer HPV Infektion bzw bei Vorhandensein einer suspekten Läsion, ist eine Biopsie angezeigt.
- **HPV-Testung** VOR einer HPV Impfung ist nicht indiziert
- **HPV Impfung** schützt vor eine Infektion (100%) und der assoziierten Erkrankung (die HPV Subtypen betreffend, die in dem Impfstoff enthalten sind)

HPV

- **NEU**: ‚nonavalenter‘ HPV Impfstoff verfügbar >> schützt vor Zervix Karzinom bei >90% (Gardasil 9®) 6,11,16,18,31,33,45,52,58
- In Österreich wird seit September 2016 der neue 9-fach-HPV-Impfstoff (HPV Typen 6/11/16/18/31/33/45/52/58) kostenlos für alle Kinder vom neunten bis zum zwölften Geburtstag angeboten und in zwei Teilimpfungen im Mindestabstand von sechs Monaten verabreicht. Alle zwölf- bis vierzehnjährigen Kinder haben die Möglichkeit, sich zu einem günstigen Selbstkostenpreis impfen zu lassen. Da HPV sowohl von Frauen als auch von Männern übertragen wird, ist es epidemiologisch bedeutsam, dass die Impfung bei Mädchen und Buben durchgeführt wird.
- <https://www.wien.gv.at/gesundheit/beratung-vorsorge/impfen/hpv.html>

Klinische Symptomatik der STI

genitales
Ulkus

genitaler
Fluor

- Anamnese
 - sexuelles Risiko ?
- Klinische Untersuchung

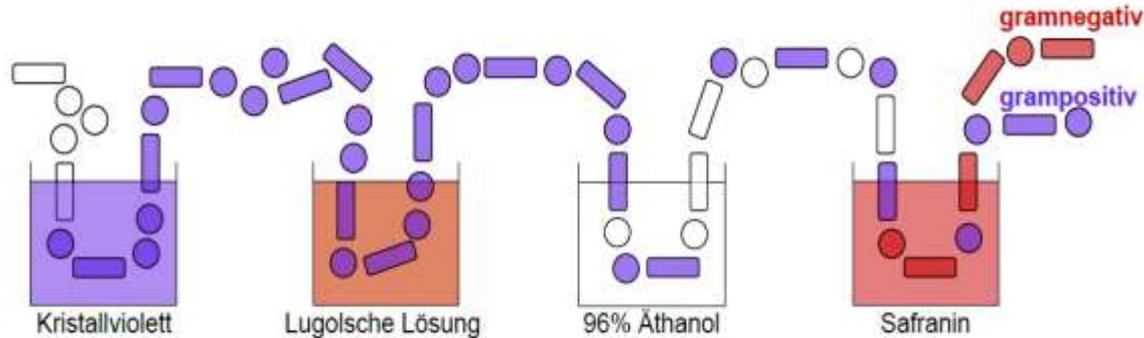
Leitsymptom Fluor

Urethraler
Fluor

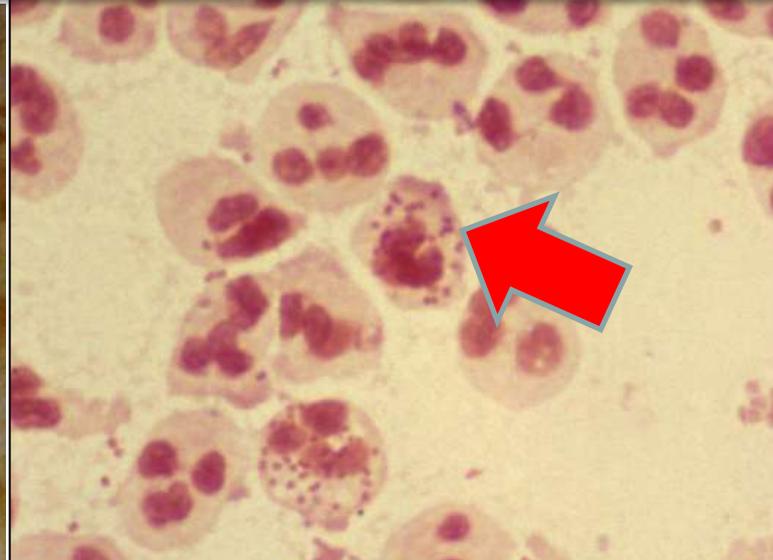
Zervikaler
Fluor

Vaginaler
Fluor

Färbeschritte der Gram-Färbung



Gram Färbung des Ausstrichpräparates:
> 5 Leukozyten / HPF
Intrazelluläre gram-negative Diplokokken



Gonorrhoe („Tripper“)

- **Pathogen: *Neisseria gonorrhoeae*** (Gram-neg. Diplokokken); IKZ 2-10 Tage. **Infektion über:** Geschlechtsverkehr, perinatal, Infektionsrate nach einem einzigen Sexualkontakt 25% (m) bzw. 50% (w), Prävalenz höher bei den 15-35-jährigen

Rektale Gonorrhoe häufigsten Ursache für sexuell akquirierte Proktitis, **verläuft meist nur bei MSM symptomatisch**

Diagnose Kultur (Vorteil: Resistenzbestimmung), **PCR**

- **Therapie:** Ceftriaxon 500mg **IM** (Azithromycin 1-2g po)
- **KEINE oralen Cephalosporine**

Wichtig: - **Syphilis-Serologie nach 2 Monaten**
- **Test of cure‘**

Gonorrhoe Symptome

Frauen

- **Fluor vaginalis**
- **Dysurie**
- **Abnorme Blutungen**
- **Cave:** 30-60%
der Frauen sind
asymptomatisch

Männer

- **Dysurie**
- **Pollakisurie**
- **eitriger Fluor + Hämaturie**
- bei 85% Symptome
innerh. von 5 Tagen
- 15% minimale Symptome
- nach 4–6 Wochen ⇒
chronisches Stadium mit
schleimigem Fluor;

Gonorrhoe klinische Manifestationen

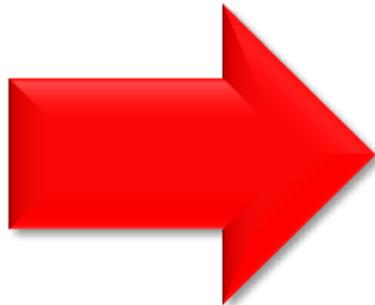
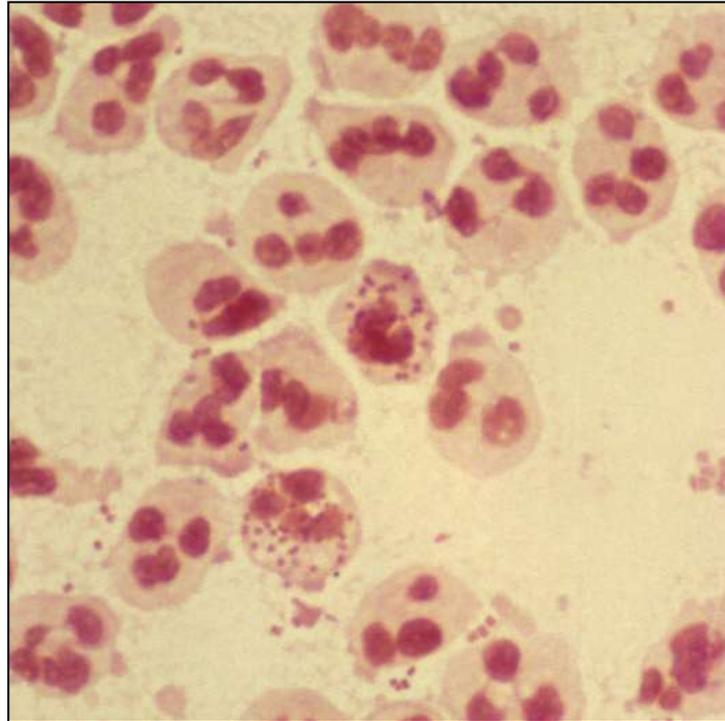
Frauen

- **Urethritis**
- **Zervizitis** (20-40%),
- **Bartholinitis**
- *seltener:*
 - Skene Drüsen (Urethraldrüsen)
 - Endometritis,
 - Salpingitis
 - Perioophoritis
 - Oophoritis,
 - Peritonitis

Männer

- **Urethritis gonorrhoeica anterior acuta**
- Koexistierende Gonokokken Proktitis / Pharyngitis bei MSM.
- *seltener:*
 - Urethritis gon. posterior
 - Prostatitis
 - Epididymitis gonorrhoeica
 - Littre'sche Drüsen Urethraldrüsen
 - Tyson-Drüsen (Präputialdrüsen)
 - Cowper Drüsen (bulbourethrale Drüsen)

Gonorrhoe – Epidemiologie



Wo stehen wir?

Distribution of confirmed gonorrhoea cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2016

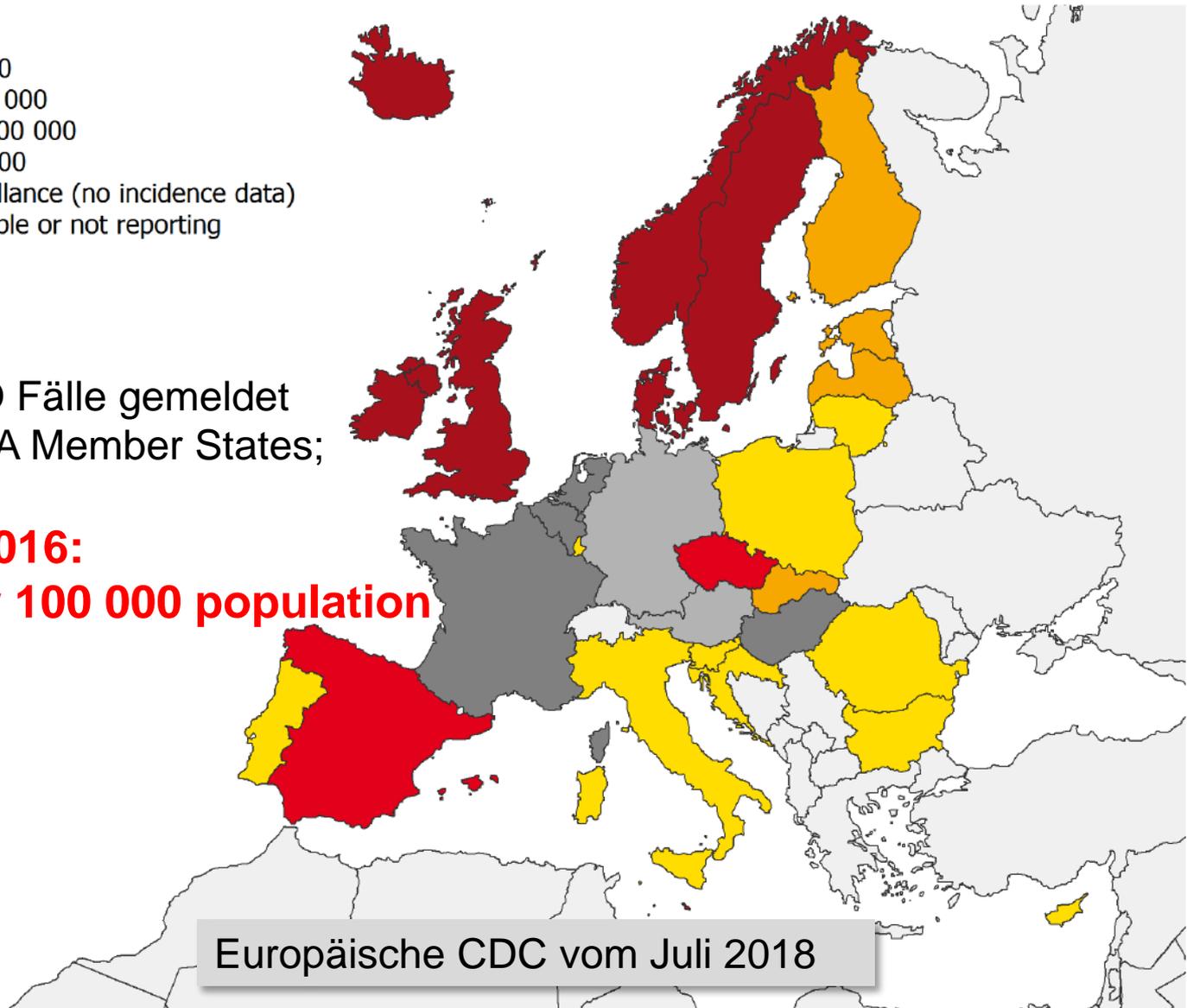
- <5 per 100 000
- 5 to 9 per 100 000
- 10 to 15 per 100 000
- >15 per 100 000
- Sentinel surveillance (no incidence data)
- No data available or not reporting
- Not included

2016: 75 349 GO Fälle gemeldet
in den 27 EU/EEA Member States;

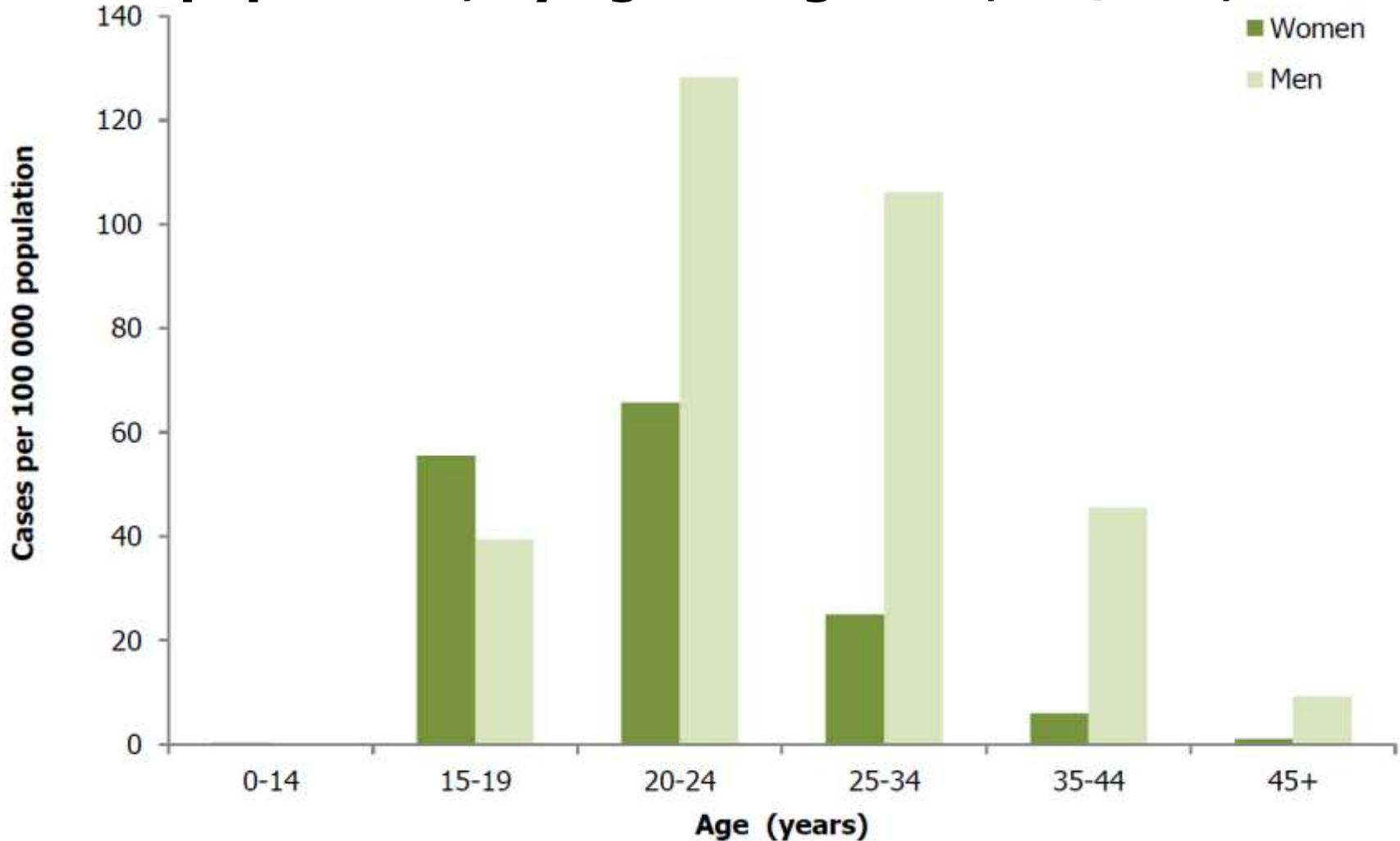
Inzidenzrate 2016:
18,8 cases per 100 000 population

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

Europäische CDC vom Juli 2018



Distribution of confirmed gonorrhoea cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2016



Europäische CDC vom Juli 2018

Gonococcal Antimicrobial Surveillance Reporting Protocol 2018

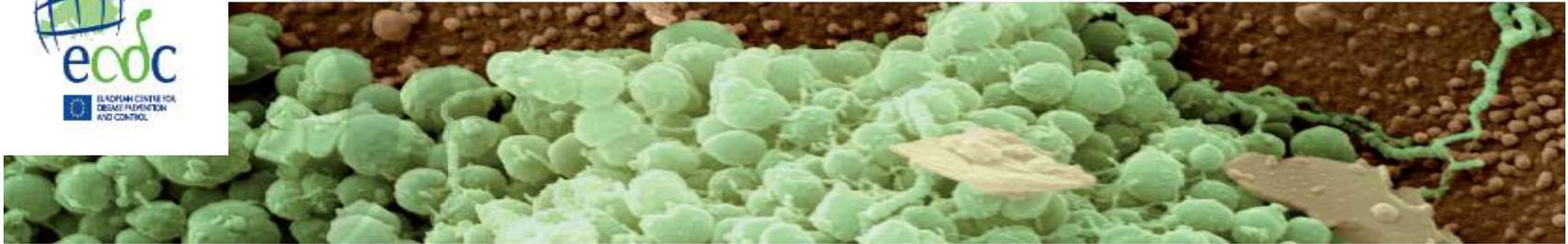
Euro-GASP

Surveillance data for 2017 and 2018

März 2018

- ↑ **Prävalenz multidrug-resistenter (MDR) GO-Stämme**
- in 97% der Länder high-level Penicillin/Chinolone Resistenzen
- Resistenzen gegen Azithromycin beschrieben
- **„Super-bugs“**: einzelne Isolate die gegen extended-spectrum-Cephalosporine (ESCs) resistent sind (Cefixim, Ceftriaxon)

- Kombination Cephalosporine / Azithromycin empfohlen



Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe

2016

August 2018

- **Ceftriaxon:** kein einziger resistenter Stamm 2016
- **Cefixim** Resistenz stabil, leicht ansteigend (2,1%)
- **Ciprofloxacin:** geringer Rückgang der Resistenzen (46%)
- **Azithromycin** Resistenz stabil (7,5%) – knapp über breakpoint

Sexuell übertragbare Infektionen in Deutschland

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:948–957

Die aktuelle epidemiologische Lage

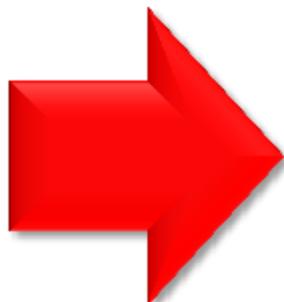
Gonococcal Resistance Network (GORENET) 2014-2016

- **Ceftriaxon** auf sehr niedrigem Niveau stabil (0,5%)
- **Cefixim 2016:** kein resistentes Isolat registriert
- **Azithromycin 2016:** 2,2% resistente Isolate **Rückgang!**
- aber: intermediär empfindliche Isolate
- **2015** erstmals ein high-level-azithromycinresistenter *Neisseria-gonorrhoeae*-Stamm (MHK > 256mg/l)

Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea

Fifer et al, NEJM Juni 2016

- Isolat war resistent auf Ceftriaxone, Azithromycin, Cefixime, Cefotaxime, Penicillin, Tetracycline, and Ciprofloxacin, aber sensibel auf Spectinomycin
- **Sequenztyp ST1901**, der sich dzt in Japan ausbreitet und eine verminderte Empfindlichkeit auf Cepalosporine und AZM zeigt
- derzeitiger Behandlungs-Standard: duale Therapie mit Ceftriaxon und Azithromycin



Azithromycin-Resistenz?
Leitlinien?
Genetische Untersuchungen?

Leitlinien der ÖGDV 2018

UNKOMPLIZIERTE GENITOANALE INFEKTION BEI ERWACHSENEN (Infektion von Cervix, Urethra, Rectum)

Empfohlene Kombinationstherapie:

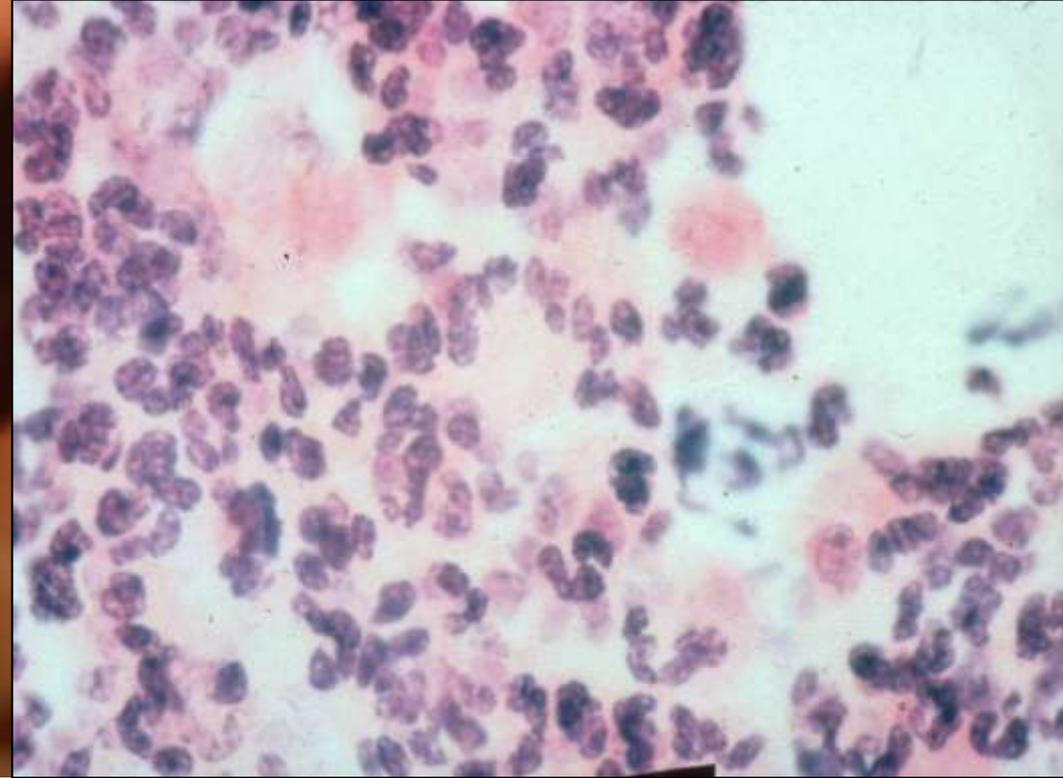
Ceftriaxon 500mg i.m oder i.v. ED plus Azithromycin 1,5g oral ED

Alternative Kombinationstherapie:

Cefixim 400mg oral ED plus Azithromycin 1,5g oral ED

Einzeltherapie:

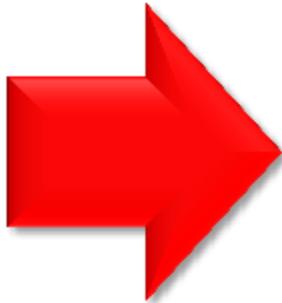
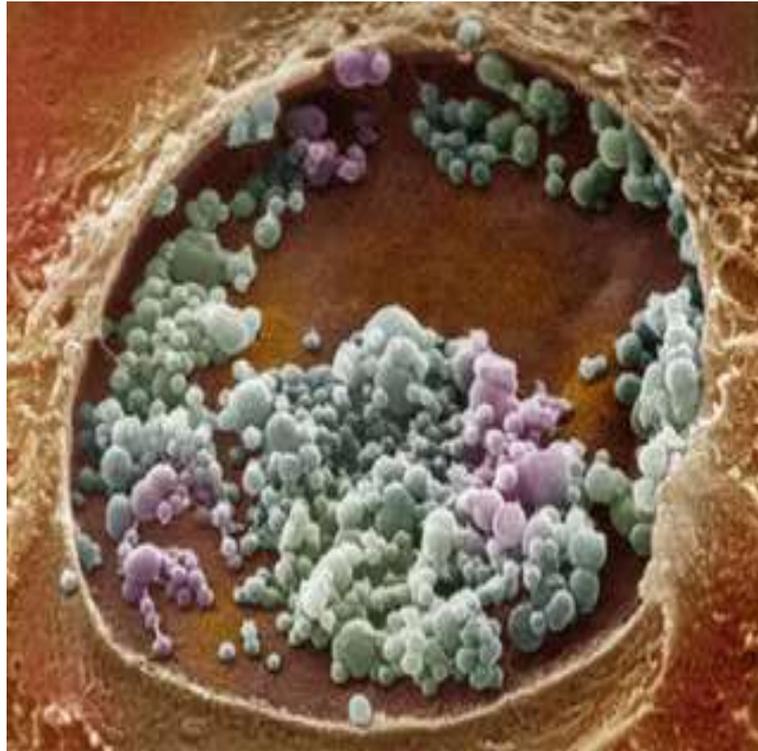
Ceftriaxon 1g i.m. oder i.v. ED



- > 5 Leukozyten / HPF (x1000)
- Diplokokken fehlen

**Non-Gonokokken Urethritis)
(NGU)**

Chlamydien – What's up



Ein Problem?

Chlamydien – Infektion (Serotyp D-K)

- Non- / Post-Gonokokken Urethritis (NGU / PGU)
- Mukopurulente Zervizits

Urethritis: beim **Mann** 30% aller Fälle,
bei der **Frau** bei etwa 60% ursächlich

Proktitis: bei **MSM** bis zu 15% der Fälle von
C.trachomatis verursacht

Therapie: Doxycyclin 100 mg 2 x 1 tgl. über 7 Tage
oder Azithromycin 1 g p.o. als Einmaldosis

Resistenzentwicklung nicht beobachtet;
Hauptursache des Th. Versagens meist fehlende
Partnerbehandlung

Chlamydien - Infektion

- **Okuläres Trachom (endemisch)** Serotyp A - C
- **Okulogenitale Syndrome** Serotyp D – K

Non- / Post-Gonokokken Urethritis (NGU/PGU) Mukopurulente Zervizits

Salpingitis / Endometritis

Epididymitis

Proctitis

Pelvic Inflammatory Disease (PID) mit Folgen

Sex. Acquired Reactive Arthritis (SARA)

Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtiz Syndrom)

Paratrachoma (inclusion conjunctivitis)

- **Kinder** ophthalmia neonatorum / Pneumonie
- **Lymphogranuloma venereum** Serotyp L1-L3

Non-gonorrhoeische-Non-Chlamydien-Urethritis (NGNCU) I

- **Pathogen:** *M. hominis*, *Ureapl. urealyticum*, *M. genitalium* (1980 entdeckt mittels Elektronenmikroskop), sind die kleinsten vermehrungsfähigen Bakterien. Im Gegensatz zu allen anderen Bakterien fehlt ihnen eine Zellwand. Sie leben aerob bis fakultativ anaerob und sind von vielgestaltiger (pleomorpher), Gestalt.
- *M. hominis* kann mit einer Pelvic inflammatory disease assoziiert sein, und bei 60% der Patientinnen mit post-partalem Fieber

Häufig Kolonisierung des Genitaltraktes mit
M. hominis, *Ureapl. urealyticum*
bei sexuell aktiven Männern und Frauen

Non-gonorrhoeische-Non-Chlamydien-Urethritis (NGNCU) II

M. genitalium

beim **Mann** Prävalenz bei NGNCU 10-35%,

bei der **Frau** Assoziationen mit Urethritis (odds ratio 1,66),
Zervizitis, Endometritis und PID (odds ratio 2,14),
Frühgeburtlichkeit, Abortus beschrieben; bei 40% der
Frauen von der Vagina isoliert (pathogen?) ;

Aber: 40-75% asymptomatisch

Nachweis: NAATs (nicht verfügbar)

Therapie der NGNCU

M. hominis: **Doxycyclin** 100 mg p.o. / 2xtgl / 7Tage
(Resistenzen möglich)

U. urealyticum: **Doxycyclin** 100 mg p.o. / 2xtgl / 7Tage
(10% sind resistent gegen Tetrazykline, von diesen
zusätzlich 40% gegen Erythromycin)

M. genitalium **Azithromycin** 1g ED

oder: Azithromycin 500mg 1x, + 250mg 1xtgl / 2-5 Tage

oder Josamycin 500mg 3xtgl / 10 Tage

oder Moxifloxacin 400mg/d 10-14 Tage

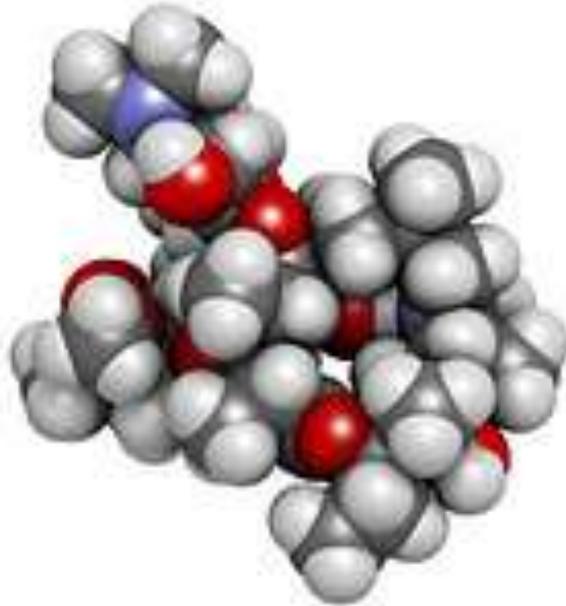
- schlechtes Ansprechen auf Doxycyclin (nur 17-37%)

M. genitalium - Prävalenz



- Niederlande: **4,5%** De Jong, Int J STD&AIDS 2016
- Frankreich: **3,4%** Pereyre, Clin Microbiol Infect 2017
- USA (**MSM**): **6,6%** (Urin), **0,9%** (Rachen), **5,8%** (rektal)
Munson, J Clin Microbiol 2017
- Niederlande (Utrecht): **1,9%** Jenniskens, Infect Dis 2017
- Schweden: **9,6%** Nolskog, Eu J Clin Microb Infect Dis 2018

M. genitalium - Resistenz



Makrolide!

- London: **64,9%**
- Neuseeland: **72%**
- Kanada: **47%%**
- Schweden: **18%**
- Finnland: **30,8%**

Broad, Sex Transm Infect 2017
Basu, J Clin Microbiol 2017
Chernesky, Sex Transm Dis 2017
Björnelius, Sex Transm Dis 2017
Hokynar, Int J STD & AIDS 2018

Mycoplasma genitalium: a potential new superbug

Experts warn that without proper diagnosis and management, *Mycoplasma genitalium* infection could become untreatable. Tony Kirby reports.

Lancet 2018

“Failing to change current practice will see this infection become resistant to first and second line antibiotics within the next decade and will undoubtedly lead to a public health emergency.”

2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections

JEADV 2016

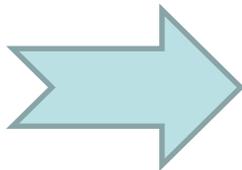
J.S. Jensen,^{1,*} M. Cusini,² M. Gomberg,³ H. Moi^{4,†}

- Azithromycin 1,5g (Tag 1: 500mg; Tage 2-5: je 250mg po)

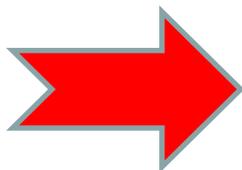
ABER

- Read et al; **Azithromycin 1,5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral *Mycoplasma genitalium***

Clin Infect Dis 2017



Kein Unterschied im Ansprechen



Lösung:

Genotypische Resistenzprüfung

Developing a Public Health Response to *Mycoplasma genitalium*

J Infect Dis 2017

Matthew R. Golden,^{1,2} Kimberly A. Workowski,^{3,4} and Gail Bolan⁴

¹Center for AIDS and STD, University of Washington, Seattle; ²Public Health–Seattle & King County, Washington; and ³Department of Medicine, and ⁴Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Molekularenetische Schnelltests zur genotypischen Resistenzprüfung

Klinische Diagnose NGU

Doxycyclin 100mg 2x tgl / 7 Tage
Tests für GO, CT, *M.genitalium*

Pos CT oder kein Erreger-Nw

Keine weitere Therapie
Wenn Ø Symptome

Pos Makrolid-sens. *M.genitalium*.

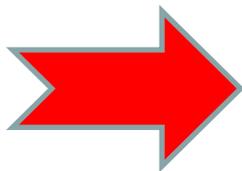
Azithromycin +/- Moxifloxacin
400mg 1xtgl / 10d

Pos Makrolid-resist. *M.genitalium*.

Moxifloxacin
400mg 1xtgl / 10d
+/-
2. Antibiotikum
zB Pristamycin

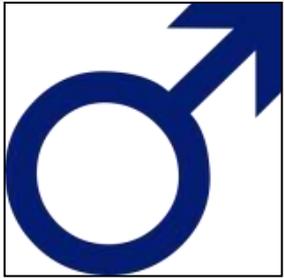
M. genitalium – neue Antibiotika??

- Li et al, Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection Int J STD AIDS 2017; 28:1106.
→ **Moxifloxacin** vor 2010 100% **Heilung**; ab 2010 **89%**
- Read TRH et al. **Use of Pristinamycin** for macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infection. Emerg Infect Dis 2018; 24:328–35. → **nur 75% Heilung** von Makrolid-resistenten Infektionen
- **Sitafloxacin** is a new-generation, broad-spectrum oral fluoroquinolone



**Das Fortführen einer Mono-Therapie
wird die Prävalenz der resistenten
M. genitalium Stämme weiter erhöhen**

Leitsymptom Fluor



Urethraler
Fluor

- Gonorrhoe
- NGU
- NGNCU

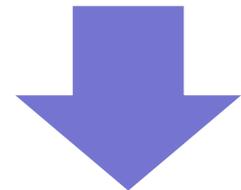


Zervikaler
Fluor

- Gonorrhoe
 - Chlamydien oder Myko/Ureaplasmen: mucopurulente Zervizitis
- ODER**
- Infektion oberer Genitaltrakt



Vaginaler
Fluor



- Bakteriell Vaginose
- Candidose
- Trichomonaden



12/2009 Notfallambulanz des AKH

Anamnese:

- seit 6 Wo Muskelschmerzen in den UE
- Nachtschweiß, AZ-Verschlechterung
- Exanthem

Labor:

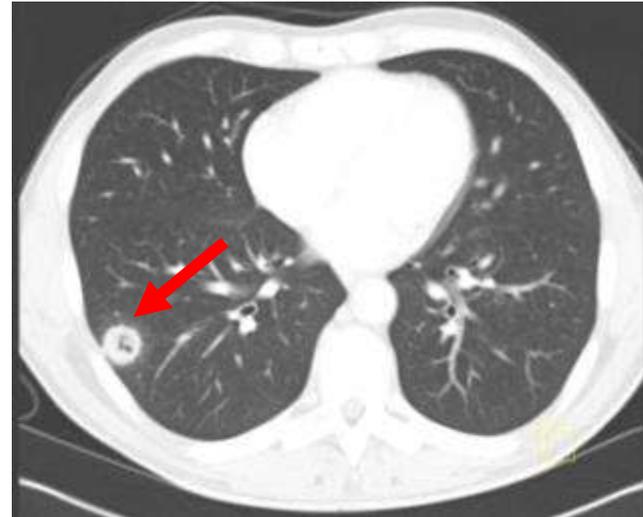
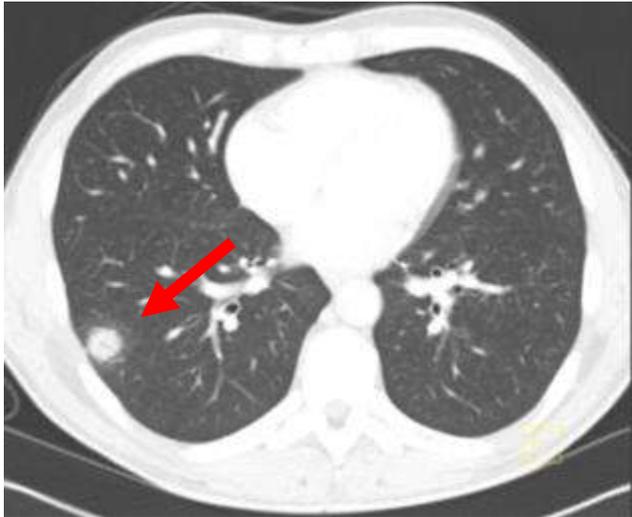
- AP 202 ↑ (40-129 U/l)
- γ -GT 171 ↑ (<55 U/l)
- Leukozyten 12 ↑ (4-10 G/l)
- CRP 8 ↑ (<1mg/dl)

Cor / Pulmo Röntgen:

- Rundherd im rechten Unterlappen

→stationäre Aufnahme auf interner Abteilung

CT - Thorax



Tumor, Metastasen, Abszess, Tbc...?





einige Wochen vor Exanthem: genitales Ulcus



Syphilis Serologie

- VDRL qualitativ reaktiv
- VDRL quantitativ Titer 1:256
- TPPA reaktiv
- FTA-Abs reaktiv
- T.pall IgM-ELISA reaktiv

Diagnosen:

1. Syphilis im Sekundär Stadium

&

2. Tumor, Metastasen, Abszesse, Tbc...?



Lungenbiopsie (kavernöser Rundherd):

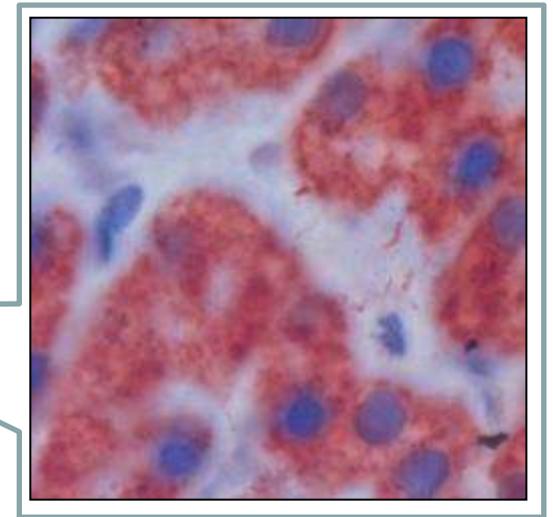
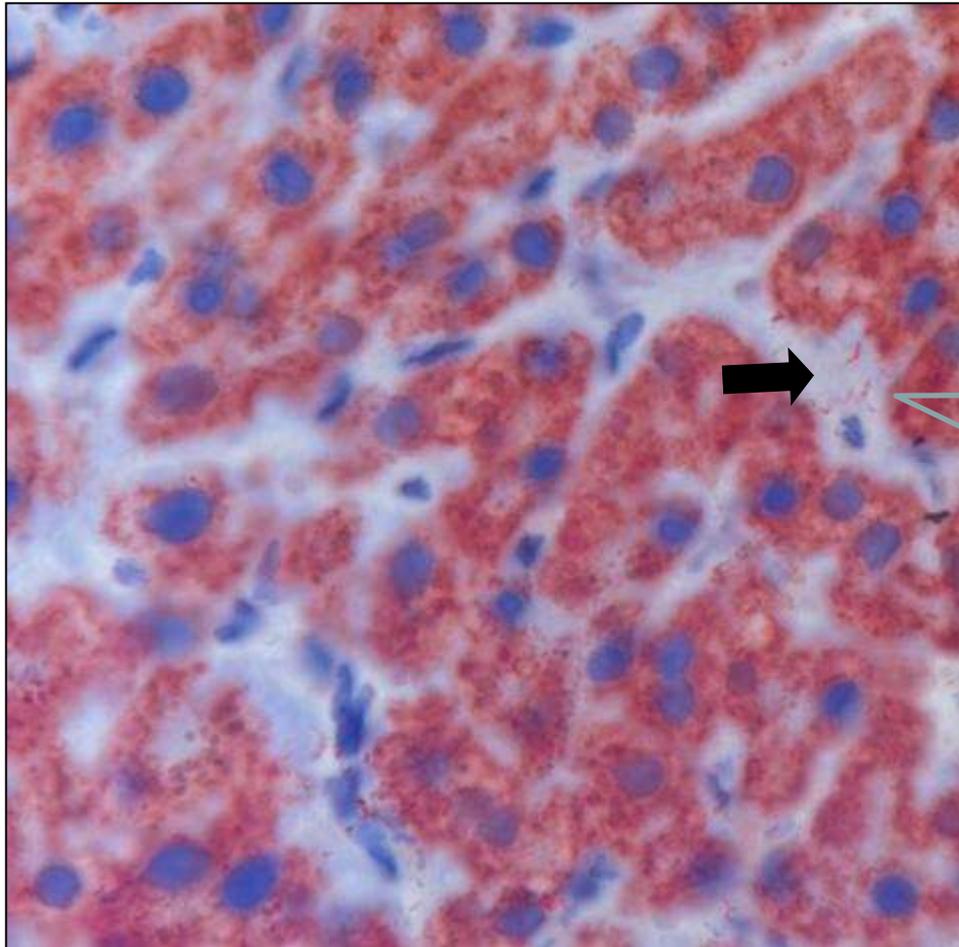
- Bronchiolitis
- kein Malignomnachweis
- keine Tbc

Leberbiopsie:

- kein Malignomnachweis
- lympho- plasmazelluläre Infiltration

Immunhistochemische Fbg (Leberparenchym)

direkter Erregernachweis: *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*



„syphilitische Hepatitis“

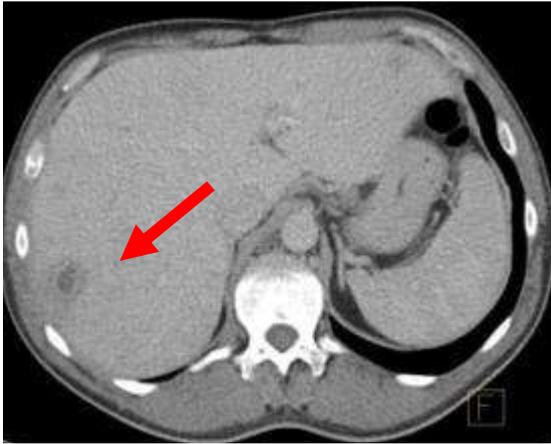
Verlauf

vor Therapie*

Woche 8

Woche 20

Leber



Lunge



***) einmalig 2,4 Mio IE Benzathinpenicillin (Retarpen®) i.m.**



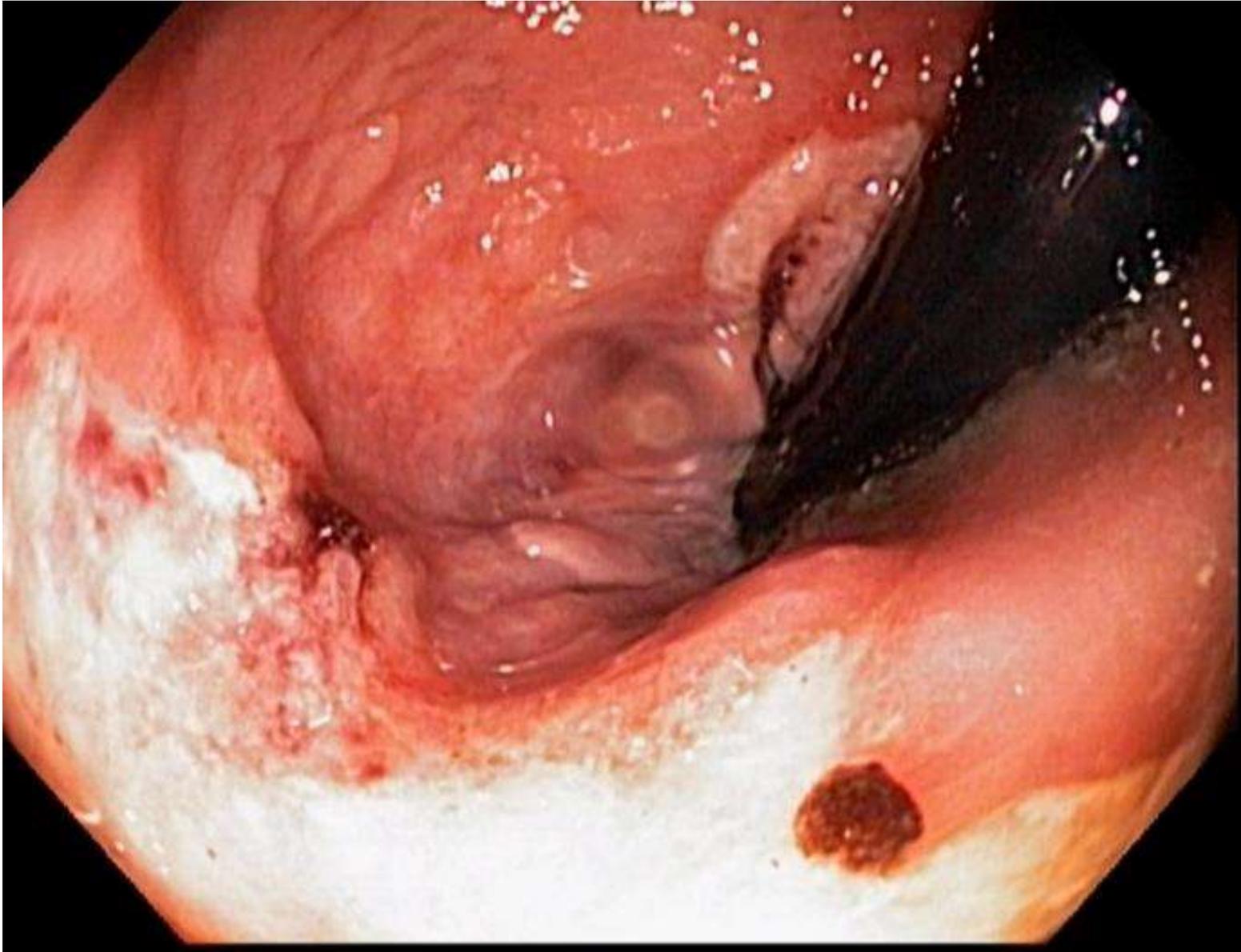
1/2010:

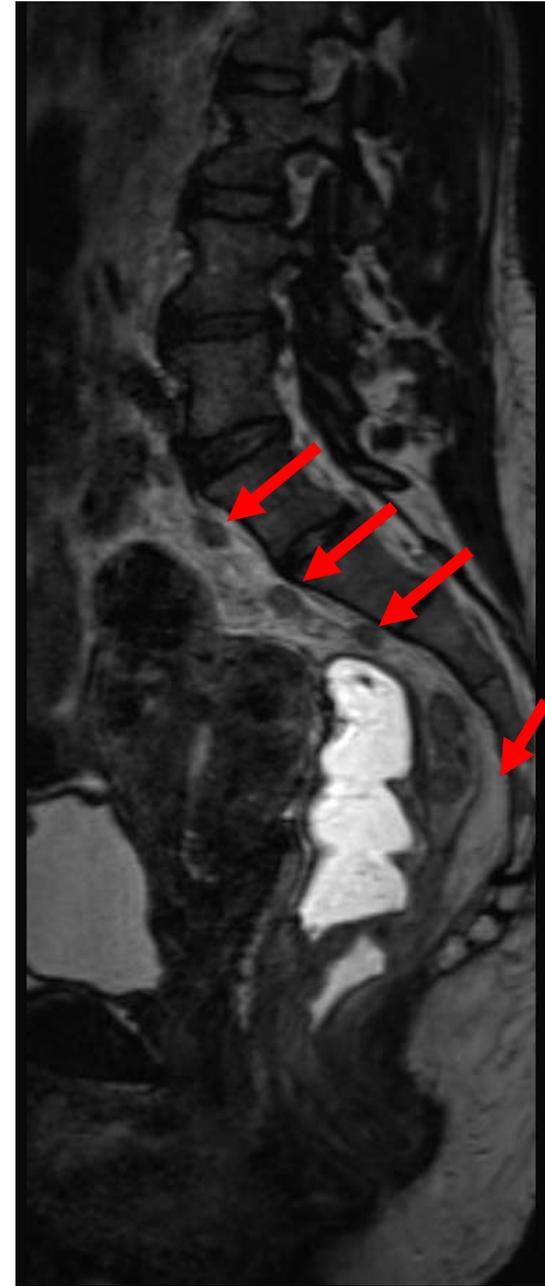
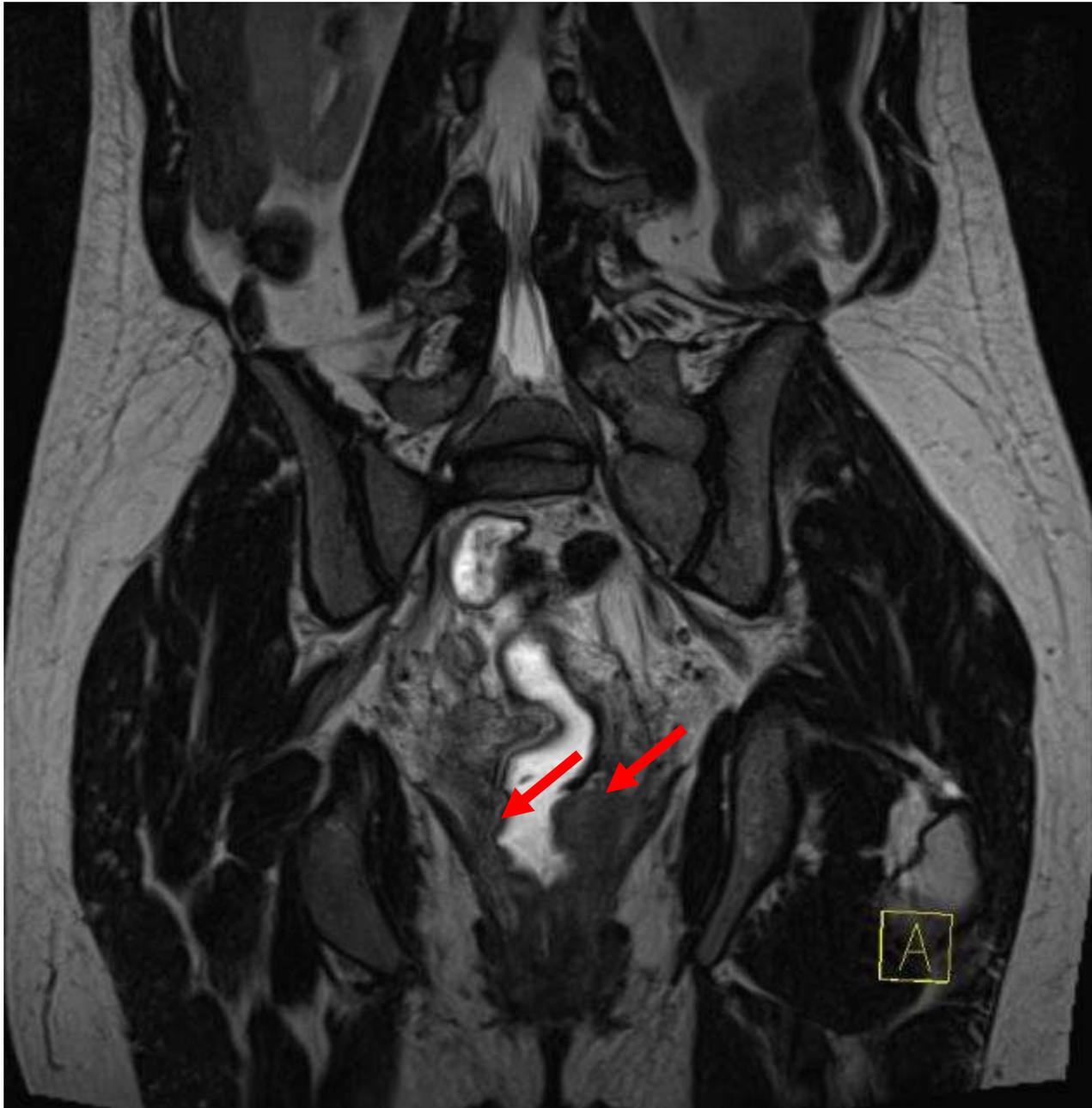
Seine Frau „konnte“ nicht mehr zur Partnerkontrolle kommen, weil

sie bereits auf der chirurgischen Abteilung stationär aufgenommen war aufgrund von:

- **Rektumschmerzen**
- **Obstipation**

5 cm großer, derber und erodierter rektaler Tumor







- seitens der Chirurgie bestand ein hochgradiger Verdacht auf Rektumkarzinom
- ein OP Termin für Rektumamputation und Stomaanlage war bereits festgelegt

Ergebnis multipler Histologien:

- kein Malignomnachweis
- ausschließlich entzündlich veränderte Dickdarmschleimhaut

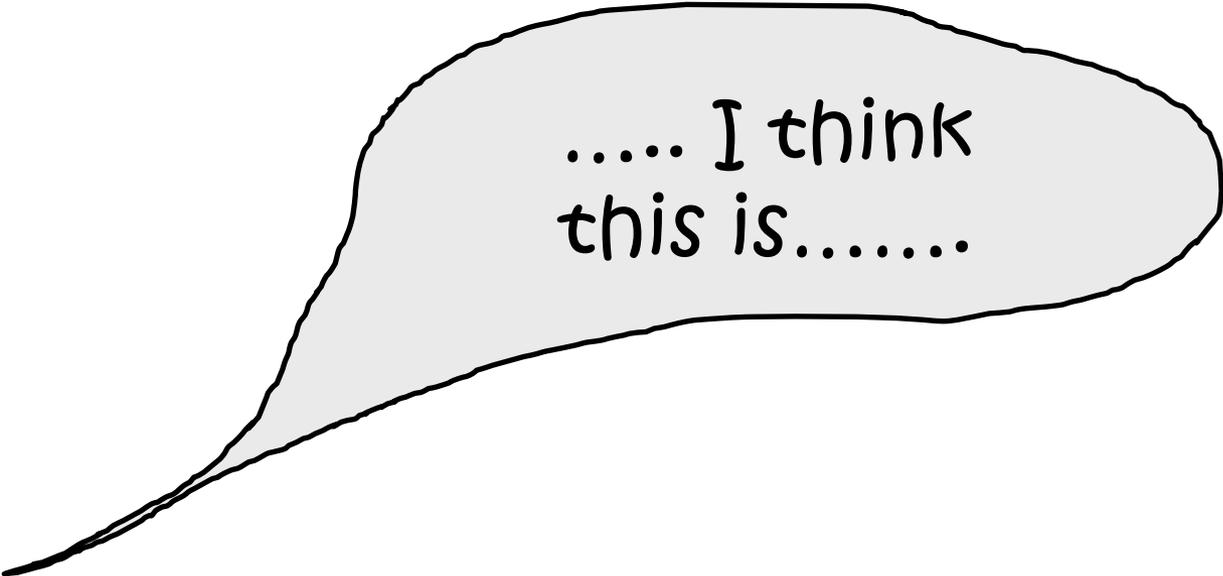
 Vorstellung auf der STD-Ambulanz



Syphilis Serologie

- VDRL qualitativ reaktiv
- VDRL quantitativ Titer 1 : 128
- TPPA reaktiv
- FTA-Abs reaktiv
- T.pall.IgM-ELISA reaktiv

A case for Dr. House

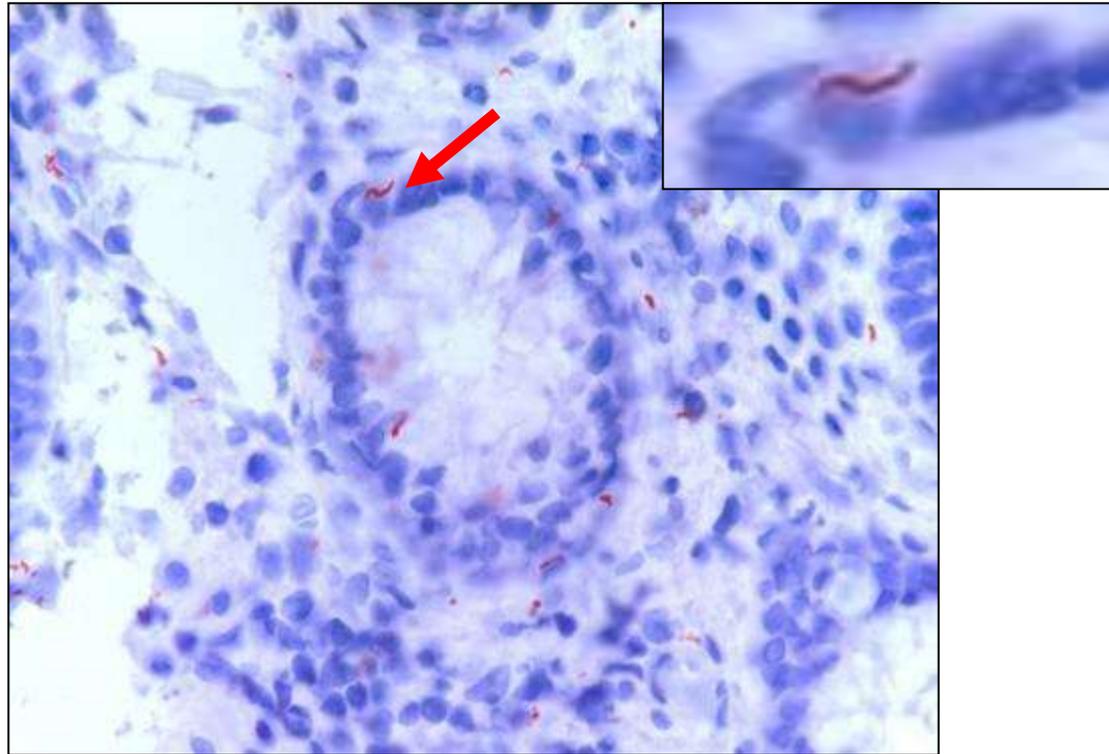


..... I think
this is.....

**Syphilitischer Primäraffekt
des
Rektums**

Immunhistochemische Fbg (,Tumorgewebe‘ Rektum)

direkter Erregernachweis: *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*



„syphilitische Proktitis“

Verlauf

vor Therapie

Woche 12

Coloskopie



MRT-Becken

