Bad-Honnef-Symposium 2012

Venerologische und urogenitale Infektionen

16. bis 17. April 2012, Arbeitnehmer-Zentrum Königswinter, ausgerichtet von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V., der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. und der Deutschen STD Gesellschaft e. V.

Abstracts – Reihenfolge nach Programm

Tagungsprogramm: siehe PEG-Mitteilungen, Seite xx

Montag, 16. April 2012

Guidelines on management of catheter-associated UTI

Peter Tenke, Bela Koves, Dept of Urology, Jahn-Ferenc Hospital, Koves u. 1, Budapest 1204, Hungary, E-Mail: tenke.peter@jahndelpest.hu

The use of urological devices, especially urinary catheters forms the basis of the daily praxis in urological departments, and also has a great importance in every medical discipline. Using a foreign body always increases the risk of infectious complications. Approximately 40% of nosocomial infections originate in the urinary tract, and most patients with nosocomial urinary tract infections (UTIs) have permanent urethral catheterisation or other urinary foreign body. Catheter associated urinary tract infections (CAUTI) are the most common nosocomial infections worldwide. Although largely asymptomatic, they are reservoirs for antibiotic resistance and contribute to morbidity in hospitals and long term care facilities.

When UTI occurs in a catheterized patient it always requires special attention and knowledge. Due to biofilm formation there are different causative pathogens with different sensitivities from what we see in the urinary tract without foreign body. The present of a CAUTI needs special evaluation of the diagnostic results (e.g. urine cultures), and the choice of antibiotic, also the length of the therapy can differ from the convectional ones. The correct diagnosis and treatment of CAUTIs is of utmost importance for everybody deal-

ing with urinary catheters. The presentation will cover the evidence based management recommendations of the different guidelines about CAUTI.

Antibiotika-Empfindlichkeit von HWI-Erregern

Michael Kresken, Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach, E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Häufigster Erreger unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) ist *Escherichia coli* mit einem Anteil von 75 bis 80%. Von den 243 *E. coli*-Stämmen, die im Rahmen der ARESC-Studie im Zeitraum 2003 bis 2006 in Deutschland isoliert wurden, zeigten 35% Resistenz gegen Ampicillin, 26% gegen Cotrimoxazol, jeweils 5% gegen Ciprofloxacin und Nitrofurantoin, 1,2% gegen Amoxicillin/Clavulansäure und jeweils weniger als 1% gegen Cefuroxim und Fosfomycin. In der PEG-Resistenzstudie 2010 wurden für *E. coli*-Urinisolate aus dem niedergelassenen Bereich folgende Resistenzraten ermittelt: Amoxicillin 43%, Cotrimoxazol 31%, Ciprofloxacin 20%, Cefuroxim 10%, Fosfomycin 1,2% und Nitrofurantoin 0,8%. Der Anteil von multiresistenten Stämmen (Amoxicillin R, Cefpodoxim NS, Ciprofloxacin NS) an allen Isolaten betrug 6,4%.

E. coli ist auch der häufigste Erreger von nosokomialen HWI (Anteil rund 30%), gefolgt von *Pseudomonas* spp. (13%), *Enterococcus* spp. und *Klebsiella* spp. (je 10%). In der PEG-Studie von 2010 erreichte das Resistenzniveau bei *E. coli* gegen Fluorchinolone 32% bei den >65-Jährigen und 24% bei jüngeren Patienten. Der Anteil der Cefotaxim-resistenten Stämme (Mar-

ker für Verdacht auf ESBL-bildende Stämme) an allen Harnwegsisolaten stieg von <1% im Jahr 1995 auf 15% im Jahr 2010. Der Anteil der multiresistenten Stämme (Amoxicillin R, Cefotaxim NS, Ciprofloxacin NS) im Jahr 2010 betrug 13%.

Die Resistenzhäufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* gegen *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) sowie Piperacillin (±Tazobactam) erhöhte sich von etwa 5% in 1995 auf rund 20% in 2010. Bei den untersuchten Carbapenemen war ebenfalls ein steigender Resistenztrend zu beobachten. Das Resistenzniveau lag aber unter dem der anderen Beta-Lactame. Die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin im 15-jährigen Beobachtungszeitraum variierte zwischen 20% und 30%. Bei *K. pneumoniae* stieg die Resistenzhäufigkeit gegen Cefotaxim von 1% auf 11% und gegen Ciprofloxacin von 4% auf 16%.

Bei den Enterokokken muss im Hinblick auf die Antibiotika-Empfindlichkeit zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* unterschieden werden. Im Jahr 2010 fanden bei *E. faecalis* weniger als 2% Ampicillin-resistente Stämme, während der Anteil bei *E. faecium* >90% betrug. Eine Resistenz gegen Vancomycin zeigten 16% *E. faecium*-Isolate.

PK/PD in der Therapie von Harnwegsinfektionen und Prostatitis

Florian M. E. Wagenlehner, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Rudolf-Buchheim Straße 7, 35392 Gießen

Urogenitale Infektionen sind häufige Infektionen, sowohl im ambulanten, als auch nosokomialen Bereich. So-

Umbruch zur Prüfung

wohl bei unkomplizierten, als auch bei komplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) zeigen sich zunehmende Infektionsraten. Pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Aspekte in der Therapie von unkomplizierten und komplizierten HWI werden deswegen immer wichtiger, um die antibiotische Therapie zu optimieren und neue Antibiotika in dieser Indikation zu testen. Für die Therapie der unkomplizierten Zystitis sind geeignete PK/PD-Parameter bisher nicht evaluiert. Für die Therapie der komplizierten HWI korreliert die Bestimmung der urinbakteriziden Titer mit den klinischen Ergebnissen. Weiterhin ist eine pH-abhängige Veränderung der antibakteriellen Aktivität im Urin bei einer Reihe von antibiotischen Substanzen zu beobachten. Inwieweit sich dieser Effekt klinisch signifikant bemerkbar macht, ist jedoch unklar.

Die Prostata stellt ein pharmakokinetisch für Antibiotika schlecht erreichbares Organ dar. PK/PD-Aspekte sind deswegen umso wichtiger in der Therapie. In wenigen Studien wurde dies jedoch bisher berücksichtigt. In einer Studie zeigte sich, dass ein hoher klinischer Erfolg bei Fluorchinolon-Therapie einer chronisch bakteriellen Prostatitis nur bei MHK-Werten der Erreger unter 1,0 mg/l zu erwarten ist. Somit ist eine MHK-Erhöhung ursächlicher Erreger, selbst unter der Resistenzgrenze, bei der Therapie der chronisch bakteriellen Prostatitis klinisch bedeutsam.

PK/PD-Parameter stellen in der Therapie urogenitaler Infektionen einen wichtigen Aspekt dar, um zum einen Therapieoptimierungen herauszustellen und zum anderen neuere Antibiotika für die Therapie urogenitaler Infektionen zu evaluieren, und sollten deswegen in die klinische Routine übersetzt werden.

Therapiestrategien bei urogenitalen Infektionen nierentransplantierte Patienten

Undine Ott, KfH Nierenzentrum Jena, Zur Lämmerlaide 1, 07751 Jena, E-Mail: Undine.Ott@kfh-dialyse.de

Nierentransplantierte Patienten erleiden besonders häufig urogenitale Infektionen. Im eigenen Patientengut

konnte bei 74% der transplantierten Frauen und 53% der transplantierten Männer eine signifikante Bakteriurie nachgewiesen werden. Problematisch ist die Häufung schwerer Verläufe wie Transplantatpyelonephritis oder Urosepsis, die nicht selten intensivmedizinisch behandelt werden müssen und die Transplantatfunktion nachhaltig gefährden.

Prädisponierende Faktoren sind die systemische Immunsuppression, Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, eine eingeschränkte Nierenfunktion, anatomische Besonderheiten (Reflux ins Transplantat, Harnabflussstörungen) und möglicherweise auch eine gestörte lokale Abwehr. Erreger, die bei nierentransplantierten Patienten nachgewiesen werden, weisen besonders aggressive Virulenzmerkmale auf. Diese führen zur Persistenz der Erreger im Harntrakt, zu einer starken Invasivität, Toxizität sowie Resistenzentwicklung. Auslösende Erreger sind in erster Linie E. coli und Enterokokken, die in den letzten Jahren zunehmende Antibiotikaresistenzen aufweisen.

Grundlage der Therapie ist die Erregerdiagnostik (bei Rezidiv unerlässlich). Weiterhin müssen bei rezidivierenden Infektionen prädisponierende Faktoren wie Harnabflussstörungen ausgeschlossen werden. Wegen der Besonderheiten in diesem Patientenkollektiv werden zur Therapie häufig Gyrasehemmer eingesetzt. Eine Alternative ist die Verwendung von Aminopenicillinen in Abwägung der lokalen Resistenzlage. Bei ESBL-Bildnern ist bei guter Nierenfunktion eine Fosfomycin-Gabe erfolgreich. Zur Vermeidung von Rezidiven sind bei fehlenden invasiven Infektionszeichen alternative Therapieoptionen wie Cranberry-Präparate, Nitroxolin, Nitrofurantoin (bei guter Nierenfunktion) einzusetzen. Eine engmaschige Kontrolle ist dabei erforderlich. Wahrscheinlich muss nicht jede asymptomatische Bakteriurie behandelt werden. Bei therapierefraktären bzw. häufig rezidivierenden Infektionen ist eine Fokussanierung durch Nephrektomie der Eigennieren in Betracht zu ziehen.

Literatur

Oelschläger T, Fünfstück R. Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau – Erregervirulenz und Wirtsreaktion. *Urologe A* 2006;45:412–20.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–20.

Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897–902.

Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen in der Allgemeinmedizin

Eva Hummers-Pradier¹ und Guido Schmiemann²

¹ Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Hummers-Pradier.Eva@mh-hannover.de

² Institut für Public Health und Pflegeforschung Abteilung 1: Versorgungsforschung/Department for Health Services Research Universität Bremen, Grazer Straße 4, 28359 Bremen, E-Mail: schmiemann@uni-bremen.de

Harnwegsinfekte sind in der Primärversorgung relativ häufige Erkrankungen, und meist Anlass für eine Antibiotikaverordnung. Idealerweise richten niedergelassene Ärzte ihr Vorgehen nach wissenschaftlicher Evidenz bzw. evidenzbasierten Leitlinien aus, so der interdisziplinären S3-Leitlinie Harnwegsinfekte oder an der mit ersterer abgestimmten DEGAM-Leitlinie Brennen beim Wasserlassen (2009). Diese empfehlen, anhand von Anamnese und Symptomen nach unkomplizierten HWI und solchen mit höherem Risiko komplizierter Verläufe zu unterscheiden, Letztere erfordern ein anderes Vorgehen. Bei unkomplizierten Patientinnen mit typischen Symptomen erfolgt allenfalls eine orientierende Urindiagnostik mit Teststäbchen, um die bereits hohe A-priori-Wahrscheinlichkeit eines HWI weiter abzusichern; die Behandlung ist empirisch. Empfohlen ist eine Kurzzeittherapie mit Trimethoprim (ggf. Nitrofurantoin) oder eine Einmaldosis Fosomycintrometamol. Verordnungsstatistiken sowie Beobachtungsstudien zeigen jedoch, dass die Leitlinienempfehlungen nur teilweise bzw. nur in wenigen Praxen umgesetzt werden, während generell zu viele Fluorchinolone und andere Antibiotika zweiter Wahl verordnet werden.

In einer aktuellen Beobachtungsstudie schickten teilnehmende Hausärzte zeitweilig von allen Patientinnen mit HWI-Symptomen Urinproben zur Kul-

Umbruch zur Prüfung

tur ein. Das aus 258 eingeschlossenen Patientinnen resultierende Erreger- und Resistenzprofil weicht durchaus von den sonstigen (selektierten) Laborspektren ab: der Anteil von *E. coli* ist mit rund 73% vergleichsweise niedrig, die Resistenzen sind etwas niedriger als sonst angegeben (z.B. Trimethoprim 18%, Ciprofloxacin 12%, Nitrofurantoin 1%).

Eine Studie der Autorin stützt zudem die Hypothese, dass viele HWI selbstheilend sind und womöglich eine symptomatische Therapie in vielen Fällen ausreicht. Ein größerer RCT zur Frage, ob mit dieser Strategie ohne klinische Wirksamkeitseinbuße Antibiotika gespart werden können, läuft gerade an. Zur Behandlung von Männern mit Symptomen eines Harnwegsinfekts gibt es noch sehr wenig Evidenz. Insgesamt bestehen bei der Behandlung von Patienten mit Symptomen eines Harnwegsinfekts durchaus noch Möglichkeiten für rationaleres Vorgehen, allerdings auch Evidenzlücken und offene Fragen der praktischen Umsetzbarkeit.

Literatur

- Schmiemann G, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Brennen beim Wasserlassen – Update 2009. Omikron Publishing/DEGAM 2009. <http://leitlinien.degam.de/index.php?id=73>
- Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, et al. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:361–7.
- Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, et al. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A* 2011;50:153–69.
- Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30.

Prävention der rezidivierenden Harnwegsinfektion

Priv.-Doz. Dr. med. Winfried Vahlensieck, Chefarzt der Abteilung Urologie Onkologie Nephrologie – Rehabilitationsklinik Wildetal, Mühlenstraße 8, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: Winfried.Vahlensieck@t-online.de

Bei der Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI) sollte zwischen unkomplizierten, den Patienten belästigenden, aber nicht gefährdenden Infektionen wie der rezi-

divierenden Zystitis der jüngeren Frau und potenziell bedrohlichen Infektionen wie beispielsweise rHWI bei Kindern mit Reflux und Nierennarben unterschieden werden. Überwiegend sind junge oder postmenopausale Frauen von rHWI (≥ 3 /Jahr) betroffen, wobei meist keine therapierbaren prädisponierenden Faktoren zu finden sind.

Bei den Behandlungsmöglichkeiten kann man eine allgemeine Prophylaxe von medikamentösen Verfahren abgrenzen.

Durch allgemeine Prophylaxemaßnahmen wird etwa ein Drittel der Patienten infektfrei.

Durch die Antibiotikaphylaxe (abends $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{6}$ der therapeutischen Dosis, einmalig postkoital oder patienteninitiierte Selbsttherapie) lässt sich die Rezidivrate von rHWI um 95% senken. Gemäß den Leitlinien der EAU sollte Nitrofurantoin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, bei speziellen Indikationen Cephalexin und Fluorchinolone eingesetzt werden.

Die Ansäuerung des Harns oder die orale bzw. parenterale Immunprophylaxe stellen eine Alternative für Patientinnen mit rHWI dar, bei denen eine Antibiotikaphylaxe nicht effektiv ist. Trotz positiver Evidenz der Prophylaxe mit Cranberries durch Verringerung der bakteriellen Adhäsion ist die optimale Form der Therapie (Saft, Tabletten, konservierte Beeren – Dosis, Dauer, Behandlungsintervalle) noch zu klären. Die Verringerung der vaginalen Vorfeldbesiedlung durch lokale Hormone ist bei Frauen in der Postmenopause ohne wesentliche Nebenwirkungen wirksam. Therapeutische Ansätze gibt es auch für die Beeinflussung der bakteriellen Darmflora oder eine Immunmodulation durch Akupunktur und stationäre Rehabilitation.

Wichtig ist die Entwicklung eines evidenzgestützten Algorithmus, um Kollateralschäden durch den zwar effektiven, aber problematischen Einsatz (gesteigerte Resistenzraten) von auch für akute Infektionen eingesetzten Antibiotika zu verringern.

Dienstag, 17. April 2012

Genitale Infektionen und Infertilität

Prof. Dr. Wolfgang Weidner, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, UKGM – Standort Gießen, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen, E-Mail: wolfgang.weidner@chiru.med.uni-giessen.de

Bis heute ist der Zusammenhang zwischen urogenitalen Infektionen und Fertilitätsproblemen beim Mann nicht eindeutig geklärt. Es wird geschätzt, dass urogenitale Infektionen in bis zu 10% eine Infertilität erklären. Dazu kommt die Möglichkeit, dass sexuell übertragbare Erreger mit den Spermatozoen auf die Partnerin übertragen werden. Derzeit wird für unterschiedlichste Erreger eine unterschiedliche Bedeutung diskutiert, wobei Infektionen durch typische uropathogene Erreger nur einen kleinen Teil der Infektionen darstellen, die in der Fertilitätssprechstunde relevant sind. Dies gilt auch für den Nachweis von STD-Organismen und Viren. Als virale Ursachen sind derzeit die Mumps-Orchitis und HIV-Infektionen akzeptiert. Der größte Teil aller Patienten leidet unter einer Entzündungsreaktion im Ejakulat, die nicht gesichert mit einer urogenitalen Infektion assoziiert werden kann. Der Nachweis von Leukozyten/Zytokinen scheinen eine wichtige Rolle für die Spermaqualität zu spielen. Darüber hinaus kommt erschwerend hinzu, dass es häufig nicht möglich ist, zwischen einzelnen infektiös-entzündlichen Entitäten des Uro-Genitaltrakts (d.h. Prostatitis, Prostata-Vesikulitis und Epididymitis) zu differenzieren. Diese werden nach WHO als Male Accessory Gland Infection/Inflammation angesehen.

Eine antibiotische Therapie bei Infertilität ist nur dann gerechtfertigt, wenn der Hinweis auf eine infektiöse Ursache besteht. Die Therapie ist bis heute nur auf die Erreger-Eradikation gerichtet, eindeutige Daten zur Verbesserung der Entzündungssituation oder des Fertilitätsstatus liegen nicht vor. Eine antientzündliche Therapie ist nur für die Prostatitis diskutiert. Hier gibt es Daten von prospektiven Studien zur Symptomatik, aber nicht zur Infertilität. Eine Reduktion der Entzündungszellen ist durch Spermaaufbereitung (z.B. Glaswoll-Filtration) zu erreichen.

Umbruch zur Prüfung

Zusammenfassend ist der Zusammenhang zwischen urogenitalen Infektionen und Infertilität unklar.

Genitale Herpesvirus-Infektionen

Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr, Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Straße 40, E-Mail: H.W.Doerr@em.uni-frankfurt.de

Der Herpes genitalis ist eine der wichtigsten sexuell übertragenen Infektionskrankheiten. In Praxis und Klinik werden seit Jahren zunehmende Erkrankungsziffern registriert, obwohl die Durchseuchung in Deutschland seit 30 Jahren stabil geblieben ist, wie Seroprävalenzstudien gezeigt haben. Von den beiden HSV-Typen galt früher – abgesehen von einzelnen Ausnahmen – der Typ 2 als der Erreger des Herpes genitalis, während HSV-1 als Verursacher extragenitaler Herpes-Erkrankungen gesehen wurde. In den letzten zehn Jahren wurde jedoch der Typ 1 in etwa 20 % bei Männern und in etwa 25 % bei Frauen aus Herpes-genitalis-Läsionen isoliert. Ähnliche Befunde werden aus den USA berichtet. Die Typendifferenzierung hat klinische Bedeutung, da dem HSV-1 eine etwas niedrigere Pathogenität und Rezidivhäufigkeit im Genitalbereich zugeschrieben werden als dem HSV-2. Labordiagnostisch steht heute die PCR ganz im Vordergrund, obwohl der Antigentest und die Virusschnellisolierung (shell vial technique) ihr kaum nachstehen. Die Antikörperbestimmung hat ihren Wert meist nur in der Ausschlussdiagnose. Wegen größerer und längerer Virusproduktion ist HSV-2 besonders gefürchtet im Hinblick auf den fatalen Herpes neonatorum generalisatus, wenn kurz vor der Geburt ein Herpes genitalis bei der schwangeren Frau auftritt. Dennoch wird die Sectio caesarea nicht mehr als obligatorisch gesehen, sondern gegebenenfalls der Geburtstermin verzögert. Bei immunkompromittierten AIDS-Patienten kann der Herpes genitalis (speziell durch HSV-2) einen chronischen Verlauf nehmen. Auch exogene Reinfektionen sind möglich, wie Genosubtypisierungen gezeigt haben. Diese beruhen auf der Analyse der Virusenvelope-Glykoproteine E, G und I. Danach werden zwei „clades“, A und B, unterschieden, die in Deutschland ko-

zirkulieren und auch intergenetische Rekombinanten gebildet haben. Differenzialdiagnostisch ist beim Herpes genitalis neben HSV-2 und -1 auch an VZV zu denken (Herpes zoster progenitalis). In Abwesenheit einer wirksamen Impfung kann zur Vermeidung häufiger und schwerer Herpes-genitalis-Rezidive nur die Chemoprophylaxe mit niedrigerer Dosierung eines Herpes-Virostatikums eingesetzt werden. Bei Therapieversagen wird die phäno- und genotypische Resistenztestung durchgeführt.

LGV-Epidemie

Thomas Meyer, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail: th.meyer@uke.de

Lymphogranuloma venereum (LGV) ist eine sexuell übertragene Erkrankung, die durch Chlamydia trachomatis Serovars L1, L2 oder L3 verursacht wird. Im Jahr 2003 wurde in Rotterdam ein LGV-Ausbruch bei MSM (Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten) beobachtet. Seitdem sind zunehmend Fälle in Europa, Nordamerika und Australien beschrieben worden, die fast ausschließlich die MSM-Population betrifft. In der Mehrzahl der Patienten manifestiert sich die Erkrankung mit anorektaler Symptomatik. Die inguinale Symptomatik (Lymphadenopathie, Bubo) tritt bei MSM vergleichsweise selten auf. Der Großteil der Patienten ist HIV-infiziert und vielfach liegen weitere sexuell übertragbare Infektionen vor. Die Bestätigung eines LGV bei vorliegender anorektaler oder inguinaler Symptomatik erfordert den Nachweis einer C.-trachomatis-Infektion und die Identifizierung des Serovars L1, L2 oder L3, da anorektale Läsionen auch durch andere C.-trachomatis-Serovare verursacht werden können.

Alle bisher identifizierten Fälle im Rahmen des LGV-Ausbruchs bei MSM wurden durch Serovar L2 verursacht. Durch die genetische Analyse der Isolate konnte in vielen Fällen eine L2-Variante (L2b) identifiziert werden, die sich von der L2-Referenzsequenz und einer im Jahr 2000 bereits beschriebenen Variante L2a jeweils um zwei Nukleotide im Gen des Hauptmembranproteins (MOMP) unterscheidet.

Die gleiche L2b-Variante konnte auch in archivierten Proben eines LGV-Ausbruchs in San Francisco in den 1980er-Jahren identifiziert werden. Weitere L2-Varianten, die sich von L2b durch ein oder zwei zusätzliche Mutationen unterscheiden, sind in Wien identifiziert worden. Im letzten Jahr ist darüber hinaus eine hypervirulente Variante entdeckt worden, die auf die Rekombination eines L2- und D-Serovars zurückgeführt werden konnte. Diese Daten weisen darauf hin, dass L2b vermutlich bereits vor längerer Zeit nach Europa gelangte und sich seitdem in verschiedene Varianten aufgespalten hat und dass neue Stämme mit veränderter Virulenz durch Rekombination auftreten können.

Epidemiologie und Bedeutung von klassischen STIs – ein überkommenes Konzept?

Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Dermatologie, Venerologie & Allergologie, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: N.Brockmeyer@derma.de

Nicht anders als in der Infektiologie im Allgemeinen wurde auch bei den sexuell übertragbaren Erkrankungen (STIs) in den 70er- und 80er-Jahren davon ausgegangen, dass sie angesichts einer stetig verbesserten und erfolgreicherer Entwicklung neuer Antiinfektiva und Vakzinen in modernen, durch wissenschaftliche Medizin geprägten Gesellschaften keine erhebliche Rolle spielen würden. HIV und andere virale und bakterielle STIs jedoch haben uns in den letzten 20 Jahren eines Besseren belehrt.

Seit der Jahrtausendwende haben wir in Deutschland eine Verdopplung der gemeldeten STIs HIV von rund 1 400 auf 2 900 und Syphilis von etwa 1 700 auf 3 400 Fälle pro anno gesehen. Seit drei Jahren ist eine Stagnation auf relativ hohem Niveau eingetreten. Nach RKI-Schätzungen gilt dies auch für die Gonorrhö, mit 35 000 Fällen in Deutschland, sowie für die Chlamydien- und HPV-Infektionen.

Neben dieser deutlichen Zunahme finden wir andererseits einen Lokalisationswechsel von STI. Papillomavirus 16 und 18 sind vermehrt pathogenetisch an der Entstehung des Pharynxkarzinoms beteiligt und HSV1 und HSV2

Umbruch zur Prüfung

wechseln ihre Infektionslokalisationen. Darüber hinaus findet sich bei sexuell Aktiven mit besonderen Sexualpraktiken eine neue STI mit dem HCV-Virus, des Weiteren sexuelle Infektionsketten gramnegativer Bakterien.

Neben dieser epidemiologischen Bedeutung der STI findet sich eine Zunahme von resistenten Erregern. Insbesondere sprechen einige Gonokokken-Stämme auch nicht mehr auf Cephalosporine an, und eine Resistenz von *Treponema pallidum* gegen Azithromycin greift um sich.

Diese Problemstellungen machen deutlich, dass wir vom Konzept der klassischen STI zu einem umfassenderen Konzept sexuell übertragbarer Infektionen mit Berücksichtigung der jeweilig gefährdeten Population übergehen müssen, um davon ableitend Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwickeln. Jugendliche am Beginn ihrer sexuellen Aktivität sind anders aufzuklären, zu diagnostizieren und zu behandeln als Menschen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern, entsprechenden Risikokontakten und Gefährdung durch HIV und hochresistenten gramnegativen Keimen. Diese Gesamtstrategie, Prävention, Diagnostik und Therapie muss auf Grund einer in Deutschland umfassend zu etablierenden Epidemiologie und Resistenzprofil-Analyse umgesetzt werden.

Diagnostik und Therapie der genitalen Chlamydien-Infektion bei der Frau

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Udo B. Hoyme, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum, Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt, E-Mail: udo.hoyme@helios-kliniken.de

Die Ätiologie von Zervizitis und Salpingitis ist multifaktoriell und polymikrobiell, wobei *Chlamydia trachomatis* den häufigsten sexuell übertragenen Erreger darstellt.

Die Diagnose Salpingitis ist korrekt ausschließlich mittels Laparoskopie zu stellen, ebenso jegliche Differenzialdiagnose. Auch die mikrobiologisch relevante Probe ist nur mit dieser Methode zu gewinnen.

Zwischen Januar 1994 und Dezember 2010 wurden an der Erfurter Frauenklinik 1247 sexuell aktive prämenopausale Frauen wegen Unterbauchbeschwerden und/oder vermuteter

Chlamydiennachweis aus Cervix uteri und/oder Eileitern bei Salpingitis

	2010	Brunham 1988	Brihmer 1989	Hoyme 1989 (Essen)
N	363	38	64	71
Zervix	55	4	36	11
Urethra	4 (1994/95)	n. d.	n. d.	10
Eileiter	70	2	12	8
Nur Eileiter	47	1	0	3
Summe	103	5	36	17

n. d.: nicht ((diagnostiziert?))

Salpingitis unmittelbar nach stationärer Aufnahme laparoskopiert. 363 (29,1%) wiesen eine Entzündung des inneren Genitale auf, 103 (28,4%) davon in Assoziation mit dem Nachweis von *Chlamydia trachomatis*, allerdings 47 (12,9%) ausschließlich in der Tubenprobe (Tab.).

Die Effizienz eines Chlamydien-screensings mit dem Fokus auf der Prävention von aufgestiegenen Genitalinfektionen wird seit jeher unterschiedlich begründet infrage gestellt. In dieser Untersuchung wies ein erheblicher Teil der Frauen den Erreger ausschließlich in den Eileitern bzw. ausdrücklich nicht peripher auf. Die Risikokonstellation in Bezug auf eine Gefährdung der Reproduktionsfähigkeit hätte folglich nicht im Rahmen eines Screeningprogramms entdeckt werden können. Zweifellos ist die Chlamydienprävalenz bei der Salpingitis hoch, jedoch stellt die Unabdingbarkeit der Laparoskopie in der adäquaten klinischen und mikrobiologischen Diagnostik allgemein und speziell auf Chlamydien bezogen ein Problem dar, das definitiv nicht durch ein Screening zu lösen ist. Die Bewertung und Implementierung einer alternativen Strategie ist dringend angezeigt.

Genitoanale HPV-Infektionen – Diagnostik und Behandlung

Prof. Dr. Gerd Gross, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Strempeistraße 13, 18057 Rostock, E-Mail: gerd.gross@med.uni-rostock.de

Humane Papillomviren (HPV) führen zu Infektionen der Plattenepithelien der äußeren Haut, der hautnahen Schleimhäute des oberen Respirationstrakts, des Anus und des unteren Urogenitaltrakts. Eine HPV-Virämie wird nicht beobachtet.

Die mit externen genitoanalen Läsionen assoziierten HPVs werden in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-HPV-Typen unterteilt. Die HPV-Infektionen des Genitoanalbereichs manifestieren sich als sogenannte latente Infektionen, subklinische Infektionen und als benigne genitoanale Warzen, die mit Niedrigrisiko-HPV-Typen verknüpft sind. Karzinome und Karzinomvorläufer der Vulva und des Penis sind im Gegensatz zu perianalen Karzinomen und Präneoplasien (ca. 80% Hochrisiko-HPV-positiv) nur in etwa 50% der Fälle mit Hochrisiko-HPV-Typen assoziiert. Weitere 50% dieser Tumoren sind HPV-negativ und entwickeln sich im Bereich chronisch entzündlicher Dermatosen wie beispielsweise im Bereich eines vorbestehenden Lichen sclerosus et atrophicus.

Genitoanale Warzen werden in mehr als 90% durch die HPV-Typen HPV6 und HPV11 hervorgerufen. Etwa 20 bis 44% der gutartigen warzenähnlichen Tumore weisen Koinfektionen von HPV6 und HPV11 mit Hochrisiko-HPV-Typen, vor allem HPV16 auf. Die Diagnostik genitoanaler Warzen umfasst unter anderem den Ausschluss anderer sexuell übertragbarer Krankheiten, maligner Tumore und Vorläuferläsionen.

Trotz neuerer hoffnungsvoller Therapieentwicklungen wie Imiquimod und Derivaten aus Grünem Tee in Cremeform, ist die Behandlung genitoanaler Warzen weiterhin ein ungelöstes Problem. Sowohl ärztliche Therapieformen als auch Therapien, die vom Patienten selbst verabreicht werden, haben sich als nicht vollständig zufriedenstellend erwiesen. Zahlreiche Therapieformen weisen hohe Rezidivquoten (> 50%) auf.

Bei steigender Zahl genitoanaler Warzen bei beiden Geschlechtern ist der Einsatz der quadrivalenten VLP-HPV6,

Umbruch zur Prüfung

HPV11, HPV16 und HPV18-Vakzine zur primären Prävention der impftypspezifischen HPV-Infektionen und assoziierter Läsionen inklusive Genitoanalwarzen für beide Geschlechter indiziert.

Die Rolle von HPV bei der Entstehung des Peniskarzinoms

Peter Schneede, Urologische Klinik, Klinikum Memmingen, Bismarckstraße 23, 87700 Memmingen, E-Mail: Urologie@klinikum-memmingen.de

Die Häufigkeiten der Peniskarzinome variieren weltweit deutlich und sind in den Entwicklungsländern der südlichen Erdhalbkugel weitaus häufiger anzutreffen als in den Industriestaaten. In Deutschland machen Peniskarzinome weniger als 1% aller Karzinome des Mannes aus und sind im Vergleich zum häufigen urologischen Prostatakarzinom 100-mal seltener. Entsprechend weniger gut erforscht sind die Ursachen des Peniskarzinoms. Als anerkannte Risikofaktoren für die Penistumorentstehung gelten seit langem Phimosen, chronische Entzündungen, niedriger Hygienestandard und hoher Tabakkonsum. Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) wurden als kanzerogene Ursachen des Peniskarzinoms erst in den letzten Jahrzehnten untersucht.

Im Gegensatz zur fast 100%igen Assoziation der Zervixkarzinome mit den sogenannten HPV-High-risk-Genotypen finden sich in Peniskarzinomen nur in ungefähr der Hälfte diese HPV-Typen. Vergleichbar mit Vulvakarzinomen geht die WHO seit 2000 deshalb von zwei unterschiedlichen Pathomechanismen bei der Peniskarzinomentstehung aus: HPV-Infektionen und chronische Entzündungen.

Je nach zugrunde liegender Ursache finden sich auch eindeutig histopathologisch differenzierbare Typen der Plattenepithelkarzinome des Penis. Unklar ist derzeit aber noch, ob sich daraus auch unterschiedliche Krankheitsverläufe für die Patienten ergeben. Allgemein ist die Behandlung insbesondere der fortgeschrittenen Peniskarzinome problematisch und die Langzeitprognose bei Metastasierung eher schlecht. Psychisch belastende und physisch entstellende Amputationen, komplikationsreiche Lymph-

knoten-Ausräumungen und höchst toxische Chemotherapie-Regime gehören heute zum Behandlungsalltag der Peniskarzinom-Patienten.

Weltweit sehr unterschiedlich engagiert betriebene HPV-Präventiv-Impfprogramme könnten zumindest zukünftig dazu beitragen, Männer vor dem Anteil an Peniskarzinom-Schicksalen zu bewahren, die ursächlich mit den HPV-High-risk-Infektionen assoziiert sind.

Literatur

Auf Anfrage beim Autor.

Syphilistherapie 2012 - Leitlinien, Kontroversen, PEP?

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, J.W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M., E-Mail: Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Die Anfänge der Syphilistherapie liegen im späten 15. und im 16. Jahrhundert. Damals breitete sich die Syphilis erstmals epidemisch in ganz Europa aus. Bader, Feldschere und Wundärzte empfahlen neben dem „Wasser des Jordans“ die Anwendung von hochtoxischen Substanzen wie Quecksilber und Arsen, aber auch Guajak-Holz, Kräuter, Öle, Tierfette, Honig, Regenwürmer und Bibergeil. Da diese keine ausreichende Wirkung zeigten, wurden später weitere Elemente wie Jod und Wismut, die Metalle Tellur, Vanadium, Gold und Platin sowie Schwitzkuren eingesetzt. Auch diese erbrachten keinen Fortschritt. Erst mit der Einführung des Salvarsans gelang 1910 Paul Ehrlich der Durchbruch. Mit der Einführung des Penicillins wurde die Syphilisbehandlung 1943 weiter verbessert und auf den heute noch gültigen Standard gebracht. Relevante Penicillin-Resistenzen der Treponemen sind bisher nicht aufgetreten. Neben anderen Antibiotika ist zuletzt auch Ceftriaxon als Syphilis-Therapeutikum in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen worden.

Aktuelle Leitlinien: Trotz ausgebliebener Resistenzen gegen die Standardpräparate müssen Therapieleitlinien immer wieder aktualisiert und an spezifische nationale Gesetze (z. B. IfSG, Meldepflicht) angepasst werden. Auch epidemiologische Entwicklungen

(Veränderungen der Hauptbetroffenengruppen), Veränderungen auf dem Pharmamarkt und die Komorbidität mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (insbesondere HIV) haben Einfluss auf Leitlinienempfehlungen. Aktuell gültig und online verfügbar ist die von der Deutschen Gesellschaft für sexuell übertragbare Infektionen (DSTIG) 2008 überarbeitete AWMF-Leitlinie Syphilis (059-002). Internationale Leitlinien wurden zuletzt von den CDC (2010) sowie der BASHH (2008) erstellt. Sie sind ebenfalls online verfügbar (s. u.) und unterscheiden sich nur geringfügig von der DSTIG-Leitlinie.

Kontroversen: Diskutiert werden

1. die Therapieempfehlungen bei HIV-infizierten, immungeschwächten Patienten (häufigeres Versagen der Standardtherapien, erhöhtes Risiko für Neurosyphilis usw.)
2. das Bestehen bzw. die Entwicklung von Resistenzen gegen Makrolidantibiotika, insbesondere gegen Azithromycin 2 g als Einzeldosis zur oralen Syphilisbehandlung
3. die Behandlung mit Ceftriaxon (Indikation, Dosierung, i. m./i. v.)

Postexpositionsprophylaxe (PEP): Nach einvernehmlichem oder erzwungenem sexuellem Kontakt mit Syphilispatienten (z. B. durch sexuelle Gewalt) besteht ein erhebliches Risiko, an einer Syphilis zu erkranken (hohes sexuelles Übertragungsrisiko bei florider Frühsyphilis). Darüber hinaus erlauben die besonders hohe Empfindlichkeit des Syphiliserregers und seine Gewebeständigkeit nur in seltenen Ausnahmen eine akzidentielle Übertragung. In Einzelfällen wurde über Infektionen durch Bluttransfusionen, bei der Hämodialyse, durch Nadelstichverletzungen oder bei Laborarbeiten mit *T. pallidum* berichtet. In solchen Fällen stellt sich die Frage nach einer effektiven PEP. Empfohlen wird die prophylaktische Gabe einer einmaligen Depotpenicillin-Dosis (2,4 Mio. I.E. Benzathin-Benzylpenicillin i. m.), wie sie auch zur Therapie der Frühsyphilis eingesetzt wird (Franco et al. 2007).

Leitlinien

DSTIG (2008): <http://www.awmf.org> oder direkt: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Syphilis_07-2008_06-2012_01.pdf
 CDC (2010): <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010>
 BASHH (2008): <http://www.bashh.org/documents/1879>

Umbruch zur Prüfung

Literatur zur PEP

- Blandford JM, Gift TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *Sex Transm Dis* 2003;30:502–8.
- Farley TA, Cohen DA, Kahn RH, et al. The acceptability and behavioral effects of antibiotic prophylaxis for syphilis prevention. *Sex Transm Dis* 2003;30:844–9.
- Franco A, Aprea L, Dell'Isola C, Faella FS, et al. Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury: why not take a prophylaxis? *Infez Med* 2007;15:187–90.

Diagnostik und Therapie der Gonorrhö und Syphilis in der ambulanten Praxis

Ulrike Lemberg, MVZ Dr. med. Riegel GmbH, Kreuzberger Ring 60, 65205 Wiesbaden, E-Mail: u.lemberg@labor-riegel.de

In den letzten zehn Jahren hat sich die Diagnostik der Gonorrhö deutlich verbessert. Früher war die Voraussetzung für eine Gonokokkendiagnostik, dass das Probenmaterial auf einem Objektträger ausgestrichen und bei konstanter Körpertemperatur ins Labor gebracht wurde. Heute ist das Vorgehen wesentlich einfacher. Die Gel-Spitze im Abstrichröhrchen enthält Stabilisatoren, die selbst Gonokokken für mehrere Tage am Leben erhalten. Darüber hinaus gibt es inzwischen Selektivnährböden, beispielsweise den VCA-3-Agar für *Neisseria gonorrhoeae* und *Neisseria meningitidis*. Diese Faktoren haben zu einer um das etwa 10- bis 15-fach gestiegenen Detektionsrate geführt. Eine weitere Verbesserung der Diagnostik ist durch die Gonokokken-PCR im Urin oder Abstrich hinzugekommen, bei der auch sehr geringe Keimmengen detektiert werden.

Aufgrund der zunehmenden Resistenz von Gonokokken gegen Ciprofloxacin und Doxycyclin sind diese ohne vorliegendes Antibiogramm nicht mehr Mittel der 1. Wahl. In der Praxis hat sich die Empfehlung von Cefixim 400 mg oral für 1 bis 3 Tage (beim Mann) bzw. 3 bis 5 Tage (bei der Frau) bewährt. In den letzten zehn Jahren wurde bei uns kein Gonokokkenstamm isoliert, der gegen Cefixim resistent war.

Klinisch ist die Gonorrhö, zumindest bei männlichen Patienten, zumeist eine Blickdiagnose, da es zu schmerzhaftem, milchigem Ausfluss aus der Harnröhre kommt. Bei Frauen bleibt die Gonorrhö meistens sehr lange un-

entdeckt, da es selten zu körperlichen Beschwerden kommt.

Im Gegensatz zur Gonorrhö wird die Syphilis im Routinelabor nicht im Direktnachweis diagnostiziert, sondern nur serologisch. Dazu wird die Bestimmung des TPPA (*Treponema pallidum*-Partikelagglutinations)-Tests sowie des VDRL (Venereal disease research laboratoring)-Tests als zusätzlichen Aktivitätsmarker durchgeführt. Bei positivem Ergebnis folgt der Immunoblot um die Spezifität der gefundenen Antikörper zu bestätigen, da Antikörpertests gelegentlich mit anderen Antikörpern, die gegen ähnliche Oberflächenantigene gerichtet sind, kreuzreagieren können. Im Falle von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* sind dies beispielsweise Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*, die ebenfalls zur Familie der Spirochäten gehört.

Die Syphilis macht sich klinisch meist zunächst durch Ulzerationen bemerkbar, die häufig an den Genitalien zu finden sind, aber auch im Bereich des Mundes und Rachens auftreten können. Im späteren Stadium kommt es zu einem Ganzkörperexanthem.

Therapie der 1. Wahl ist Penicillin i. m. oder p. o. Bei gesicherter Penicillinallergie kann auch ein Makrolid-Antibiotikum wie beispielsweise Erythromycin p. o. oder wahlweise Doxycyclin p. o. für 14 Tage eingesetzt werden.

Bei beiden oben genannten Erkrankungen ist es wichtig, bei Diagnosestellung im Labor den behandelnden Arzt auf mögliche andere sexuell übertragbare Krankheiten, wie beispielsweise HIV, hinzuweisen und gegebenenfalls weitere Diagnostik zu empfehlen.

Neisseria gonorrhoeae – Antibiotikaresistenz in Deutschland

Thomas A. Wichelhaus, Nicole Horn, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main, E-Mail: wichelhaus@em.uni-frankfurt.de

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* ist in Deutschland nur lückenhaft erfasst. Zur Beurteilung der Resistenzsituation und Formulierung effektiver Therapieempfehlungen bedarf es daher der Etablierung eines Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Sys-

tems für Gonokokken in Deutschland. Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 konnte erstmalig ein solches Surveillance-System deutschlandweit etabliert werden. 223 Gonokokken-Isolate aus 23 Zentren wurden im Zeitraum vom 1.1.2010 bis 31.12.2011 an das Referenzlabor, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main, zur Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit und Erregertypisierung gesandt. Präliminäre Daten, basierend auf den Kriterien zur Empfindlichkeitsbewertung nach EUCAST, von 162 Gonokokken-Isolaten zeigen eine Nichtempfindlichkeit gegenüber Penicillin von 78 %, gegenüber Cefixim von 0 %, gegenüber Ceftriaxon von 0 %, gegenüber Tetracyclin von 66 %, gegenüber Ciprofloxacin von 74 %, gegenüber Spectinomycin von 0 % und gegenüber Azithromycin von 40 %.

Die WHO fordert von einer kalkulierten suffizienten Therapie der Gonorrhö einen Heilungserfolg von ≥ 95 %. Angesichts der vorliegenden Resistenzdaten bei *N. gonorrhoeae* scheint dieses Ziel nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin erreichbar.

Ungewöhnliche Formen der Syphilis

Petra Spornraft-Ragaller, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Petra.Spornraft-Ragaller@uniklinikum-dresden.de

Einleitung: Die Syphilis ist bekannt als der „große Imitator“ vor allem von Hauterkrankungen, aber auch von Erkrankungen innerer Organe und des Nervensystems. In den letzten Jahren kam es zu einer deutlichen Zunahme der Syphilis, so dass auch seltene und ungewöhnliche Manifestationen geläufig sein sollten. Insbesondere bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion kommt es häufiger zu atypischen Formen und Verläufen der Syphilis.

Patienten und Methoden: Es werden exemplarisch Patienten mit ungewöhnlichen syphilitischen Haut- und Schleimhautaffektionen in verschiedenen Stadien vorgestellt, die zunächst nicht an eine Syphilis denken ließen. Es handelt sich hierbei überwiegend um HIV-infizierte Patienten. Weiterhin

Umbruch zur Prüfung

werden unsere bisherigen Fälle mit okulären Manifestationen und eine Patientin mit einem syphilitischen Aortenaneurysma vorstellt.

Ergebnisse: Die Fälle entsprechen im Wesentlichen der in den letzten Jahren speziell zu ungewöhnlichen Formen der Syphilis publizierten Literatur: Diese umfasst hauptsächlich atypische Mundschleimhautveränderungen, zerebro- und kardiovaskuläre Manifestationen, Hepatitis und Befall anderer innerer Organe sowie ungewöhnliche Verläufe bei HIV-Infektion.

Schlussfolgerung: Die Syphilis hat auch heute nichts von ihren vielgestaltigen Manifestationen eingebüßt. Bestimmte atypische Manifestationen sollten daher bekannt sein, um rasch eine entsprechende Diagnostik einleiten zu können. Insbesondere bei HIV-Infizierten muss an häufiger auftretende Syphilisinfektionen gedacht und ein entsprechendes Screening durchgeführt werden.

Literatur

- Sammet SC, Niedermeier A, Bogner J, Mackert M, et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146895>. Unusual faces of Syphilis. Hautarzt 2011 Dec 4 [Epub ahead of print].
- Shimizu S, Yasui C, Tajima Y, Tsuchiya K. Unusual cutaneous features of syphilis in patients positive for human immunodeficiency virus. Clin Exp Dermatol 2010;35:169–72.
- Dourmishchev LA, Dourmishchev AL. Syphilis: uncommon presentations in adults. Clin Dermatol 2005;23:555–64.

Syndromic approach - Barfußmedizin oder Goldstandard?

Heinrich Rasokat, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Köln, Kerpener Straße 62, 50931 Köln, E-Mail: h.rasokat@uni-koeln.de

Diagnostik und Therapie sexuell übertragener Infektionen (STI) finden häufig in einer Quasi-Notfallsituation statt, so dass symptomgeleitet eine kalkulierte Therapie unmittelbar eingeleitet wird. Die Begründung zur sofortigen therapeutischen Intervention ergibt sich in diesem sogenannten *syndromic approach* nicht nur aus primär medizinischer Indikation (z. B. bei Verdacht auf akute Gonorrhö mit beginnender Epididymitis), sondern kann auch sozialmedizinischen Umständen geschuldet sein.

Da klassische venerische Syndrome, wie die purulente Urethritis/Zervizitis,

durch mehrere Erreger verursacht sein können – und häufig auch tatsächlich sind –, wird gegen dieses Vorgehen immer wieder der Vorwurf einer Übertherapie erhoben. Angesichts der Zunahme von Antibiotikumresistenzen auch venerischer Erreger halten darüber hinaus viele Fachkollegen eine nicht Resistogramm-gesteuerte Therapie für schwer vertretbar.

Dieser Vortrag diskutiert die Vor- und Nachteile eines kalkulierten Therapieansatzes bei STI, die mit Akutbeschwerden einhergehen, und arbeitet heraus, unter welchen Bedingungen und Begleitmaßnahmen ein *syndromic approach* verantwortbar erscheint. Er stellt Handlungspfade symptomgesteuerten Vorgehens vor, die den hierzulande aktuellen Epidemiologien, neuen Erkrankungsmanifestationen und einer sich verschärfenden Resistenzproblematik gerecht werden können.

Vorgehen nach Nadelstichverletzungen

Nadine Lübke, Institut für Virologie der Universität zu Köln, Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln

Ulrike Haars, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Rolf Kaiser, Institut für Virologie der Universität zu Köln, Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln, E-Mail: rolf.kaiser@uk-koeln.de

Als Nadelstichverletzung (NSV) bezeichnet man jegliche Stich-, Schnitt- oder Kratzverletzung der Haut mit scharfen oder spitzen Gegenständen (Kanülen, Nadeln, Skalpell oder ähnlichen Gegenständen), die durch Patientenblut oder Körperflüssigkeiten verunreinigt waren, unabhängig davon, ob die Wunde geblutet hat oder nicht.

Es können etwa 20 verschiedene Erreger übertragen werden, von denen aber mögliche Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-V-Virus (HCV) die bedeutendste Rolle spielen. Geschätzt werden etwa 500 000 Nadelstichverletzungen pro Jahr in Deutschland. Die Gruppe mit den häufigsten Nadelstichverletzungen sind Ärzte. Das Vorgehen nach der Nadelstichverletzung bezieht sich zunächst auf einheitliche Schritte in Bezug auf die Versorgung der

Wunde (bluten, reinigen und desinfizieren) und unterschiedlich in Bezug auf den – mutmaßlichen – Erreger auf die weitere Versorgung. Eine Blutprobe des Betroffenen unmittelbar nach dem Nadelstich dient zur Feststellung des Infektionsstatus. Unabhängig davon wird bei Betroffenen, die nicht gegen HBV-geimpft sind, eine aktive und passive Immunisierung durchgeführt; ist eine HBV-Impfung erfolgt, wird diese üblicherweise aufgefrischt, wenn der HBs-Antikörpertiter <100 I. U. ist.

Bei der Hepatitis C gibt es zwar keine Prophylaxe, aber eine Interferon-Therapie ist mit einer etwa 98%igen Heilungschance assoziiert, wenn diese nach 12 Wochen nach Infektion angesetzt wird.

Bei der Gefahr einer HIV-Infektion ist eine Post-Expositions-Prophylaxe (PEP) angeraten. Diese wird normalerweise nach zwei Stunden nach Nadelstich begonnen, mindestens aber innerhalb von 24 Stunden. Es wurden aber auch erfolgreiche Fälle mit PEP nach 36 Stunden beschrieben. Nach 72 Stunden sind die Chancen eher gering, in Anbetracht der Schwere der Erkrankung kann aber auch hier noch eine PEP erwogen werden.

Eine Nadelstichverletzung erfordert die Meldung beim D-Arzt und nachfolgende Überwachungen durch den Betriebsarzt zu folgenden Zeitpunkten: 4, 8, 12 und 24 Wochen nach Ereignis. Danach gilt ein Fall als abgeschlossen.

Freie Beiträge

Taking the bull by the horn - A new high content molecular assay addressing complex ESBL detection

Harald Peter¹, Grace Henihan¹, Kenneth E. Pierce³, Kate Templeton⁴, Rohit Mistry², Carmelo Volpe², Lawrence J. Wangh³, Till T. Bachmann¹

¹ Division of Pathway Medicine, University of Edinburgh Medical School, The Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Edinburgh, EH16 4SB, UK, E-Mail: till.bachmann@ed.ac.uk

² Smiths Detection Diagnostic, Watford, Herts, WD23 2BW, UK

³ Department of Biology, Brandeis University, Waltham, MA, MA 02454-9110, USA

⁴ Department of Microbiology, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

Prompt initiation of appropriate antibiotic treatment and patient manage-

Umbruch zur Prüfung

ment strategies benefit hugely from rapid diagnostics. Molecular assays offer the possibility for rapid testing but require a high degree of complexity if large numbers of molecular targets are to be covered. Today, a steadily growing number of 900 beta-lactamase variants is known and especially extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemases (e.g. NDM-1) pose a serious threat for patients and the healthcare system. To detect the large variety of these enzymes and associated genes a number of molecular strategies have been devised such as multiplex PCR, DNA microarrays and DNA sequencing but the challenge of upcoming new mutations and high demands for clinical routine use remain pressing.

We present a novel generic molecular assay principle demonstrated on the example of ESBL (TEM, SHV, CTX-M) and carbapenemase (NDM-1) caused antibiotic resistance which has the demonstrated potential to overcome these limitations. The test is rapid, equally compatible with point of care and automated high throughput lab based testing and provides an exceptional amount of sequence information with single nucleotide resolution without having to open the reaction tube. Most importantly, the test has the inherent capability to detect new variants which were not initially identified as targets of the assay reducing the likelihood of false negative results. The assay principle is based on Linear-After-The-Exponential(LATE)-PCR [1] and a novel Lights-On/Lights-Off probe chemistry (ThermaLight®). It uses a characteristic fluorescence pattern if melting curve analysis is applied to a single strand amplicon produced by LATE-PCR. We designed individual assays for *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}*, *bla_{CTX-M}*, and *bla_{NDM}* and tested them using fully characterized reference strains and clinical isolates. All tested strains and isolates were genotyped with our previously reported DNA microarray system [2] and DNA sequencing and subjected to standard antibiotic susceptibility testing.

The ThermaLight® assay principle offers a fundamentally novel approach to diagnostic genotyping and is especially suited for the complex ESBL and carbapenemase detection. We will discuss

its profile in light of the existing technologies and present opportunities to engage in wider epidemiological and multicenter studies towards the clinical diagnostic routine.

The study was funded by the UK Technology Strategy Board, Project # 130260.

Literature

1. Sanchez JA, Pierce KE, Rice JE, Wangh LJ. Linear-after-the-exponential (LATE)-PCR: an advanced method of asymmetric PCR and its uses in quantitative real-time analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1933–8.
2. Leinberger DM, Grimm V, Rubtsova M, Weile J, et al. Integrated detection of extended-spectrum beta-lactam resistance by DNA microarray-based genotyping of TEM, SHV, and CTX-M genes. *J Clin Microbiol* 2010;48:460–71.

Rapid and sensitive detection of carbapenem resistance directly from urine samples using DNA microarrays

Harald Peter¹, Kathrine Berggrav¹, Peter Thomas¹, Yvonne Pfeifer³, Wolfgang Witte³, Ulrich Dobrindt², Till T. Bachmann¹

¹ Division of Pathway Medicine, University of Edinburgh Medical School, The Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Edinburgh, EH16 4SB, UK, E-Mail: till.bachmann@ed.ac.uk

² Institute for Hygiene, University of Münster, Robert-Koch-Straße 41, 48149 Münster, Germany

³ Robert Koch Institute, Wernigerode Branch, 38855 Wernigerode, Germany

Objectives: The *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) is considered as a serious threat to antibiotic therapy as it belongs to a class of enzymes which confer resistance to carbapenems, a beta-lactam antibiotic group considered last resort for the treatment of infections from extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria. Here we describe the development and testing of a DNA microarray for the identification and genotyping of KPC genes (*bla_{KPC}*), which can identify and distinguish between all currently known KPC variants.

Methods: The DNA microarray consists of specific sets of oligonucleotide probes, which are capable of detecting single point mutations (SNPs) within the *bla_{KPC}* gene. The DNA extractions were carried out using kits from Qiagen (QIAprep Spin Miniprep) and Norgen (Urine Bacterial DNA Isolation) followed by fluorescent labelling of the

target DNA and a subsequent hybridization to the DNA microarray.

Results: The array has the potential to shorten the time of resistance testing from 24 hours of classic cultivation based minimum inhibitory concentration (MIC) measurement methods to 5 hours from sample collection. We specifically tested the whole assay procedure including preanalytical steps using several KPC reference [1] strains and spiked dilution series into human urine. We further tested and compared different commercial kits for the direct DNA extraction from urine samples. A reliable SNP typing from less than 1×10^5 CFU/ml urine was demonstrated in all cases. A detection limit of 40 CFU/ml urine from *K. pneumoniae* was possible.

Conclusion: The study presents interesting data on the combination of the newly developed DNA microarray and two dedicated commercial sample preparation kits directly applied on pooled urine samples. These findings demonstrate that the KPC microarray could be a useful tool for elucidating the epidemiology or clinical diagnostics of KPC in a rapid and cost-effective way directly from clinical specimen such as urine. The great multiplexing potential of microarrays makes them a suitable tool in providing detailed information quickly and reliably and for wider resistance gene detection [2].

Literatur

1. Pfeifer Y. ESBL, AmpC and carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens. *J Lab Med* 2010;34:205–15.
2. Leinberger DM, Grimm V, Rubtsova M, Weile J, et al. Integrated detection of extended-spectrum beta-lactam resistance by DNA microarray-based genotyping of TEM, SHV, and CTX-M genes. *J Clin Microbiol* 2010;48:460–71.

Cefixim-therapierefraktäre Gonorrhö in Österreich

Angelika Eigentler¹, Magnus Unemo²

¹ Mikrobiologisches Labor Möst, Franz-Fischer-Straße 7b, 6020 Innsbruck, Österreich, E-Mail: eigentleran@mb-lab.com

² Swedish Reference Laboratory for Pathogenic *Neisseria*, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

Für die Behandlung der Gonorrhö gelten derzeit Cephalosporine mit erweitertem Wirkungsspektrum als Mittel

Umbruch zur Prüfung

der Wahl. Aufgrund von Resistenzstudien und Publikationen über Therapieversagen mit Cefixim p. o. wurden die Empfehlungen für die empirische Therapie bezüglich der bevorzugten Verabreichung (Ceftriaxon i. v. oder i. m.) und der Dosierung in Japan, USA und England kürzlich geändert.

Wir berichten über einen Fall einer Cefixim-therapierefraktären Gonorrhö bei einem 36-jährigen Homosexuellen aus dem Raum Innsbruck, der durch einen ungeschützten Sexualkontakt mit einem anonymen Sexualpartner in München infiziert worden ist. Aufgrund der vermuteten Gonorrhö (purulente Urethritis) wird dem Patienten Cefixim (400 mg p. o./Tag) verordnet. Obwohl unter konsequenter Weiterführung der Therapie keine klinische Besserung eintritt, konsultiert der Patient den behandelnden Arzt erst drei Wochen später erneut. Zu diesem Zeitpunkt wird ein *N.-gonorrhoeae*-Stamm kultiviert, der entsprechend den EUCAST-Grenzwerten Resistenz gegen Cefixim (MHK 1,0 mg/l) und Ceftriaxon (MHK 0,5 mg/l) aufweist. Die Therapie mit Azithromycin (2 g p. o. als Einmaldosis) führt prompt zur klinischen Heilung.

Eine Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) ergibt die Zuordnung zu dem multiresistenten *N.-gonorrhoeae*-Klon ST 1407. Dieser zeichnet sich durch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen aus. Die Resistenz gegen Cefixim und Ceftriaxon bei dem hier isolierten Stamm ist auf die Kombination einer Mutation des

mtR-Repressorgens (verstärkte Expression der mtRCDE-Effluxpumpe), einer penB-Resistenzdeterminante und eines penA-Mosaik-XXXIV-Allels (Veränderung des PBP2) zurückzuführen. Letztere ist eine neue Resistenzdeterminante, die für die hohen MHK-Werte gegen Cephalosporine verantwortlich ist.

INSTAND syphilis proficiency testing summary report 2007-2010: Where do we stand with serological diagnostics?

Dr. Daniela Maneg, Müller I, Hunfeld K.-P., Institute for Laboratory Medicine, Northwest Medical Centre, Steinbacher Hohl 2-26, 60488 Frankfurt, Germany, E-Mail: oliver.maneg@freenet.de

Introduction: *T. pallidum* spp. *pallidum*, is the causative agent of syphilis, a sexual transmitted disease of variable clinical presentation. As the spirochete resists conventional cultivation and to overcome test specific limitations, laboratory diagnosis is based on a stepwise approach using immunological assays. However, independent clinical evaluation of such tests is not mandatory within the EU and currently a large number of assays of variable analytical quality are on the market. Here we present a summary report of the results obtained by the German proficiency testing program for syphilis serology between 2007 and 2010.

Results: Screening tests such as TPPA and TPHA (mean accuracy, 96,9% [qualitative], 88,9% [quantitative]),

and ELISAs (mean qualitative accuracy, 94,7%) were more reliable than VDRL testing (mean accuracy, 92,1% [qualitative], 87,2% [quantitative]), the FTA-ABS (mean accuracy, 94,1% [qualitative], 85,2% [quantitative]), and immunoblots (mean qualitative accuracy, 96,1%). On average, 8,2% of participants misclassified active syphilis as past infection without indicating the need for further treatment. Moreover, 13,5% of laboratories wrongly reported evidence for active infection in cases with past syphilis or in sera from seronegative blood donors.

Discussion: With the liberalisation of the in vitro diagnostics market in the EU a wide range of serological assays for syphilis diagnostics of different diagnostic quality was promoted for use in diagnostic laboratories. In this study we confirm previous investigations that, although positive trends are obvious, the sensitivity and specificity of currently applied assays for syphilis diagnostics can still vary substantially, depending on the stage of disease, the type of test and the kind of manufacturer. Our results demonstrate that ongoing external quality control of routine diagnostic laboratories and in depth clinical evaluation of diagnostic assays is clearly needed to monitor test quality and to ensure a high level of quality in syphilis diagnostics.