THERAPIELEITLINIEN

Leitlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections

Österreichische Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie, ÖGSTD
November 2018

Titelbild: **Adam und Eva** · Univ. Doz. Dr. Helmut Lindemayr, Wien

Leitlinien

zur

Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten
und Sexually Transmitted Infections

erstellt von der

Österreichischen Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie - ÖGSTD (AGSTD der ÖGDV)

unter dem Vorstand von
Claudia Heller-Vitouch, Georg Stary, Angelika Stary, Alexandra Geusau, Gudrun Heidler, Gabriele Ginter-Hanselmayer, Reinhard Kirnbauer, Birgit Sadoghi, Angeliki Kouloumvaki, Georg Stingl, Erwin Tschachler

und der Mitarbeit von
Gerold Felician Lang, Armin Rieger, Mario Sarcletti, Christina Schellenbacher, Martina Schütz-Bergmayr

Eine Online-Version der Leitlinien ist über die Homepage der Österreichischen Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie (www.oegstd.at) abrufbar.

Die Leitlinien für die Behandlung und das Management von sexuell übertragbaren Erkrankungen wurden von der Österreichischen Gesellschaft für STD und dermatologische Mikrobiologie im Sinne einer S1-Leitlinie von einer Expertengruppe in Anlehnung an die internationalen Empfehlungen der WHO, der CDC sowie der europäischen Therapieempfehlungen der International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe) erarbeitet und sind den diagnostischen und therapeutischen Gegebenheiten in Österreich angepasst. Die Leitlinien der ÖGSTD sind Empfehlungen für ärztliches Handeln in charakteristischen Situationen. Sie schildern ausschließlich ärztlich-wissenschaftliche und keine wirtschaftlichen Aspekte. Die Leitlinien sind für Ärzte unverbindlich und haben weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Das Autorenteam publiziert die Leitlinien mit größter Sorgfalt. Dennoch kann keine Verantwortung für die Richtigkeit, insbesondere von Dosierungsangaben übernommen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

6 SYPHILIS
6 FRÜHSYPHILIS
7 SPÄTSYPHILIS
8 NEUROSYPHILIS
10 SYPHILIS IN DER SCHWANGERSCHAFT
11 KONNATALE SYPHILIS
13 SYPHILIS BEI HIV-INFIZIERTEN PERSONEN
17 ULCUS MOLLE
18 GONORRHOE
18 UNKOMPLIZIERTE GENITOANALE INFEKTION BEI ERWACHSENEN
19 OROPHARYNGEALE GONORRHOE
19 GENITOANALE INFEKTION IN DER GRAVIDITÄT UND STILLZEIT
19 DISSEMINIERTE GONOKOKKENSEPSIS
20 GONOBLENNORRHOE
21 GENITOANALE INFEKTION BEI KINDERN
24 GENITOOKULÄRE CHLAMYDIENINFEKTIONEN
24 THERAPIE DER CHLAMYDIENINFEKTION DES ERWACHSENEN
25 THERAPIE DER CHLAMYDIENINFEKTION IN DER GRAVIDITÄT UND STILLPERIODE
25 THERAPIE DER CHLAMYDIENINFEKTION BEI NEUGEBORENEN
25 THERAPIE DER CHLAMYDIENINFEKTION BEI KINDERN
27 LYMPHOGRANULOMA VENEREUM
28 GENITALE MYKOPLASMENINFEKTIONEN
30 BAKTERIELLE VAGINOSE
33 GENITALE CANDIDOSE
36 TRICHOMONAS VAGINALIS - INFEKTIONEN
39 INFEKTIONEN MIT EKTOPARASITEN
39 PEDICULOSIS PUBIS
39 SKABIES
42 HERPES GENITALIS
47 GENITALE INFEKTIONEN MIT HUMANEN PAPILLOMVIREN
51 HEPATITIS
56 HIV INFEKTION
70 AUTORINNEN UND AUTOREN

Vorwort

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass weltweit täglich eine Million Übertragungen einer sexuell übertragbaren Infektion (sexually transmitted infection, STI) stattfinden. Jährlich sind geschätzte 357 Millionen Neuinfektionen mit Chlamydien, Gonorrhoe, Syphilis und Trichomonaden zu verzeichnen. Etwa 500 Millionen Menschen haben eine Herpesinfektion im Genitalbereich, mehr als 290 Millionen Frauen eine Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV). Folgeerkrankungen wie Sterilität, Eileiterschwangerschaften, Abortus, Pelvic Inflammatory Diseases (PID) und durch Infektionen induzierte maligne Erkrankungen erhöhen die Erkrankungsziffer weiter. Geänderte Resistenzmuster gegen Antibiotika– vor allem von *Neisseria gonorrhoeae* – stellen ein weiteres globales Problem dar. Auch in Österreich kann ein deutlicher Anstieg der klassischen Geschlechtskrankheiten wie Syphilis und Gonorrhoe verzeichnet werden, Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* vom LGV-Typ (Lymphogranuloma venereum) sind verbreitet. Etwa 500 HIV-Neudiagnosen werden jährlich gestellt, viele davon nach wie vor als „late presenter".

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche und kausale Therapie – vor allem im Lichte der steigenden Resistenzproblematik - stellt ein flächendeckendes Laborsystem dar, wie es in den meisten Teilen Österreichs gegeben ist. Dadurch werden eine gezielte Therapie und eine effiziente Beratung der infizierten Person und des Partners gewährleistet, deren Erfolg sowohl im Patientengespräch als auch durch klinische und diagnostische Nachuntersuchungen überprüft werden kann. Die Notwendigkeit einer „epidemiologischen Therapie" ohne exakte Diagnose kann somit aufgrund der verbesserten Diagnoseverfahren auf einen kleinen Patientenkreis beschränkt bleiben. Neben der Ausschöpfung optimaler diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten sollen der Erfassung von Infektionsquellen und der Beratung der infizierten Person und deren Kontaktpersonen besondere Beachtung geschenkt werden, da diese wesentliche Faktoren für die Prophylaxe einer STI darstellen. Die Leitlinien für die Behandlung und das Management von sexuell übertragbaren Erkrankungen wurden in Anlehnung an die internationalen Empfehlungen der WHO, der CDC sowie der europäischen Therapieempfehlungen der International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe) erarbeitet und sind den diagnostischen und therapeutischen Gegebenheiten in Österreich angepasst. Wesentlich war es, Antibiotika und Chemotherapeutika anzuführen, deren Wirksamkeit ausreichend erprobt wurde und die in Österreich erhältlich sind. Die Leitlinien sollen als Hilfestellung für Ärztinnen und Ärzte verstanden werden, die mit Therapiefragen konfrontiert werden und eine einfache und dem neuesten Wissensstand angepasste Anleitung finden wollen.

Dr. Claudia Heller-Vitouch

Univ.-Prof. Dr. Angelika Stary

SYPHILIS

Alexandra Geusau, Mario Sarcletti, Erwin Tschachler, Georg Stingl

Erreger: *Treponema pallidum*

FRÜHSYPHILIS = PRIMÄRSTADIUM und SEKUNDÄRSTADIUM der Syphilis, und „FRÜHLATENZ"

(bis zum Ende des 1. Krankheitsjahres – CDC; ‚infektiös')

Empfohlene Therapie:
Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Millionen Einheiten (ME) i.m. als ED (Einzeldosis)

Alternativtherapie wenn Penicillin absolut kontraindiziert ist:
Doxycyclin 2 x 100 mg p.o./täglich durch 14 Tage

Liquoruntersuchung:
Abnorme Liquorbefunde sind bei der Frühsyphilis nicht selten (bis zu 40% der Patienten mit primärer oder sekundärer Syphilis weisen pathologische Liquorveränderungen auf), dennoch entwickeln nur ganz wenige an Frühsyphilis erkrankte, nach obigen Schemata behandelte Personen, eine Neurosyphilis. Aus diesem Grunde ist eine Lumbalpunktion (LP) als routinediagnostische Maßnahme bei der Frühsyphilis nicht indiziert und soll lediglich bei Auftreten neurologischer, otologischer oder okulärer Symptome im Rahmen der Frühsyphilis durchgeführt werden. Im Falle solcher Symptome, erfolgt die Behandlung wie bei einer Neurosyphilis (siehe dort).

Bei allen Patienten mit einer frischen Infektion sollte ein komplettes STD-Screening inklusive HIV-Test (auch ggf. HIV PCR) und Hepatitisserologie (HAV, HBV, HCV; ev. direkter Erregernachweis) durchgeführt werden. Die Syphilisserologie im sehr frühen Primärstadium kann im Screening-Test (z.B. im TPPA-Test oder EIA) noch negativ sein, deshalb sollte immer dazu ein IgM-Antikörpertest erfolgen, der dann isoliert bereits positiv ist.

Verlaufskontrollen:
Klinische und serologische Kontrollen nach (1), 3, 6 und 12 Monaten. Wenn im Primär- und Sekundärstadium der Syphilis bzw. bei frühlatenter Syphilis

1. nicht innerhalb von 6 Monaten eine Reduktion des Titers im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest (VDRL bzw. RPR) um das Vierfache eintritt (d.h. 2 Titerstufen), oder
2. wenn klinische Symptome bestehen bleiben oder
3. es zu einem VDRL bzw. RPR Anstieg kommt, und eine Reinfektion mittels IgM-Tests und ggf. Anamnese ausgeschlossen werden kann, ist eine LP mit nachfolgender neuerlicher Behandlung indiziert (bei Neurosyphilis entsprechendes Schema, sonst Therapie wie spätlatente Syphilis). Bei diesen Patienten ist außerdem ein neuerlicher HIV Test angezeigt.

Vorbeugende (epidemiologische) Behandlung

Patienten mit Frühsyphilis sind aktiv nach Kontaktpersonen zu befragen, diese müssen gemäß dem Geschlechtskrankheitengesetz informiert werden. Personen, die sexuellen Kontakt mit einer an Frühsyphilis erkrankten Person hatten, müssen in der Folge mehrmals klinisch und serologisch auf Syphilis untersucht werden (es sollte dabei immer auch ein IgM-Antikörper-Test zum Einsatz kommen). Eine Verabreichung von Antibiotika ohne vorherige Sicherung der Diagnose aus „epidemiologischer Indikation" kann in bestimmten Situationen (z.B. mangelnde Compliance oder als sog. PEP) indiziert sein, bedarf jedoch der Aufklärung des Patienten und seiner Zustimmung (Bestätigung auf Karteikarte). Anschließende Kontrollen sind in gleichem Ausmaß erforderlich wie bei nachgewiesener Infektion.

SPÄTSYPHILIS = SPÄTLATENTE LUES, TERTIÄRSTADIUM der Syphilis

(Definition lt. CDC: nach Ende des 1. Krankheitsjahres bzw. Infektionszeitpunkt nicht bestimmbar) ; positive Syphilis Serologie ohne Krankheitssymptome; oft ‚Zufallsbefund'.

NOTA BENE: Bei Patienten mit positiver Serologie (reaktiver TPPA oder bestätigter T.pallidum EIA mit oder ohne reaktivem VDRL bzw. RPR ohne klinische Symptome kann die Anamnese meistens klären, ob es sich um einen Zustand nach ausreichend behandelter Syphilis (‚Seronarbe'), oder um eine spätlatente Syphilis handelt (s.u.).

Empfohlene Therapie:

Benzathin-Benzylpenicillin 7,2 ME aufgeteilt auf 3 ED von 2,4 ME i.m., die in einwöchigem Abstand verabreicht werden. Patienten im Tertiärstadium mit normalem Liquorbefund erhalten laut CDC Guidelines dasselbe Regime. Allerdings wird an anderer Stelle empfohlen, Patienten mit kardiovaskulärer Syphilis nach dem Neurosyphilis-Schema zu behandeln; es gibt insgesamt wenige Daten über das klinische Ansprechen in diesen Fällen.

Alternativtherapie wenn Penicillin absolut kontraindiziert ist:

Doxycyclin 100 mg p.o./2x täglich/28 Tage

Durchuntersuchung:

Bei allen Patienten mit spätlatenter Syphilis ist die Durchführung eines HIV-Tests, einer Hepatitisserologie, eine eingehende klinische Untersuchung und eine Durchuntersuchung angezeigt zum Ausschluss eines Tertiärstadiums: Lungen-Röntgen (Aortenaneurisma?), Augen- und HNO Konsil (Hirnnervenbeteiligung? Uveitis?, Iritis?,Hörverlust?, etc.), klinisch-neurologisches Konsil (mit/ohne LP – s.u.).

Liquoruntersuchung:
Nach Möglichkeit sollten alle Patienten, bei denen die Infektion länger als ein Jahr zurückliegt, lumbalpunktiert werden, allerdings kann nach derzeitigem Wissensstand auf eine LP bei negativem Serum- VDRL bzw. RPR (als Zeichen der geringen Aktivität) und klinisch-neurologischer Erscheinungsfreiheit verzichtet werden.

Unbedingt muss eine LP bei Vorliegen folgender Situationen durchgeführt werden.

- Neurologische, ophthalmologische, aurikuläre oder psychiatrische Symptome/Erkrankungen, oder Symptome, welche Hirnnerven betreffen, unabhängig vom Stadium der Syphilis
- Bei klinischem und serologischem Behandlungsmisserfolg
- Serum VDRL bzw. RPR Titer >32 in der Spätlatenz
- Hinweise auf das Vorliegen einer aktiven tertiären Syphilis (Kardiovaskuläre Syphilis, ‚benigne' Spätsyphilis der Haut (tuberöse Syphilide oder Gummen)
- Beim Patienten mit positivem HIV-Antikörpertest in der Spätlatenz sollte die Indikation zur LP prinzipiell nach denselben Kriterien wie bei HIV-negativen Patienten gestellt werden. Bei fortgeschrittener Immundefizienz (CD4+T-Zellen $<200/\mu l$) sollte die Indikation, insbesondere bei reaktivem Serum-VDRL, großzügig gestellt werden.

Verlaufskontrollen:
Klinische und serologische Kontrollen nach (1), 3, 6 und 12 Monaten. Sollte es zu einem Titeranstieg im VDRL bzw. RPR kommen bzw. der Titer nicht abfallen (initial hoher Titer (≥ 32) sollte innerhalb von 12-24 Monaten um das Vierfache abfallen (= zwei Verdünnungen)), muss der Patient auf das Vorliegen einer Neurosyphilis hin untersucht und entsprechend behandelt werden. Dies soll auch geschehen, wenn der Patient klinische Symptome entwickelt, die mit der Diagnose Syphilis vereinbar sind.

NEUROSYPHILIS

Allgemeines:
Es gibt keinen ‚gold standard' für die Diagnose der Neurosyphilis, sie kann weder durch einen einzigen Test bewiesen, noch ausgeschlossen werden, sondern basiert auf einer Kombination aus klinischen Symptomen und/oder verschiedener Befunde. Ein negativer Treponemen-spezifischer Syphilis-Screening-Test im Serum schließt eine Neurosyphilis allerdings definitiv aus, da kein isolierter Befall des Zentralnervensystems möglich ist.

NOTA BENE: Da Symptome einer Neurosyphilis in jedem Stadium der Syphilis auftreten können, auch in der Frühphase der Infektion, sollten nur späte Formen der Neurosyphilis als ‚Tertiärsyphilis' bezeichnet werden.

NOTA BENE: Bei 30% Prozent verläuft die Neurosyphilis asymptomatisch und stellt eine rein liquorserologische Diagnose dar. Bei 48% der Patienten manifestiert sich eine Neurosyphilis als parenchymatöse (als Tabes dorsalis oder progressive Paralyse), bei 20% als meningeale Neurosyphilis, davon bei 10% als meningovaskuläre Form (deshalb ist jeder Patient der einen zerebralen Insult erleidet, insbesondere wenn er jüngeren Alters ist, hinsichtlich einer Neurosyphilis abzuklären). Ein Befall des Zentralnervensystems mit Gummen ist selten (1%).

Folgendes diagnostisches Procedere ist empfehlenswert:

1. Klinische Untersuchung bzw. apparative Diagnostik (besonders achten auf Hör- bzw. Sehstörungen und auf Hirnnervenlähmungen)
2. Liquoruntersuchung: Zellzahl, Protein, VDRL, FTA-abs-Test, TPPA -Test, Quotienten für Albumin, IgG und IgM, bzw Kalkulation bestimmter Indices (s.u.))

- Bei Neurosyphilis ist die Zellzahl meist auf Werte von > 10 Lymphozyten/mm^3 erhöht. Nach erfolgreicher Therapie bildet sich dieses Entzündungszeichen zurück.
- Ein positiver VDRL -Test im Liquor eines Patienten mit spätlatenter Syphilis bzw. einer an Syphilis erkrankt gewesenen Person wird als diagnostisch für eine Neurosyphilis angesehen. Ein negativer VDRL-Test im Liquor schließt jedoch das Vorliegen einer Neurosyphilis nicht aus (trifft bei etwa 30% der Neurosyphilis-Fälle zu).
- Ein positiver FTA-abs-Test und/oder TPPA im Liquor wird zwar nicht als mit Sicherheit diagnostisch für eine Neurosyphilis angesehen, jedoch gilt ein negativer TPPA/FTA-abs-Test im Liquor als starkes Argument gegen das Vorliegen einer Neurosyphilis.
- Eine spezifische PCR aus dem Liquor ist aufgrund der geringen Sensitivität für die Diagnostik einer Neurosyphilis nicht hilfreich.

Zusammenfassend kann eine Neurosyphilis diagnostiziert werden, wenn von den folgenden Kriterien 1)+ 2)+ 3) und/oder 4) bzw. 5) zutreffen:

1) TPPA/TPHA-Test und/oder FTA-abs Test im Liquor positiv
2) Zellzahlerhöhung >10 Lymphozyten/mm^3 (bei HIV Patienten 20 Lymphozyten/mm^3)
3) Erhöhter IgG-Index[1] ≥0.7 und/oder IgM-Index[2] ≥0.10
4) Reaktiver VDRL-Test im Liquor
5) ITpA[3] (intrathek. Trep. pall. Antikörper) Index: 0,5-2,0 (keine Neurosyphilis), >2,0 (Neurosyphilis wahrscheinlich), >3,0 (beweisend für eine Neurosyphilis)

Anmerkung: der TPPA (‚TPHA') Index nach Luger[4] kann auch angewendet werden:
Bei Ergebnissen zwischen 100 und 500 ist die Erkrankung wahrscheinlich. Werte >500 sind diagnostisch beweisend.

[1] IgG Index (Parameter für intrathekale IgG Synthese): $\frac{\text{IgG (mg/L) Liquor}}{\text{IgG (mg/L) Serum}} : \frac{\text{Albumin (mg/dL) Liquor}}{\text{Albumin (mg/dL) Serum}}$

[2] IgM Index (Parameter für intrathekale IgM Synthese): $\frac{\text{IgM (mg/L) Liquor}}{\text{IgM (mg/L) Serum}} : \frac{\text{Albumin (mg/dL) Liquor}}{\text{Albumin (mg/dL) Serum}}$

[3] ITpA-Index $\frac{\textit{Tp}\text{.spez. IgG-(oder TPPA)Titer (Liquor)}}{\text{Gesamt IgG (Liquor)}} \times \frac{\text{Gesamt-IgG (Serum)}}{\textit{Tp}\text{.spez. IgG-(oder TPPA)Titer (Serum)}}$

[4] TPPA/TPHA-Index $\frac{\text{TPPA-Titer (Liquor)}}{\text{Albumin quotient}}$

Anmerkung: Bestimmung der Werte immer aus Serum und Liquor vom selben Tag

Empfohlene Therapie:
Wässriges Penicillin G 24 ME i.v. täglich durch 14 Tage, in 6 ED zu 4 ME. Alternativ kann die Tagesdosis in der Motorspritze als kontinuierliche Infusion verabreicht werden (Cave: Stabilität des z.B. Penicillin G max. 12h). Anschließend wird die Gabe von Benzathin-Benzylpenicillin 7,2 ME aufgeteilt auf 3 ED von 2,4 ME i.m., die in einwöchigem Abstand verabreicht werden, empfohlen.

Bei Penicillinallergie: Überweisung an eine Spezialambulanz (Abklärung/Verifizierung der Allergie und ggf. Desensibilisierung).

Verlaufskontrollen:
Klinische und serologische Kontrollen nach (1), 3, 6 und 12 (24) Monaten. Besteht anfänglich eine Pleozytose des Liquors, sollen die Liquoruntersuchungen in sechsmonatigen Abständen so oft wiederholt werden, bis sich die Zellzahl normalisiert hat. Ist 6 Monate nach der Therapie kein Absinken bzw. 2 Jahre nach Therapie keine Normalisierung der Zellzahl eingetreten, muss eine erneute Behandlung durchgeführt werden.

NOTA BENE: Der VDRL im Liquor kann über Jahre positiv bleiben; als Verlaufsparameter eignet sich dann der Abfall der Zellzahl. Allerdings korreliert ein Absinken des Serum- VDRL bzw. RPR mit dem Behandlungserfolg, auch bei der Neurosyphilis.

SYPHILIS IN DER SCHWANGERSCHAFT

Testung:
Bereits in der Frühschwangerschaft ist eine klinische und serologische Untersuchung (mit einem Treponemen-spezifischen Test!) auf Syphilis durchzuführen. Seropositive schwangere Frauen sollten als infiziert angesehen und dementsprechend behandelt werden, außer es lässt sich durch die Anamnese und durch dokumentierte sequentiell durchgeführte, quantitative VDRL bzw. RPR -Tests

eine erfolgreiche Behandlung einer Syphilis nachweisen. Es ist empfehlenswert, ggf. im dritten Trimenon bzw. zum Zeitpunkt der Geburt die Screening-Untersuchung auf Syphilis zu wiederholen.

Empfohlene Therapie:
Je nach Stadium der Syphilis sollte eine entsprechende Penicillintherapie durchgeführt werden (Empfehlung CDC). Tetracycline sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Besteht anamnestisch der Verdacht auf eine Penicillinallergie, Überweisung an eine Spezialabteilung (Abklärung/ Verifizierung der Allergie und ggf. Desensibilisierung).

Erfolgt die Therapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte, so kann es im Gefolge einer möglicherweise auftretenden Jarisch-Herxheimer-Reaktion zur Frühgeburt, zum „fetal distress", vorzeitigen Wehen und in allerseltensten Fällen sogar zur Totgeburt kommen. Zur Vermeidung einer weiteren Schädigung des Foetus darf jedoch die Therapie wegen dieser potentiellen Komplikationen keinesfalls aufgeschoben werden.
Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (1mg/kgKG 1h vor Therapie – siehe unten) und eine sonographische Kontrolle des Foetus vor/nach Therapie sollten durchgeführt werden.

Verlaufskontrollen:
Sind in monatlichen Abständen angezeigt, um bei etwaiger Persistenz sowie Verschlechterung klinischer und/oder serologischer (VDRL bzw. RPR) Parameter rasch eine neuerliche Behandlung durchführen zu können.

KONNATALE SYPHILIS

Vorgehen bei Kindern seropositiver Mütter
- mit unbehandelter Syphilis,
- die erst im letzten Monat vor der Geburt behandelt wurden,
- die während der Schwangerschaft eine Nicht-Penicillin-Therapie oder nicht ‚lege artis' Therapie der Syphilis erhalten haben,
- die nach erfolgter Therapie nicht den zu erwartenden Titerabfall im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest aufweisen,
- bei denen die Durchführung einer adäquaten und erfolgreichen Syphilis-Therapie nicht gut dokumentiert ist oder
- bei denen nach der Therapie keine regelmäßigen serologischen Kontrollen in der Schwangerschaft durchgeführt wurden.

NOTA BENE: Wurde die Mutter vor oder während der Schwangerschaft adäquat therapiert, muss das Neugeborene nicht mehr behandelt werden.

Untersuchungsvorgang beim Kind:

- klinische Untersuchung auf Symptome einer konnatalen Syphilis,
- quantitative Bestimmung (Titer) im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest CAVE: nicht Nabelschnurblut!
- T.pallidum IgM-und IgG- EIA oder 19S-IgM-FTA-abs Test, TPPA, FTA-abs Test,
- bei positivem IgM Test und klinischen Zeichen einer Syphilis, Untersuchung des Liquors auf Entzündungszellen, Protein und VDRL
- radiologische Untersuchung der langen Röhrenknochen.
- Weitere Untersuchungen falls klinisch indiziert (Komplettes Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Lungenröntgen, Augenkonsil, Abdomen Ultraschall, etc.)
- Dunkelfelduntersuchung von Sekret suspekter Läsionen oder von fraglich erregerhaltigen Körperflüssigkeiten (z.B. Nasensekret)

Therapieentscheidung:

Eine Behandlung des Kindes sollte erfolgen:

- bei aktiven Krankheitssymptomen (klinisch und/oder radiologisch),
- bei positivem IgM-Test im Serum,
- bei positivem VDRL im Liquor,
- bei Vorliegen eines abnormen Liquorbefundes (Zellzahl, Eiweiß) unabhängig von der Liquorserologie,
- wenn im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest der Titer des Kindes > vierfach höher ist als der mütterliche,
- bei Nachweis von Treponemen im Dunkelfeld
- bei unbehandelter Syphilis der Mutter (eventuell auch Reinfektion), auch wenn die Untersuchung des Kindes Normalbefunde ergibt,
- bei Hinweis auf ein Rezidiv einer behandelten maternalen Syphilis, auch wenn die Untersuchung des Kindes Normalbefunde ergibt.
- wenn die Behandlung der Schwangeren erst im letzten Monat vor der Geburt erfolgt ist.

Empfohlene Therapie:

Wässriges Penicillin G 150.000 E/kg täglich i.v. durch 14 Tage, in 6 ED von 25.000 E/kg alle 4 Stunden

Bei Penicillinallergie: Überweisung an eine Spezialambulanz.

Anmerkung:

In speziellen Situationen, je nach Befunden und Therapie der Mutter in der Schwangerschaft kann eine einmalige Sicherheitsbehandlung des symptomlosen Neugeborenen indiziert sein (mit Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. als ED)

(Siehe https://www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm Scenario 2 und 3)

Verlaufskontrollen:

- Behandelte Neugeborene müssen vor der Therapie und im Alter von 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten klinisch und serologisch (optional: Liquor nach 6 und 12 Monaten) kontrolliert werden.
- Bei erfolgreicher Behandlung sollten die VDRL bzw. RPR -Antikörper nach 6 Monaten aus dem Serum verschwunden sein. Ist dies nicht der Fall, ist eine neuerliche Behandlung indiziert.
- Bei Neugeborenen mit Pleozytose des Liquors sollte alle 6 Monate eine Kontrollpunktion durchgeführt werden. Sollte sich die Zellzahl des Liquors innerhalb von 2 Jahren nicht normalisiert haben, ist eine neuerliche Therapie indiziert.

NOTA BENE: Auch Neugeborene, deren Mütter in oder vor der Schwangerschaft lege artis behandelt wurden (und deshalb post-partum nicht nochmals behandelt werden), können eine positive Treponemenspezifische Syphilis-Serologie in den IgG-Antikörpertests aufweisen (mütterliche Antikörper:‚Leihantikörper'). Diese ‚seropositiven' Neugeborenen sind selbst nicht infiziert und auch nicht infektiös. Sie müssen zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten klinisch und serologisch auf Syphilis untersucht werden. Die spezifischen Seroreaktionen sollten nach spätestens einem Jahr verschwunden sein. Sollte dies nicht der Fall sein, so ist eine Therapie nach den oben gegebenen Richtlinien indiziert.

Therapie älterer Kinder und Jugendlicher:
Wird bei älteren Kindern und Jugendlichen eine über die Mutter übertragene Syphilis festgestellt, ist eine Liquoruntersuchung zum Ausschluss einer Neurosyphilis indiziert. Falls es sich um eine frisch erworbene Syphilis handelt, muss das Kinderschutzgesetz angewendet werden.

bei normalem neurologischen Befund (CDC)
Frühsyphilis:
Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. als ED, Maximaldosis 2.4. ME
Spätsyphilis:
Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. 3x im Abstand einer Woche,
(insges. 150.000 E/kg), Maximaldosis 7,2 Mio E.

bei pathologischem neurologischen Befund
Wässriges Penicillin G 300.000 E/kg täglich durch 14 Tage, in 6 ED von 50.000 E/kg i.v. alle 4 Stunden.

SYPHILIS BEI HIV-INFIZIERTEN PERSONEN

Diagnose:

- Alle Syphilispatienten sollen einer HIV-Testung unterzogen werden.
- Neurosyphilis ist eine wichtige Differentialdiagnose in der Beurteilung neurologischer Symptome HIV-infizierter Personen.

- Besteht klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer Syphilis und ist die Syphilis-Serologie negativ oder unklar, müssen alle anderen diagnostischen Möglichkeiten (Dunkelfeld, direkter Immunfluorenszenztest am Gewebe, PCR) ausgeschöpft werden.
- bei HIV-positiven Patienten ist für die Diagnose einer Re-Infektion (Primär- und frühlatentes Stadium) der Wert des IgM Tests zweifelhaft (laut Literatur in 20-40% der Fälle negativ)
- Die meisten HIV-infizierten Patienten mit gleichzeitiger Syphilis zeigen eine typische klinische Symptomatik und eine reaktive Serumreaktion.
- Die Befundkonstellationen im Szenario der HIV-Infektion können allerdings manchmal schwieriger zu interpretieren, bzw. die Serologie nicht immer zuverlässig sein.
- Die Indikation zur LP sollte prinzipiell nach denselben Kriterien wie bei HIV-negativen Patienten gestellt werden (siehe unter ‚Neurosyphilis')

Therapie:

- Grundsätzlich ist in allen Stadien der Syphilis HIV-infizierter Personen eine Therapie mit Penicillin und nicht mit Tetracyclinen durchzuführen.
- Die Syphilis HIV-koinfizierter Personen wird nach dem Standardtherapiekonzept stadiengerecht mit Penicillin behandelt. Allerdings wurde bei allen Regimen, insbesondere bei Patienten mit niedriger CD4 Zellzahl und höherem Alter, häufiger ein Therapieversagen gesehen. Aus diesem Grund wird von manchen Experten bei der Frühsyphilis das Behandlungsschema der Spätsyphilis (d.h. 3 Injektionen 2,4 ME Benzathin-Benzylpenicillin i.m. in 3 ED in wöchentlichem Abstand) empfohlen.

Verlaufskontrollen:

Klinische und serologische Kontrollen nach (1), 3, 6 und 12 Monaten. Bei allen HIV-infizierten Patienten mit Syphilis müssen klinische und quantitative serologische (VDRL bzw. RPR) Untersuchungen durchgeführt werden. Sollte bei Patienten mit Frühsyphilis der Antikörpertiter ansteigen bzw. sich nicht innerhalb von 6 Monaten um das Vierfache vermindert haben, sind eine Liquoruntersuchung und neuerliche Therapie erforderlich.

ALLGEMEINE ANMERKUNGEN ZUR THERAPIE

Grundsätzlich sollte immer eine Therapie mit Penicillin angestrebt werden. Bei Patienten mit anamnestisch erhebbarer Penicillinallergie muss diese verifiziert werden, anschließend kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden (Zuweisung an ein entsprechendes Zentrum). Nur in Ausnahmefällen (z.B. bei Penicillinallergie, falls eine Desensibilisierung kontraindiziert ist) sind als Alternativen zur Penicillin-Therapie primär Tetracykline, in erster Linie Doxycyclin möglich; Erythromycin ist nicht empfohlen auf Grund geringer Plazenta- und Liquorgängigkeit. Ceftriaxon IV oder IM hat gute Liquorgängigkeit, Dauer und Dosierung sind allerdings nicht verifiziert. Ceftriaxon bietet keinen Vorteil im Vergleich zu Benzathin-Benzylpenicillin (auch keine Alternative bei Penicillinallergie; cave: Kreuzreaktivität). Allerdings könnte die täglich IV Gabe von Ceftriaxon bei Patienten mit Blutungsneigung (z.B. unter Antikoagulation) eine Therapieoption sein: Primärstadium: 500 mg-1g i.v. (Europäische Richtlinien) oder 2g i.v. als Kurzinfusion (Deutsche Richtlinien) täglich

für 10 Tage, bzw. 14 Tage bei spätlatenter Syphilis; bei Neurosyphilis 2g i.v. täglich für 14 Tage. Azithromycin ist laut Studien gut wirksam gegen T.pallidum, kann aber aufgrund der derzeitigen Resistenzlage nicht empfohlen werden.

Reaktionen auf die Therapie:
Jarisch-Herxheimer Reaktion: tritt vor allem bei der Frühsyphilis als Folge der Therapie auf, bedingt durch die Lyse der Treponemen und äußert sich in der Form von Kopfschmerzen, Fieber, Gelenks- und Muskelschmerzen, die sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden. Als Prävention wird ab dem Sekundärstadium einmalig 30-60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe 1mg/Prednisolonäquivalent/kg KG p.o. oder i.v. gegeben. Ein anderes Schema ist die Gabe von Prednisolon 20-40mg täglich für 3 Tage.

SEROLOGISCHE TESTS FÜR SYPHILIS

1.) Nicht-treponemenspezifische Antikörpertests

- Venereal-Disease-Research-Laboratory bzw. Rapid Plasma Reagin (VDRL bzw. RPR)-Test: Titerbestimmung; Marker für Krankheitsaktivität und für das Monitoring des Therapieerfolges Anmerkung: kann sog. ‚biologisch falsch reaktiv' sein z.B. beim Antiphospholipidsyndrom (Lupus-Antikoagulans), Schwangerschaft, etc.

2.) Treponemenspezifische Antikörpertests

- Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest (TPPA)
- Mikrohämagglutinations Assay für T.pallidum (MHA-TP)
- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-abs)-Test
- IgM- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest IgM-(FTA-abs)-Test
- 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest (19S-IgM-FTA oder 19S-IgM-FTA-abs-Test)
- Enzyme-linked.immunosorbent-assay (IgG und IgM-EIA, EIA)
- IgG- und IgM-Immunoblot
- Chemolumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA). Dieser Test ist ein neueres, automatisiertes Testverfahren, bei dem als Antigen Mikropartikel, die mit rekombinanten Treponemenantigenen (Tp15, Tp17 und Tp47) beschichtet sind, eingesetzt werden. Testverfahren mit mehreren Antigenen haben eine höhere Sensitivität. Die IgG-und IgM-Treponemen-Antikörper binden an diese Partikel und werden über eine Chemolumineszenz-Reaktion detektiert. Sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität dieser Testverfahren sind mit dem TPPA-Test vergleichbar. Auch dieser Test benötigt einen Bestätigungstest (siehe unten).

‚Rapid diagnostic tests' (RDT; ‚rapid point-of-care-tests'):
Für diese, seit einigen Jahren kommerziell verfügbaren Schnell-Tests, reicht zum Nachweis der Treponemen-spezifischen Antikörper auf Basis von Immunoassays unter Verwendung rekombinanter Antigene Blut aus der Fingerbeere. Das Ergebnis liegt in 10 Minuten vor. Die Sensitivität liegt im Vergleich zu herkömmlichen Testverfahren bei 84-98%. Diese Tests dienen zur Primärversorgung in bestimmen Szenarien (z.B. Entwicklungsländer, anonyme STD-Beratungsstellen). Für ihren Einsatz in der Routinediagnostik ist ihre Sensitivität den Standardtests unterlegen. Da sie ebenfalls antikörperabhängig sind, sind sie für die Diagnostik in der frühen Primärsyphilis nicht geeignet.

Labordiagnostischer Nachweis einer Syphilis durch:

- direkten mikroskopischen Erreger-Nachweis mittels Dunkelfeldmikroskopie aus dem Reizsekret (in manchen Zentren möglich): Nachweis von Treponemen in der direkten Immunfluoreszenz am Objektträger oder mittels Immunhistochemie am Gewebe, oder Nachweis treponemaler DNA mit Hilfe verschiedener Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) aus Gewebeproben und -exsudat, Abstrichen, Serum, Blutzellen (Granulozyten, PBMCs), Liquor, Schwangerschaftsprodukten (Plazenta/Amnionflüssigkeit), oder Augenkammerwasser. Derzeit ist die PCR nicht kommerziell verfügbar und sollte außerdem nur ergänzend bei bestimmten Fragestellungen zum Einsatz kommen (außerdem ist die Sensitivität der PCR trotz hoher Spezifität, abhängig vom Untersuchungsmaterial, sehr unterschiedlich)
  oder
- Treponema pallidum-Ak-Nachweis im Screeningtest (TPPA oder EIA) sichern durch Bestätigungstests (FTA-abs, EIA oder Immunoblot) plus/minus einem positiven VDRL bzw. RPR Test (‚Aktivitätsparameter')
  oder
- einen IgM Nachweis durch IgM-EIA, IgM-Immunoblot oder 19S-IgM-FTA-abs-Test (mit Sicherung durch einen Bestätigungstest)

NOTA BENE: Bei jedem Nachweis spezifischer T.pallidum-Antikörper im Screeningtest (TPPA-Test oder EIA), muss die Sicherung der Diagnose durch einen Bestätigungstest unter Verwendung eines auf einer anderen Methode beruhenden T.pallidum-spezifischen Antikörpertests (EIA oder TPPA, oder FTA-abs-Test (wird nur mehr in wenigen Labors durchgeführt) oder IgG-T. pallidum-Immunoblot) erfolgen, gefolgt von einer Bestätigung in einer zweiten Blutabnahme.

Ulcus Molle

Georg Stary

Erreger: *Haemophilus ducreyi*

Empfohlene Therapie:

- Azithromycin 1 g p.o. als ED
- Ceftriaxon 250 mg i.m. ED
  Cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich
  Dzt. in Österreich nur als Verabreichungsform 1.0g iv erhältlich
  Zubereitung: 1,0 g iv-Verabreichungsform in 3,5ml 1% Lidocainlösung ohne Epinephrinzusatz (Xyloneural) auflösen, davon 1ml i.m. injizieren.

Alternative Therapie:

- Ciprofloxacin 500 mg p.o./2 x täglich/3 Tage
  KI: Gravidität
- Erythromycin 500 mg p.o./4 x täglich/7 Tage
  Bei Gravidität

Allgemeine Richtlinien:

- STI Screening inklusive Syphilis- und HIV-Serologie
- Ausschluss einer Herpes simplex Virus-Infektion
- eventuell Erregerresistenz prüfen
- Kontrolluntersuchung 3-7 Tage nach Therapiebeginn
- Partneruntersuchung und Behandlung sind obligatorisch

GONORRHOE

Angelika Stary

Die Therapieempfehlungen der Gonorrhoe sind weltweit und in Europa derzeit nicht einheitlich festgelegt und divergieren hinsichtlich Kombinationen verschiedener Antibiotika und derer Dosierungen. Eine Antibiotikaresistenztestung wird allgemein dringend empfohlen. Die Therapieleitlinien der ÖGSTD wurden an die europäischen Empfehlungen von IUSTI Europe angepasst und entsprechend den nationalen Gegebenheiten modifiziert.

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	

Alternative Einzeltherapie:

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

Allgemeine Bemerkungen:

- **Cefriaxon** ist derzeit in Österreich nur als Verabreichungsform von 1g i.v. erhältlich. Zubereitung zur i.m. Gabe: 1g i.v.-Verabreichungsform in 3,5ml 1% Lidocainlösung ohne Epinephrinzusatz (Xyloneural) auflösen, davon für 500mg die Hälfte (2,1ml) i.m. injizieren · cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich.
- **Chinolone:** Die Therapie mit Chinolonen ist aufgrund der hohen Resistenzentwicklung (in Österreich derzeit etwa 60%) nicht empfehlenswert. Ausnahme: bei kulturell nachgewiesener Chinolonempfindlichkeit des Gonokokkenstammes:
  Ciprofloxacin 500mg ED KI: Gravidität
  Ofloxacin 400mg ED KI: Gravidität
- **Azithromycin:** ist derzeit weltweit als Kombinationstherapie mit Cephalosporinen empfohlen. Allerdings wird in Europa und auch in Österreich eine langsame Zunahme der Azithromycinresistenz bei der Gonorrhoe beobachtet. Eine hohe Resistenz besteht auch bei Mykoplasma genitalium, daher wird Azithromycin als Therapeutikum der ersten Wahl bei verschiedenen bakteriell bedingten STIs international zunehmend kritisch betrachtet.
- **Cefixim:** die orale Gabe von Cefixim in Kombination mit Azithromycin wird als „second line"-Alternativtherapie empfohlen, wenn eine Ceftriaxontherapie nicht möglich ist. In Österreich und europaweit ist eine Zunahme der Resistenz bei der Gonorrhoe festgestellt worden.

OROPHARYNGEALE GONORRHOE

Empfohlene Kombinationstherapie:

Ceftriaxon	500mg i.m. oder i.v. ED	**plus**
Azithromycin	1,5g oral ED	cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich

Einzeltherapie:

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

Aufgrund der Pharmakokinetik weisen zahlreiche Antibiotika eine geringere Effizienz (<90%) bei der Therapie der pharyngealen Gonorrhoe auf.

GENITOANALE INFEKTION IN DER GRAVIDITÄT UND STILLZEIT

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	

Cave: Azithromycin sollte in der Schwangerschaft nur unter medizinischer Supervision verabreicht werden und wenn keine anderen Alternativantibiotika zur Verfügung stehen.

Einzeltherapie:

Ceftriaxon	1g i.m oder i.v. ED	(cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich)

Allgemeine Bemerkungen:

- Quinolone und Tetrazykline sind in der Gravidität kontraindiziert!

DISSEMINIERTE GONOKOKKENSEPSIS

Bei schwerem Verlauf ist eine rasche Spitalseinweisung dringlich.

Empfohlene Therapie:

Ceftriaxon	1g i.m oder i.v. /1xd /7 Tage
Meningitis	1g i.m. /1xd /14 Tage
Endocarditis	1g i.m. /1xd /28 Tage

cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich

Bei rascher Besserung ist nach einer initialen Ceftriaxontherapie eine Umstellung auf die orale Gabe von Cefixim 400mg 2x täglich für die Dauer einer Woche möglich. Nach Ausschluss einer Quinolonresistenz kann auch alternativ Ciprofloxacin 500mg oral 2x täglich oder Ofloxacin 400mg oral 2x täglich verabreicht werden.

Alternative Therapie:
Spectinomycin 2g i.m. /2xd /mindestens 7 Tage

GONOBLENNORRHOE

Erwachsene:

Empfohlene Therapie:
Ceftriaxon 500mg i.m. oder i.v. /1xd /3 Tage
cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich

Alternative Therapie:
Spectinomycin 2g i.m. /1xd /3 Tage
In Österreich für Gravide nicht empfohlen, derzeit in Österreich nur über die internationale Apotheke erhältlich

Bei Cephalosporinallergie und Ausschluss einer Quinolon- und Azithromycinresistenz:
Alternative Kombinationstherapie:

Azithromycin	2g oral ED	**plus**
Doxycyclin	100mg oral/2xd /7 Tage	**plus**
Ciprofloxacin	250mg oral/3 Tage	

Neugeborene:

Empfohlene Therapie:
Ceftriaxon 50 mg/kg KG (= Körpergewicht) max. 125mg i.m. ED
50 mg/kg KG (= Körpergewicht) max. 150mg i.m. ED (WHO
Zubereitung zur i.m. Gabe: Auflösung der Trockensubstanz der i.v.-Verabreichungsform in 3,5ml 1% Lidocainlösung ohne Epinephrinzusatz (Xyloneural)
Vorsicht bei Frühgeburten und stärkerem Ikterus!

Alternative Therapie (WHO)
Kanamycin 25mg/kg KG max 75mg i.m. ED
Spectinomycin 25mg/kg KG i.m. ED

Prophylaxe (WHO):

1% Silbernitrat Lösung	
Tetracyclinhydrochlorid	1% gtt
Erythromycin	0.5% gtt
Chloramphenicol	1% gtt
Betaisodona	2.5% Lösung

Die topische Behandlung allein ist unzureichend!
Eine zusätzliche Untersuchung auf *C.trachomatis* ist dringend empfehlenswert

GENITOANALE INFEKTION BEI KINDERN

Neugeborene:

Empfohlene Therapie:

Ceftriaxon 50 mg/kg KG (= Körpergewicht), max. 125mg i.m. ED

Vorsicht bei Frühgeburten und starkem Ikterus

Kinder bis 12. Lebensjahr oder < 50kg Körpergewicht:

Empfohlene Therapie:

Ceftriaxon 125mg i.m. ED

Zubereitung siehe bei Neugeborenen · cave: Kreuzallergie mit Penicillin möglich

Kinder ab 12. Lebensjahr oder > 50kg Körpergewicht

Empfohlene Therapie:

Therapie wie bei Erwachsenen

ALLGEMEINE BEMERKUNGEN:

- **Klinik**

Die Infektion verläuft bei 10% der Männer und 50-80% der Frauen symptomlos, die pharyngeale und rektale Gonorrhoe ist in 80-90% asymptomatisch.

- **Diagnose der Gonorrhoe**

Methylenblau- und Gramfärbung: Die Sensitivität der Färbung des Urethralabstriches liegt bei symptomatischen Männern bei 90-95%, bei asymptomatischen bei 50-75%; bei Frauen erreicht die Färbung des Endocervikalabstriches eine Sensitivität von 50%.

Kulturnachweis: Die Gonokokkenkultur bietet den Vorteil einer Resistenzbestimmung, die zumindest von regionalen Zentren durchgeführt und beobachtet werden soll. Antibiotika, bei denen im Einzugsgebiet mit einer Gonokokkenresistenz von über 5% gerechnet werden muss, sollten nur nach einer Resistenztestung zur Anwendung kommen.

Bei Versand von Kulturmaterial kann es bei längerer Transportzeit zu Verlusten von anzüchtbaren Stämmen und daher zu einer reduzierten Sensitivität kommen. Die Abnahme im Labor ist daher für den Kulturnachweis optimal. Mit Sensitivitätsverlust ist auch bei pharyngealem und rektalem Abstrichmaterial zu rechnen.

DNA/RNA-Amplifizierungsverfahren (NAAT): weisen die höchste Sensitivität für den Gonokokkennachweis auf und sind sowohl für zervikale und urethrale Abstriche als auch für Extragenitalabstriche und Harnproben geeignet. Für Proben mit längerem Transport ist ein Amplifizierungsnachweis dringend empfehlenswert.
Vorteile: Vermeidung von Transportverlusten. Kombination mit Chlamydiennachweis möglich. Nachweis aus nichtinvasiven Proben (Harn, Vulvovaginalabstriche)
Nachteile: fehlende Resistenzbestimmung.

Gonokokkennachweis aus forensischen Gründen:
Der Kulturnachweis ist aus forensischen Gründen bei Kindern oder bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch vor Beginn einer antibiotischen Behandlung unbedingt empfehlenswert. Zusätzlich sollte ein molekularbiologischer Nachweis erfolgen.

Weitere Untersuchungen sind empfehlenswert:

- Syphilisserologie (TPPA) obligatorisch, neuerliche Testung 2 Monate nach erfolgter Therapie der Gonorrhoe dringend empfehlenswert
- HIV-Serologie
- Infolge der hohen Koinfektion mit *C. trachomatis* ist eine Abklärung einer genitalen Chlamydieninfektion unbedingt zu empfehlen. Falls dies nicht möglich ist, wird weltweit eine epidemiologische Simultanbehandlung empfohlen.
- Abklärung weiterer STDs je nach klinischer Indikation

Verlaufskontrolle

Eine Therapiekontrolle sollte stets nach einer Cephalosporin-Alternativtherapie mittels Kultur frühestens 72 Stunden nach Therapieende erfolgen.
CDC empfiehlt bei Alternativtherapien generell eine Therapiekontrolle 1 Woche nach Therapieende, die ÖGSTD jedenfalls nach 3-7 Tagen mittels Kultur und frühestens 2-3 Wochen nach einer Diagnose mittels Amplifizierungsverfahren.

Sexualabstinenz für 7 Tage nach Ende der Therapie.

Partnerbehandlung
SexualpartnerInnen der letzten 60 Tage sollen untersucht und behandelt und nach weiteren Kontaktpersonen befragt werden (contact tracing). Die orale ED-Behandlung soll unter Aufsicht einer Medizinalperson erfolgen.

Falls für den Sexualpartner/die Sexualpartnerin eine medizinische Konsultation unmöglich ist, wird eine Dualtherapie mit Cefixim 400mg und Azithromycin 1g empfohlen (CDC)
Zur Ausforschung von Kontaktpersonen bieten Gesundheitsämter Hilfestellungen an.

Resistenzsituation in Europa

Beobachtungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Gefahr einer Cefiximresistenz zunimmt. Weiters gibt es auch vereinzelte Berichte einer gemeinsamen Ceftriaxon- und Azithromycinresistenz. Ein permanentes weltweites und nationales Monitoring der Resistenzsituation ist von größter Bedeutung.

GENITOOKULÄRE CHLAMYDIENINFEKTIONEN

Angelika Stary

Erreger: *Chlamydia trachomatis D-K*

Die urogenitale Infektion mit *C. trachomatis* ist die häufigste bakterielle sexuell transmittierte Infektion im europäischen Raum. Sie verläuft bei bis zu 80% der Frauen asymptomatisch, bleibt daher häufig unerkannt und kann Spätfolgen wie chronische Unterbauchbeschwerden, unerfüllten Kinderwunsch und Extrauteringravidität verursachen.

Therapie der Chlamydieninfektion des Erwachsenen:

Urethritis, Zervizitis, Proktitis, Pharyngitis, Konjunktivitis

Empfohlene Therapie:

Doxycyclin	100 mg/2x täglich/7 Tage p.o. (KI Schwangerschaft)
Azithromycin	1 g als ED p.o.*

Bei einer rectalen Chlamydieninfection wird Doxycyclin bevorzugt empfohlen

Alternativtherapie:

Josamycin	750 mg/2x täglich/7 Tage p.o.
Ofloxacin	300 mg/2x täglich/7 Tage p.o. (KI Schwangerschaft)
Levofloxacin	500mg/1x täglich/7 Tage p.o. (KI Schwangerschaft)

*bei Koinfektion mit M. genitalium: Tag 1 Azithromycin 500mg, Tag 2-5 täglich 250mg

Therapie der komplizierten Chlamydieninfektion des Erwachsenen:

Bei chronischen Unterbauchbeschwerden, PID (pelvic inflammatory disease), Fitz-Hugh-Curtis Syndrom, Epididymitis, Epididymo-Orchitis, SARA (sexually acquired reactive arthritis)

Empfohlene Therapie:

Doxycyclin**	100 mg/2 x täglich/14 Tage p.o.
Azithromycin**	1 g als ED2-4 x p.o. in wöchentlichen Abständen

** In Kombination mit weiteren Antibiotika entsprechend den internationalen Therapieempfehlungen (siehe www.iusti.org, www.cdc.gov/std/treatment/)

Therapie der Chlamydieninfektion in der Gravidität und Stillperiode

Empfohlene Therapie:

Azithromycin	1 g als ED
Amoxicillin	500 mg/3 x täglich/7 Tage
Josamycin	750 mg/2 x täglich/7 Tage

Alternativtherapie:

Erythromycin	500 mg/4 x täglich/7 Tage

Therapie der Chlamydieninfektion bei Neugeborenen:

Neonatale Augeninfektion:

Erythromycin	12,5 mg/kg KG/4 x täglich/14 Tage
Azithromycin	20mg/kg KG/1x täglich/3Tage

Chlamydienpneumonie:

Erythromycin	12,5 mg/kg KG/4 x täglich/21 Tage

Therapie der Chlamydieninfektion bei Kindern

Kinder mit <45 kg Körpergewicht:

Erythromycin	12,5 mg/kg KG/4 x täglich/14 Tage

Kinder ab 8 Jahren oder mit >45 kg Körpergewicht:

Azithromycin	1 g als ED

Allgemeine Bemerkungen zur Therapie bei Erwachsenen

- **Diagnose:** Nukleinsäure-Amplifizierungsassays (NAATs) sind das Goldstandard-Nachweisverfahren einer Chlamydieninfektion mit einer Sensitivität von >90% und Spezifität von >99%. Patientenmaterial: Abstriche: zervikal, urethral, vulvovaginal, anal, pharyngeal, konjunktival, sowie Erststrahlharn
- Für **Screeninguntersuchungen** können nicht-invasive Patientenproben und Erststrahlharn herangezogen werden.
- **Serologische Antikörperuntersuchungen** sind für die Diagnose einer genitalen Chlamydieninfektion nicht geeignet.
- Die Therapie einer genitalen Chlamydieninfektion soll eine **Heilungsrate** von >95% mit hoher Compliance aufgrund der guten Verträglichkeit und des einfachen Therapieschemas erzielen.

- Eine **Kontrolluntersuchung (test of cure)** wird nur optional nach 3-4 Wochen empfohlen, sollte aber durchgeführt werden bei
  - Persistenz der Symptome
  - Verdacht auf geringe Compliance des Patienten
  - Verdacht auf Reinfektion
  - schwerer und extragenitaler Infektion
  - Therapie mit alternativen Antibiotika
    sowie 3 bis 6 Monate nach Therapieende zum Ausschluß einer Reinfektion
- **Sexualpartner** innerhalb der letzten 6 Monate sollen generell untersucht und behandelt werden, um eine Reinfektion sowie Spätfolgen zu vermeiden. Falls eine Untersuchung nicht möglich ist, wird eine epidemiologische Behandlung des Partners/der Partnerin mit Azithromycin 1g als ED empfohlen.
- Testung auf **andere STIs** bei Personen mit einer genitalen Chlamydieninfektion
- Kein Unterschied des Therapieschemas bei **HIV-positiven Personen**.

Allgemeine Bemerkungen zur Therapie während der Gavidität:

- Doxycyclin und Ofloxacin sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- **Azithromycin** gilt auch während der Schwangerschaft als sicheres Therapeutikum.
- Ein **Chlamydienscreening** in der Gravidität dient als Prophylaxe einer Neugeboreneninfektion.

Allgemeine Bemerkungen zur Therapie bei Neugeborenen und Kindern:

- Die **Effizienz** der Erythromycin-Therapie wird bei der Chlamydientherapie mit 80% angegeben.
- Es sind nur limitierte Daten über die Therapie von Kindern mit **Azithromycin** vorhanden. Eine Dosierung von 20mg/kg/Tag durch 3 Tage wurde erfolgreich eingesetzt.
- Eine Chlamydieninfektion beim Neugeborenen beginnt mit einer **Konjunktivitis** 5-12 Tage postpartal
- *C. trachomatis* ist eine häufige Ursache der subakuten, afebrilen **Pneumonie** beim Neugeborenen 1 bis 3 Monate postpartal
- Auch eine **asymptomatische** Infektion des Oropharynx, Genitaltraktes sowie des Rektums kann beobachtet werden.
- Die **Crede´sche Prophylaxe** mit Silbernitrat oder mit einer Antibiotikalösung stellt keine ausreichende Prophylaxe einer Chlamydienkonjunktivitis nach perinataler Transmission einer Chlamydieninfektion von der Mutter auf das Neugeborene dar, schützt aber vor einer Gonokokkeninfektion.
- Bei Vorliegen einer Konjunktivitis ist eine Untersuchung auf ***N. gonorrhoeae*** dringend empfehlenswert.
- Bei einer Chlamydieninfektion des Neugeborenen ist eine Untersuchung der **Mutter** sowie deren **Partner** indiziert.
- Eine perinatal erworbene Chlamydieninfektion kann bis zu 3 Jahren im Nasopharynx, im Genitalbereich oder im Rektum **persistieren**.
- **Sexualabusus** sollte ausgeschlossen werden

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

Georg Stary

Erreger: *Chlamydia trachomatis L1-3*

Hohe Raten an Lymphogranuloma venereum (LGV) sind bei Patienten mit Risikoverhalten zu beobachten. Es handelt sich dabei vorwiegend um anorektale Verlaufsformen, meist sind HIV-positive MSM (men having sex with men) betroffen.

Sämtliche Formen des Lymphogranuloma venereum (genitale, inguinale, anorectale)

Empfohlene Therapie:
Doxycyclin 100 mg p.o./2 x täglich/21 Tage

Alternativtherapie:
Erythromycin 500 mg p.o./4 x täglich/21 Tage

Allgemeine Bemerkungen:

- Eine Wirksamkeit von Azithromycin 1g p.o. einmal wöchentlich für 3 Wochen ist anzunehmen, allerdings ist die Datenlage für eine Empfehlung zu gering.
- Nachkontrollen bis zur Symptomfreiheit alle 2 - 4 Wochen
- Evtl. zusätzliche Inzision bei inguinaler Abszedierung notwendig.
- Eine operative Intervention bei fibrotischen Restzuständen und Fistelbildungen nach Lymphadenopathie kann in Erwägung gezogen werden.
- Diagnosestellung: wie bei okulogenitalen Chlamydieninfektionen direkter Erregernachweis mittels DNA- oder RNA Amplifizierungsverfahren.
- Bei entsprechender Klinik ist die genaue Identifizierung der Subtypen nicht zwingend notwendig.
- STI Screening inklusive Syphilis-, HIV- und Hepatitis B/C-Serologie (cave: sehr hohe HIV-Koinfektionsraten)

GENITALE MYKOPLASMENINFEKTIONEN

Angelika Stary

Erreger: *Mycoplasma genitalium · Mycoplasma hominis · Ureaplasma urealyticum*

Genitale Mykoplasmen können bei rund 50% der sexuell aktiven Personen nachgewiesen werden. Die Transmission erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt. *M. genitalium* verursachen beim männlichen Patient in 10-35% eine „Nongonococcal – Nonchlamydien-Urethritis". Nachweis- und Behandlungsbedarf stehen außer Zweifel. Bei der Frau wird *M. genitalium* in bis zu 40% im Vaginalsekret nachgewiesen, die Infektion verläuft häufig asymptomatisch. Ein kausaler Zusammenhang besteht mit einer klinisch relevanten Zervizitis (in 10-30%) und Pelvic Inflammatory Disease (PID) (2-22%). Die Bedeutung von *M. genitalium* für die Entstehung der Infertilität und Frühgeburt gilt als wahrscheinlich. Eine Therapie von *M. hominis* und *U. urealyticum* ohne entsprechendes klinisches Substrat erscheint nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse nicht gerechtfertigt.

MYKOPLASMA GENITALIUM

Empfohlene Therapie der unkomplizierten Infektion mit M. genitalium

Azithromycin	500mg am 1. Tag, gefolgt von 250mg /1x täglich/Tage 2-5
Josamycin	500mg/3xtäglich/10 Tage

Alternative Therapie (second line)

Moxifloxacin	400mg/1x/Tag, 7-10 Tage

Alternative Therapie (third line)

Doxycyclin	100mg/2xtäglich/ 14 Tage
Pristamycin	1g/4xtäglich/10

Empfohlene Therapie der komplizierten Infektion mit M. genitalium

Moxifloxacin	400mg/1x/Tag, 14 Tage

Allgemeine Bemerkungen:

- Ein **Nachweis- und Behandlungsbedarf** von *M. genitalium* besteht insbesondere bei entsprechender klinischer Symptomatik von PatientIn oder PartnerIn:
  - Urethritis, mucopurulente Zervizitis, zervikaler und vaginaler Fluor bei STI Risiko
  - intermenstruelle oder postkoitale Blutungen
  - akute Unterbauchbeschwerden, PID
  - akute Epididymo-Orchitis bei Männern <50a
  - Personen mit STI Risikoverhalten

- Der **Kulturnachweis** von *M. genitalium* ist schwierig, daher gilt der molekularbiologische Nachweis als Goldstandardverfahren, optimalerweise gefolgt von einer Makrolid-Resistenztestung.
- Die Heilungsrate bei **Azithromycin** beträgt 85-95%; Zunahme der Makrolidresistenz in bis zu 50%, daher wird eine Therapie über einige Tage der Einzeittherapie vorgezogen.
- **Moxifloxacin** wird als „second line" Antibiotikum empfohlen, Resistenzen nehmen zu.
- Die Heilungsrate mit **Doxycyclin** beträgt nur 30-40%, daher Empfehlung von Tetracyclinen nur als „third line" Therapeutikum.
- Wiederholung der Therapie bei **Persistenz** der Symptome

MYKOPLASMA HOMINIS

Empfohlene Therapie:

Doxycyclin	100 mg p.o./2 x täglich/7 Tage

Alternativtherapie:

Clindamycin	300 mg p.o./2 x täglich/7 Tage

Allgemeine Bemerkungen:

- **Tetracycline** sind gegen die meisten Stämme von *M. hominis* wirksam. Allerdings ist eine zunehmende Resistenz zu beobachten.
- Gegen **Makrolide** sind die meisten Stämme von *M. hominis* resistent.
- ***M. hominis*** sind häufig im Rahmen einer bakteriellen Vaginose nachweisbar, deren isolierte Therapie wird jedoch nicht empfohlen.

UREAPLASMA UREALYTICUM

Empfohlene Therapie:

Doxycyclin	100 mg p.o./2 x täglich/7 Tage

Alternativtherapie:

Erythromycin	500 mg p.o./4 x täglich/7 Tage
Ofloxacin	200 mg p.o./2 x täglich/7 Tage.

Allgemeine Bemerkungen:

- Rund 10% der Ureaplasmen sind resistent gegen Tetracycline, davon 40% auch gegen Erythromycin.
- Tetracycline stellen bei NGU mit fehlendem Erregernachweis nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

BAKTERIELLE VAGINOSE

Claudia Heller-Vitouch

Synonyma:

Aminkolpitis, unspezifische Vaginitis, anaerobe Vaginose, Gardnerella vaginalis-Vaginitis

Allgemeines:

Bakterielle Vaginose (BV) ist die häufigste Ursache für Fluor vaginalis bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Obwohl die Definition der BV als STI immer noch kontroversiell diskutiert wird, gelten sexuelle Aktivität und häufig wechselnde Sexualpartner als Risikofaktoren.

Frauen, die Sex mit Frauen haben (WSW) weisen meist eine ähnliche vaginale Bakterienflora auf und haben eine erhöhtes Risiko für Bakterielle Vaginose.

Das Vorliegen einer BV birgt ein erhöhtes Risiko der Acquisition anderer STIs.

Die Erkrankung wurde assoziiert mit dem Auftreten von Endometritis und Salpingitis nach medizinischen Eingriffen wie Endometriumbiopsie, Hysterektomie, Hysterosalpingographie, Einsetzen von IUD (Intrauterin Device), Kaiserschnitt und Cürettage.

BV ist eine Dysbiose des vaginalen Mikrobioms. Ein Überwuchern von hauptsächlich anaeroben Erregern *(z.B. Gardnerella vaginalis, Prevotella spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Mobiluncus spp)* bei gleichzeitiger Verminderung der normalen Vaginalflora (Lactobacilli) wird heute als wesentlich für die Entstehung der Bakteriellen Vaginose angenommen. Mittels PCR konnten zahlreiche bisher nicht kultivierte Bakterien im Vaginalsekret von Frauen mit BV nachgewiesen werden.

Der Nachweis von *Gardnerella vaginalis* in der Bakterienkultur allein darf nicht als diagnostisch für BV angesehen werden, da das Bakterium auch bei mehr als 50% der gesunden Frauen isoliert werden kann.

Symptome:

Fischig riechender Fluor vaginalis, gelegentlich Dyspareunie und Dysurie.

In etwa 50% der Fälle, welche die Diagnosekriterien für BV erfüllen, liegen keine Beschwerden vor.

Diagnose:

Die klinische Diagnose Bakterielle Vaginose kann gestellt werden, wenn drei der folgenden Kriterien erfüllt sind (Amsel Kriterien):

1. charakteristischer, homogener, grau-weißer, an der Vaginalwand haftender Fluor;
2. pH-Wert der Vaginalflüssigkeit $> 4{,}5$;
3. fischiger Amingeruch bei Zugabe von 10% Kalilauge zu einem Tropfen Vaginalsekret;
4. „clue cells“ im Nativpräparat; „salt and pepper-cells“ in der Gram-Färbung.

Als Gold-Standard für Studien wird der Nugent score angewendet, der die Relation der verschiedenen Bakterienarten in der Gramfärbung abschätzt und in einem Score von 0-10 bewertet.

Die Hay-Ison-Criteria basieren auf dem Nachweis von aeroben und anaeroben Bakterien in der Gramfärbung und werden in einem Score von 0-4 dargestellt.

Indikationen für eine Behandlung der Bakteriellen Vaginose:

- Beschwerden
- Nachweis einer BV in der Schwangerschaft mit oder ohne Beschwerden, wenn eine Vorgeschichte mit Frühgeburt oder Spätabort besteht
- Nachweis einer BV vor geplanten gynäkologisch-chirurgischen Eingriffen oder invasiver Diagnostik

Empfohlene Therapie:

Metronidazol	500 mg p.o./2 x täglich/5-7 Tage
Clindamycin Vaginalcreme	2% 5 g intravaginal/1x täglich/7 Tage
Clindamycin	300 mg p.o./2 x täglich/7 Tage

Alternativtherapie:

Metronidazol	1 x 2 g als ED
Tinidazol	1 x 2 g als ED (CAVE: Tinidazol nur über die internationale Apotheke erhältlich)
Tinidazol	1g/1x täglich für 5 Tage (CAVE: Tinidazol nur über die internationale Apotheke erhältlich)

Dequalinium-Chlorid 10mg Vaginaltabletten/1x täglich/6 Tage

Gravidität:

Bei Vorliegen einer Bakteriellen Vaginose können signifikant häufiger Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen und Frühgeburt beobachtet werden. Erreger, welche in erhöhter Konzentration bei BV gefunden werden, sind auch häufig bei postpartaler Endometritis nachweisbar.

Symptomatische Schwangere sowie Frauen mit erhöhtem Risiko (Frühgeburt oder Spätabort in vorangegangenen Schwangerschaften) sollten entsprechend therapiert werden. Studien weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die Behandlung nur dann effektiv ist, wenn sie systemisch erfolgt.

Die Empfehlung eines allgemeinen BV-Screenings bei asymptomatischen Schwangeren wird kontroversiell beurteilt. Ein rezenter Cochrane Review konnte keine Reduktion von Schwangerschaftskomplikationen durch die Behandlung nachweisen.

Empfohlene Therapie in der Gravidität:

Metronidazol	500 mg p.o./2 x täglich/7 Tage (CAVE: Metronidazol ist in Österreich nur unter strenger Indikationsstellung zugelassen)
Clindamycin	300 mg p.o./2 x täglich/7 Tage

Die ÖGSTD empfiehlt neben der Diskussion mit den beteiligten Fachgruppen (FÄ f. Geburtshilfe) stets die Durchsicht der aktuellen Empfehlungen von „Embryotox".
LINK: https://www.embryotox.de/einfuehrung.html

Hinweise:

- Aufgrund der möglichen Disulfiram-artigen Wirkung von Metronidazol darf während der Behandlungsdauer kein Alkohol getrunken werden.
- Clindamycin-Creme enthält mineralische Öle, die die Wirksamkeit von Kondomen herabsetzen können.
- Bis zu 80% der Frauen entwickeln innerhalb von 9 Monaten nach erfolgter Therapie ein Rezidiv.
- Die Therapie des männlichen Sexualpartners bringt nach derzeitigem Wissensstand keinen Vorteil hinsichtlich des Rezidivgeschehens für die Patientin.
- Für die Wirksamkeit alternativer Therapieregimes wie Döderlein-Lyophilisat-Anwendung oder Milchsäureapplikation (in der Prävention tendenziell wirksam) gibt es keinen zweifelsfreien wissenschaftlichen Beleg und somit derzeit keine entsprechende Empfehlung.

GENITALE CANDIDOSE

Gabriele Ginter-Hanselmayer

Lokaltherapie: Bei Erstmanifestation

Empfohlene Therapie:

Lokal wirksame Imidazolderivate:

Clotrimazol	200mg Vaginaltabletten 1 x täglich/ 3 Tage	
	oder	500mg Vaginaltablette einmalig
Econazol	150mg Vaginalzäpfchen 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden	
	oder	150mg Vaginalzäpfchen 1 x täglich/ 3 Tage
Fenticonazol	600mg Vaginalkapsel 1 x täglich (bei Bedarf Wiederholung)	
Isoconazol	150mg Vaginalzäpfchen 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden	
	oder	150mg Vaginalzäpfchen 1 x täglich/ 3 Tage
	oder	600mg Vaginalzäpfchen als Einzelgabe

Vaginale Formulierungen von Isoconazol (TRAVOGEN TM) sind laut Apotheke nicht mehr erhältlich, d.h., außer Verkehr gezogen!

Alternativtherapie:	Bei massiver Erstinfektion:	
Fluconazol	150mg p.o. als Einzeldosis	
	oder	50mg p.o./ 1 x täglich/ 7-14 Tage
	(bei immunsupprimierten Patienten: 100mg p.o./ 1 x täglich/ 14 Tage)	
	oder	
Itraconazol	100mg p.o./ 2 x 2 Kapseln täglich/ 1 Tag (postprandial)	
	oder	100mg p.o./ 1 x 2 Kapseln täglich/ 3 Tage

Bei chronisch rezidivierender *Candida albicans*-Vaginitis:

Keine Lokaltherapie, da die Möglichkeit des Vorliegens einer Vestibulodynie bei häufiger Lokaltherapie nicht differenzierbar wäre! Vor Einleiten der intermittierenden systemischen Langzeit-Therapie immer Bestätigung der Diagnose durch Klinik, Nativpräparat und Pilzkultur mit Artbestimmung.

Abgestuftes Therapieschema nach Donders et al. 2008 und 2012*

1. Woche: Je 200mg Fluconazol an 3 Tagen (z.B. Mo-Mi-Fr)

14 Tage später: Pilzkultur: wenn negativ, dann

2 Monate lang je 200mg Fluconazol 1-mal pro Woche

14 Tage später: Pilzkultur: wenn negativ, dann

4 Monate lang je 200mg Fluconazol 1-mal alle 2 Wochen

14 Tage später: Pilzkultur: wenn negativ, dann

6 Monate lang je 200mg Fluconazol 1-mal pro Monat

Bei Rückfall neue Initialtherapie wie 1. Woche und Wiederholung des letzten Zykluslevels; bei 2 Rückfallen im Therapiezyklus Wiederholung des vorigen Levels: (Erfolgsquote: 85% nach 6 Monaten der im Initialzyklus symptom- und pilzfreien Patientinnen; die Erfolgsquote ist abhängig von anamnestischer Belastung)

*LIT: Donders G, Bellen G, Byttebier G. et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). Am J Obstet Gynecol 2008; 199 (6): 613. E 1-9
*LIT: Donders G, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. Gynecol Obstet Invest 2010; 70: 306-21

Anmerkung:
Die „2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge" (Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, Werner Mendling, Lead Editor Jörgen Skov Jensen) empfiehlt 100-150-200mg Fluconazol wöchentlich für 6 Monate nach einer Initialtherapie.
Ev. Lokaltherapie mit Nystatin; neuer Therapieansatz Gestagen-Gabe; Entfernung von Intrauterinpessaren rekommendiert!

Vaginalbeschwerden durch „non Candida albicans-Arten" (keine gesicherte Literatur; Empfehlung Mendling):

Candida glabrata - Vaginitis:
Vorsicht: meist nur Kolonisation!
2 Wochen lang intravaginal Ciclopiroxolamin (in Österreich nur über die internationale Apotheke erhältlich) oder Amphotericin B (gynäkologische Formulierung in Österreich nicht erhältlich, alternativ Lutschtabletten oder Suspension) oder Nystatin vaginal;
bei Versagen nach kompetenter mykologischer Resistenztestung täglich oral 750-800mg Fluconazol für 2-3 Wochen oder (off label! Extrem teuer!) Micafungin* 150mg/d über 2 Wochen intravenös oder Posaconazol oral zusammen mit einer Lokaltherapie mit Ciclopiroxolamin und/ oder Nystatin für 2 Wochen

*LIT: Tietz JH. Gezieltes Vorgehen gegen Problemkeime. Gyn Geburtsh 2009; 7-8: 41-44
*LIT: Tietz HJ. Candida glabrata: Pathogenität und Stand der Dinge. Hautarzt 2012; 63: 868-71

(Flucytosin intravaginal oder Borsäure intravaginal in Österreich nicht erlaubt bzw. verfügbar)

Candida krusei – Vaginitis:
Keine oralen Triazole! 2 Wochen lang intravaginal Clotrimazol 100mg oder Ciclopiroxolamin (über internationale Apotheke)(bei Versagen ev. Posaconazol*)

*LIT: Tietz JH. Gezieltes Vorgehen gegen Problemkeime. Gyn Geburtsh 2009; 7-8: 41-44

Candida tropicalis-, C. guilliermondii-, C. kefyr-Vaginitis oder andere:
Therapie wie bei *Candida albicans*-Vaginitis
Vaginaler Juckreiz durch *Saccharomyces cerevisiae* (Rarität):
Intravaginal Clotrimazol 100mg für mindestens 2 Wochen

Gravidität:
Nur Lokaltherapie (s.o.) – laut CDC sind inzwischen alle vaginalen Azolantimykotika auch im 1.Trimenon gestattet.

- Anlegen einer Pilzkultur aus der Vagina ab der 34. Schwangerschaftswoche
- Intravaginale Therapie auch der asymptomatischen vaginalen Kolonisation spätestens 1 Woche vor Wehenbeginn mit vorzugsweise Azolantimykotika, am besten Eindosistherapie (laut CDC Appl. über 7 Tage) zur Prophylaxe von „neonatalem Mundsoor" und „Windeldermatitis" nach vaginaler Geburt.

Partnertherapie
Bei akuter Vaginalkandidose nicht notwendig!
Bei chronischen Rezidiven: Mykologische Untersuchung von Penis und Sperma – bei Nachweis von Hefepilzen Lokalbehandlung oder einmalige orale Fluconazoltherapie (150mg).

Darmbehandlung
Normalerweise nicht erforderlich!
Bei chronischen Rezidiven kann ein Therapieversuch durchgeführt werden (Amphotericin-Lutschtabletten oder Nystatin).
Sog. „Antipilz-Diät" (wissenschaftlich erwiesen) wertlos!

Gummidiaphragma oder Latex-Kondome:
Die Funktionsfähigkeit von Gummidiaphragmen oder Latex-Kondomen kann unter der gleichzeitigen topischen Anwendung von Azolantimykotika beeinträchtigt werden!

TRICHOMONAS VAGINALIS-INFEKTIONEN

Birgit Sadoghi

Erreger: *Trichomonas vaginalis*

Key Facts *T. vaginalis* ist ein Parasit (Geißeltierchen)

- Häufigste nicht- virale STI
- Übertragung fast ausschließlich sexuell
- nicht meldepflichtige Erkrankung
- kann aufgrund Zerstörung des urogenitalen Epithels als Eintrittspforte für andere STI (CAVE: v.a. HIV!) gesehen werden
- kann Einfluss auf Fertilität haben
- Inkubationszeit 4-21 Tage
- Leitsymptome Frau: Fluor, Odeur, Dysurie, Pruritus (Vaginitis, Urethritis)
- Leitsymptome Mann: Dysurie (Urethritis)
- CAVE: Vielfach asymptomatischer Verlauf! Angaben in der Literatur schwanken zwischen 50-84 %
- Zumindest Partner der letzten 4 Wochen kontaktieren!
- Selten Neugeborene betroffen (perinatale Übertragung in ca. 5% der Kinder betroffener Mütter bei vaginaler Entbindung möglich; es liegen nur begrenzte Daten bzgl. Folgen für das Neugeborene selbst vor- Fallberichte beschreiben Vaginitiden, Infektionen der Harnwege aber auch wesentliche Atemprobleme bei Neugeborgenen)

Mögliche Nachweismethoden

- mikroskopischer Direktnachweis (Vaginalsekret, Urethralabstrich) – sofortige Untersuchung empfohlen, Beweglichkeit der Protozoen nimmt außerhalb der Schleimhäute rasch ab!
- Kultur, NAATs (PCR)

Empfohlene Therapie:

Metronidazol	2g p.o. als ED	**oder**
Metronidazol	400-500 mg p.o. / 2 x täglich / 5- 7 Tage	**oder**
Tinidazol	2g p.o. als ED	
	(CAVE: Tinidazol in Österreich nicht zugelassen, Bezug über die internationale Apotheke möglich)	

Anmerkung:

- Therapieansprechen in > 90% !
- Strenge Alkoholkarenz während der Durchführung der Therapie! Nach abgeschlossener Therapie sollte (bei Einnahme von Metronidazol) mindestens 24 Stunden, besser 48 Stunden auf die nächste Konsumation von Alkohol verzichtet werden; bei Tinidazol sollten 72 Stunden Pause eingehalten werden!

Alternativtherapie:

empfohlen bei Therapieversagern (Compliance und Re-Infektion beachten!):

1. Wiederholung Metronidazol 400-500mg p.o. / 2 x täglich / 7 Tage
   falls neuerlich Persistenz:
2. Metronidazol oder Tinidazol 2g p.o. tgl. für 7 Tage
   Sollte es danach noch weiterhin zu einer Persistenz der Erkrankung kommen, können Therapieregimes welche in der Literatur anekdotisch beschrieben wurden versucht werden (siehe Empfehlungen CDC, bzw. IUSTI und BASHH Guidelines)

HIV positive Patientinnen

Metronidazol 500 mg p.o. / 2 x täglich / 7 Tage

Gravidität/Stillzeit:

Laut CDC: Metronidazol 2 g p.o. als ED

Anmerkungen:

1. Auszug CDC 2015: „In mehreren Querschnitts- und Kohortenstudien an Schwangeren wurden keine Hinweise auf teratogene oder mutagene Wirkungen bei Säuglingen gefunden. Frauen können in jeder Phase der Schwangerschaft mit 2 g Metronidazol in einer Einzeldosis behandelt werden. Metronidazol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Einige Kliniker empfehlen, das Stillen für 12-24 Stunden nach der mütterlichen Behandlung aufzuschieben. Tinidazol sollte bei schwangeren Frauen vermieden werden."
2. Laut Kissinger 2015 „empfiehlt die WHO keine Behandlung mit Metronidazol im ersten Trimester, es sei denn, sie ist zur Vorbeugung von unerwünschten Geburtsergebnissen indiziert."
3. Laut BASHH: „Metronidazol kann in allen Stadien der Schwangerschaft und während der Stillzeit angewendet werden. Symptomatische Frauen sollten zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt werden, obwohl einige Kliniker es vorgezogen haben, die Behandlung bis zum zweiten Trimester zu verschieben. Die britische National Formulary rät von Hochdosis-Schemata während der Schwangerschaft ab."
4. Laut IUSTI: Metronidazol kann in allen Phasen der Schwangerschaft und während der Stillzeit angewendet werden. Ein Hochdosis-Regime sollten jedoch unter diesen Umständen am besten vermieden werden.
5. Die ÖGSTD empfiehlt daher neben der Diskussion mit den beteiligten Fachgruppen (FÄ f. Geburtshilfe) stets die Durchsicht der aktuellen Empfehlungen von „Embryotox". LINK: https://www.embryotox.de/einfuehrung.html

Kinder:

Die Therapie sollte stets in Rücksprache mit der entsprechenden Fachgruppe (FÄ f. Kinder und Jugendheilkunde) erfolgen. Bzgl. der Dosierung kann z.B. die Empfehlung des deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen werden:

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittel_fuer_Kinder/PaediatricWorksharing/empfehlungen/docs/metronidazol.html?nlld=8664320

AUSZUG aus BfArM (Stand Februar 2018):

„Urogenitale Trichomoniasis

Kinder unter 10 Jahren: 40 mg/kg KG als Einmalgabe oder 15-30 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen 7 Tage lang; 2000 mg /Dosis dürfen nicht überschritten werden."

Anmerkungen:

Meites 2013: „T vaginalis Kolonisation des Neugeborenen ist während der Geburt möglich, verschwindet allerdings in der Regel innerhalb von Wochen von selbst. Eine Behandlung ist normalerweise nicht notwendig. Sexueller Missbrauch sollte bei Kindern ausgeschlossen werden.„

Allgemeine Richtlinien:

1. Der Sexualpartner sollte auch bei Symptomfreiheit und negativem Kulturergebnis mitbehandelt werden.
2. Kein sexueller Kontakt während der Therapie und bis 1 Woche nach erfolgter Therapie beider Partner.
3. Keine direkte Kontrolle nach Behandlung erforderlich (außer bei persistierender Symptomatik), CDC empfiehlt aber bei sexuell aktiven weiblichen Personen eine Kontrolle nach 3 Monaten. Es gibt keine Empfehlung Männer wiederholt zu testen.

INFEKTIONEN MIT EKTOPARASITEN

Martina Schütz-Bergmayr

Pediculosis pubis (Filzlausbefall)

Erreger: *Phthirus pubis*

Empfohlene Therapie:
- Permethrin 1%-ige Creme: auf feuchtem Haar 10 Minuten einwirken lassen, dann ausspülen
- Ivermectin 200 µg/kg p.o. einmalig

bei Wimpernbefall:
- Vaseline Augenpads 2x tgl. für 8 - 12 Tage
- Mechanische Entfernung der Läuse
- Permethrin Creme 1% auftragen, nach 10 Minuten abwaschen (irritiert nicht die Augen, Augen sollten aber geschlossen bleiben)

Allgemeine Richtlinien:
- Alle behaarten Areale sollten untersucht und mitbehandelt werden
- eine Sicherheitstherapie nach 7 Tagen ist empfehlenswert, zumindest sollte eine Kontrolle nach 1 Woche erfolgen
- Maschinenwäsche (60° - 90°), Wäschedesinfektion oder chemische Reinigung, Wäschetrockner (Heißlufttrocknung). Wenn diese Maßnahmen nicht möglich sind, Kleidung mindestens 72 Stunden „auslüften" lassen
- Mitbehandlung aller Sexualpartner der letzten 4 Wochen
- Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen ist empfehlenswert

Skabies

Erreger: *Sarcoptes scabiei hominis (Krätzmilbe)*

Empfohlene Therapie:

1. Wahl Permethrin 5% Creme
- Erwachsene und Kinder > 12 Jahren: bis zu 30 g Creme
- Kinder von 6 – 12 Jahren: bis zu 15 g Creme
- Kinder von 3 Monaten bis 5 Jahren: bis zu 7,5 g Creme
- Die Behandlung von Kindern im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren sollte nur unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht erfolgen, am besten stationär

- Darf nicht bei Neugeborenen und Kindern unter 2 Monaten angewendet werden
- Schwangere: Permethrin nicht im 1. Trimenon, im 2. und 3. Trimenon kann eine Anwendung in Betracht gezogen werden
- Stillende: Stillpause von 5 Tagen nach Behandlung
- Therapiewiederholung nach 7-14 Tagen möglich

2. Wahl Ivermectin

- 200 µg/kg KG beim Erwachsenen
- Kinder ab 15 kg KG
- Soll nüchtern, bzw. nach zwei Stunden Nahrungskarenz und möglichst zwei Stunden vor der nächsten Nahrungsaufnahme eingenommen werden
- Bei Kindern unter 6 Jahren können die Tabletten zur Erleichterung der Einnahme zerkleinert werden
- Wiederholung nach 7-15 Tage

Alternativtherapie:

- Crotamiton 10 % (z.B. Crotamitex® nur in Deutschland erhältlich) an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Abenden) auf den gesamten Körper auftragen und nicht abwaschen.
- Benzylbenzoat
- an drei aufeinander folgenden Tagen (Abenden) auftragen, am vierten Tag abduschen oder abwaschen
- 25%-ig für Erwachsene, 10%-ig für Kinder > 6 Jahren
- Kinder zwischen 1 und 6 Jahren dürfen nur dann mit 10%-igem Benzylbenzoat behandelt werden, wenn keine zusätzlichen Hautschäden bestehen, die die Resorption begünstigen, und wenn die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überprüfung erfolgt

Ivermectin Therapie erster Wahl bei

- Scabies norvegica /crustosa
- bei Patienten mit stark ekzematöser oder erosiver Haut
- Immunsupression
- wenn aus verschiedenen Gründen wie körperlicher Behinderung, kognitiver Einschränkung, fehlendem Verständnis auf Seiten des Patienten oder relevanten organisatorischen Schwierigkeiten (z.B. in Sammelunterkünften), eine lege artis durchgeführte Ganzkörperbehandlung mit Lokaltherapie nicht gewährleistet ist.

Scabies crustosa /norvegica

Therapie

- Kombinationstherapie lokal Permethrin und systemisch Ivermectin 200 µg/kg Körpergewicht per os mit mindestens einmaliger Wiederholung im Abstand von 7 bis 15 Tagen
- Die Behandlung mit Permethrin kann 2 Mal wöchentlich über 2 Wochen durchgeführt, sollte aber mindestens einmal nach 1 Woche wiederholt werden.

Durchführung der Lokaltherapie

- Die Lokaltherapie sollte zusammen mit einer zweiten Person durchgeführt werden, damit alle Körperstellen erreicht werden
- Die behandelnden Personen sollten Handschuhe tragen
- Händewaschen oder Händedesinfektion ist keine sichere prophylaktische Maßnahme
- vor der Behandlung sollte Patient Nägel kürzen, mit Handbürste gut unter den Nägeln reinigen
- Ganzkörperbad oder Dusche, ca. 60 Minuten später nach Trocknen der Haut Auftragen des Antiskabiosum
- Keratolytische Behandlung der Hyperkeratosen
- Erwachsene werden vom Kinn abwärts behandelt

Behandlung der Kontaktpersonen

Mitglieder einer Familie oder Wohngemeinschaft, z.B. Paare, eng vertraut auftretende Geschwister, Eltern mit Kleinkindern, pflegebedürftige Personen und deren Betreuer, sollten am gleichen Tag mitbehandelt werden

Umgebungsmaßnahmen, Wäsche, Textilien

- Kleider, Bettwäsche, Handtücher oder andere Gegenstände mit längerem Körperkontakt (Blutdruckmanschette, Hausschuhe, Stofftiere, etc.) sollten bei mindestens 60°C für wenigstens 10 Minuten gewaschen oder mit Hilfe eines Heißdampfgeräts dekontaminiert werden
- Wenn eine Reinigung mit hoher Temperatur nicht möglich ist, Textilien in Plastiksäcke einpacken und für 72 Stunden bei 21 °C (möglichst konstante Temperatur) lagern
- Alternativ für zwei Stunden bei - 25 °C Lagerung
- Bett- und Leibwäsche wechseln
- Matratzen, Polstermöbel, Sofakissen oder textile Fußbodenbeläge werden mit einem Staubsauger abgesaugt (Filter nach Absaugen entsorgen) oder sollen mindestens 48 Stunden lang nicht benutzt werden

HERPES GENITALIS

Claudia Heller-Vitouch

Erreger: *Herpes simplex Virus Typ 1 und 2 (HSV 1, HSV 2)*

Die Erstinfektion mit *HSV 1* oder *HSV 2* kann charakteristische Effloreszenzen an der Eintrittspforte mit oder ohne systemische Symptome verursachen oder gänzlich asymptomatisch verlaufen. Das Virus verbleibt latent im lokalen sensorischen Ganglion. Reaktivierung führt zu symptomatischen Rezidiven oder zu asymptomatischer Virusausscheidung, welche eine große Rolle in der Transmission der Erkrankung spielt. Die Infektionen mit *HSV 1* oder *HSV 2* sind klinisch nicht zu unterscheiden, *HSV 1* verursacht im Genitalbereich seltener Rezidive.

Beratung:

- PatientInnen sollen über den Verlauf der Erkrankung sowie über Behandlungsoptionen aufgeklärt werden.
- Übertragungsrisiko inklusive asymptomatische Virusausscheidung und diesbezüglich mögliche aber limitierte Wirksamkeit von Kondomen, selektiver Abstinenz und Virostatika sollen in der Beratung angesprochen werden.
- Männer und Frauen müssen über die Bedeutung der Erkrankung in der Schwangerschaft informiert werden.
- Der insgesamt relativ geringe Krankheitswert und die hohe Prävalenz in der Bevölkerung dürfen zur Entlastung nicht unerwähnt bleiben.
- Die Ansteckung kann in einer jahrelangen monogamen Partnerschaft durch einen asymptomatischen Partner erfolgen.

Diagnose:

Der Direktnachweis mittels *HSV 1/2* Typisierung sollte bei jedem Verdacht auf Herpes genitalis angestrebt werden.
HSV-DNA-Nachweis wird als Goldstandard angesehen.
Der Virusnachweis gelingt am besten bei frischen unbehandelten Läsionen. Abstriche bei asymptomatischen Patienten werden nicht empfohlen.
HSV-Serologie wird nicht zur Routine-Diagnostik empfohlen.

Management:

Erstinfektion:

Die Therapie ist hoch effektiv bezüglich der Schwere und Dauer der Episode und soll so rasch wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert werden, im Zweifelsfall alleine aufgrund des klinischen Verdachtes. Der Einsatz einer oralen antiviralen Therapie wird bis fünf Tage nach Beginn der Episode sowie bei weiterem Auftreten neuer Läsionen empfohlen. Lokaltherapie ist deutlich weniger effektiv und aufgrund der Gefahr der Resistenzentwicklung nicht empfohlen.

Empfohlene Therapie der Erstinfektion:

Valaciclovir	500 mg p.o. 2 x täglich/ 5-10 Tage	**oder**
Aciclovir	200 mg p.o. 5 x täglich/ 5-10 Tage	**oder**
Aciclovir	400 mg p.o. 3 x täglich/ 5-10 Tage	**oder**
Famciclovir	250 mg p.o. 3 x täglich/5-10 Tage	

Bei schwerer Lokalsymptomatik oder systemischen Symptomen:

Aciclovir	5-10 mg/kg KG (Körpergewicht) i. v. (Kurzinfusion), 8-stündlich 2-7 Tage, gefolgt von oraler Therapie

Die Therapiedauer kann verlängert werden, wenn nicht alle Läsionen abgeheilt sind.
Analgetika und Lidocain-Creme zur Schmerzlinderung sowie Sitzbäder in Kochsalzlösung können unterstützend angewendet werden. Bei schwerer Dysurie kann Patientinnen das Urinieren im lauwarmen Wasserbad empfohlen werden.

Rezidiv:
Rezidive verlaufen in aller Regel milder als die Erstinfektion. Therapeutische Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Symptome, der Häufigkeit der Rezidive sowie dem Beziehungsstatus und den Bedürfnissen der PatientInnen. Bei geringer Symptomatik ist indifferente Lokaltherapie häufig ausreichend. Orale Virostatika reduzieren die Schwere und Dauer der Episode. Dabei ist der innerhalb von 24 Stunden Patienten-initiierten Therapie der Vorzug zu geben.

Empfohlene Therapie des Rezidivs:

Kurzzeittherapie:

Valaciclovir	500 mg p.o. 2x täglich/3 Tage	**oder**
Aciclovir	800 mg p.o. 3 x täglich/2 Tage	**oder**
Famciclovir	1000 mg p.o. 2 x täglich/1 Tag	

Alternativtherapie:

Valaciclovir	500 mg p.o. 2x täglich/5 Tage	**oder**
Aciclovir	200 mg p.o. 5 x täglich/5 Tage	**oder**
Aciclovir	400 mg p.o. 3 x täglich/5 Tage	**oder**
Famciclovir	125 mg p.o. 2 x täglich/5 Tage	

Suppression eines Rezidivs:
Suppressionstherapie mit einem oralen Virostatikum bewirkt eine deutliche Reduktion der Rezidivhäufigkeit. Inzwischen liegen Sicherheits- und Resistenzdaten für einen Beobachtungszeitraum von etwa 18 Jahren vor. Dabei konnten keine Organschäden durch Langzeitbehandlung beobachtet werden. Eine Dosisanpassung ist bei schwerer renaler Insuffizienz nötig. Nach Absetzen der Suppressionstherapie konnte keine signifikante Änderung des Krankheitsverlaufes bezüglich Schwere und Rezidivhäufigkeit nachgewiesen werden. Die Entscheidung für eine Suppressionstherapie muss

unter Abwägung der Häufigkeit der Rezidive, des individuellen Leidensdrucks, des Übertragungsrisikos und der Therapiekosten getroffen werden. Asymptomatische Virusausscheidung wird unter Suppressionstherapie reduziert, die Gefahr der Ansteckung eines serodiskordanten Partners um etwa 50% gesenkt.

Empfohlene Suppressionstherapie:

Valaciclovir	500-1000 mg p.o. 1 x täglich	**oder**
Aciclovir	400 mg p.o. 2 x täglich	**oder**
Famciclovir	250 mg p.o. 2 x täglich	

Alternative Suppressionstherapie bei schlechtem Ansprechen:

Aciclovir	400 mg 3 x täglich	**oder**
Valaciclovir	250 mg 2 x täglich	**oder**
Valaciclovir	500 mg 2 x täglich	**oder**
Aciclovir	200 mg 4 x täglich	

Management bei immunsupprimierten Personen und HIV:

Es besteht eine Synergie zwischen HSV- und HIV-Infektionen. Genitale HSV-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko der HIV-Akquisition verbunden. Darüber hinaus wird die HIV-Replikation aktiviert was die HIV-Übertragung erleichtern kann. Der natürliche Verlauf der Erkrankung kann sich bei unbehandelten HIV-Infizierten deutlich von jenem bei HIV-negativen Patienten unterscheiden. Läsionen können persistieren oder eine Progression zeigen. Herpes genitalis kann als Manifestation des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) bei kombinierter antiretroviraler Therapie auftreten. Die üblichen antiviralen Therapeutika haben sich als effektiv erwiesen. Resistenzen gegen Virostatika treten jedoch häufiger auf.

Therapie der Erstinfektion:

Die Behandlung muss gegebenenfalls bezüglich Dosis und Therapielänge an den klinischen Verlauf der Erkrankung angepasst werden und sollte bis zur Re-Epithelialisierung aller Läsionen erfolgen.

Empfohlene Initialdosis:

Aciclovir	400 mg p.o. 5 x täglich für 7-10 Tage	**oder**
Valaciclovir	500-1000 mg 2 x täglich für 10 Tage	**oder**
Famciclovir	250-500 mg p.o. 3 x täglich für 10 Tage	

Schwerer Verlauf (vegetierender Herpes):

Aciclovir	5-10 mg/kg KG (Körpergewicht) i.v. Kurzinfusion), 8-stündlich/2-7 Tage gefolgt von oraler Therapie bis zum Erreichen von mindestens 10 Tagen Gesamtbehandlungszeit

Therapie des Rezidivs:
Bei suffizient antiretroviral behandelten HIV-positiven Patienten ist die Therapie mit der Standard-Dosis über fünf Tage meist ausreichend. Bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung kann es nötig sein, die Dosis zu verdoppeln und über fünf Tage hinaus zu behandeln.

Suppressionstherapie:

Aciclovir	400 mg p.o. 2-3 x täglich	**oder**
Valaciclovir	500 mg 2 x täglich	

Bei nicht ausreichender Krankheitskontrolle Verdoppelung der Dosis.

Bei weiterhin nicht ausreichender Krankheitskontrolle Versuch mit:

Famciclovir	500 mg p.o. 2 x täglich

Therapie bei Aciclovirresistenz:
Wenn Läsionen für eine Lokaltherapie zugänglich:

Foscarnet Creme	1%	**oder**
Cidofovir-Gel	1%	

Alternativ:
Topisches Trifluridin 8-stündlich bis zur kompletten Abheilung alleine oder in Kombination mit Interferon-alpha
oder
Imiquimod-Creme 3x/Woche

Wenn Läsionen für eine Lokaltherapie nicht zugänglich:

Foscarnet	40 mg/kg KG 8-stündlich	**oder**
Cidofovir	5mg/kg KG 1x wöchentliche Infusion über eine Stunde für zwei Wochen, kombiniert mit oralem Probenecid und ausreichender Flüssigkeitszufuhr um das Risiko der Nephrotoxizität zu reduzieren.	

Management in der Schwangerschaft:

Erstinfektion im ersten oder zweiten Trimenon:
Therapie mit Aciclovir in der Standard-Dosierung abhängig vom klinischen Bild. Auch wenn die Sicherheit von Aciclovir und Valaciclovir in der frühen Schwangerschaft noch nicht vollständig bewiesen ist, wird die Verwendung in dieser Indikation in den internationalen Leitlinien als sicher angesehen und befürwortet.*

Suppression mit Aciclovir 400mg 3x täglich ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Vermeidung einer Kaiserschnittentbindung kann erwogen werden.*

Erstinfektion im dritten Trimenon:
Da das Risiko der HSV-Übertragung auf das Neugeborene bei einer vaginalen Geburt hoch ist (30-50%), sollte ein Kaiserschnitt durchgeführt werden, vor allem wenn die Erstinfektion nach der 34. SSW auftritt.

Rezidivierender Herpes genitalis in der Schwangerschaft:
Die Patientin sollte informiert werden, dass das Risiko für eine Übertragung der Herpesinfektion auf das Neugeborene gering ist (<1%). Beim Fehlen sichtbarer Läsionen kann eine vaginale Entbindung durchgeführt werden.

Rezidiv in der Spätschwangerschaft:
Suppression mit Aciclovir 400mg 3x täglich ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Vermeidung eines Rezidivs kann erwogen werden.* Bei sichtbare Läsionen zum Zeitpunkt der Geburt kann eine Sectio in Betracht gezogen werden.

Rezidiv in der Frühschwangerschaft:
Aciclovir und Valaciclovir werden nicht generell empfohlen. Die Therapieentscheidung muss im Einzelfall erfolgen.*

*Aciclovir und Valaciclovir sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Außer einer vorübergehenden Neutropenie konnten keine unerwünschten Ereignisse bezüglich der Schwangerschaft oder dem ungeborenen Kind/Neugeborenen nachgewiesen werden. Dennoch sollen Aciclovir und Valaciclovir nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Famciclovir sollte vermieden werden.

Die ÖGSTD empfiehlt neben der Diskussion mit den beteiligten Fachgruppen (FÄ für Geburtshilfe) stets die Durchsicht der aktuellen Empfehlungen von „Embryotox" https://www.embryotox.de/einfuehrung.html

GENITALE INFEKTIONEN MIT HUMANEN PAPILLOMVIREN (HPV)

Christina Schellenbacher, Reinhard Kirnbauer

Genitale HPV-Infektionen gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Infektion verläuft in der Mehrzahl der Fälle subklinisch und selbstlimitiert (wird mittels zellulärer Immunmechanismen eliminiert). Sogenannte niedrig-Risiko (lr) HPV Typen verursachen benigne Genitalwarzen/Condylomata acuminata. Persistierende Infektionen mit etwa 13 hoch-Risiko (hr) HPV können intraepitheliale Neoplasien der Zervix uteri (CIN), des Anus (AIN), der Vulva (VIN), der Vagina (VaIN) und des Penis (PIN) verursachen. Unbehandelt können aus diesen Vorläuferläsionen nach langjährigem Verlauf invasive Karzinome entstehen. In Zervixkarzinomen finden sich am häufigsten DNA von HPV16 (50%) und HPV18 (20%), sowie in absteigender Häufigkeit HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Analkarzinome, die in hoch-Risiko PatientInnen* (MSM, rezeptiver Analverkehr, viele Sexualpartner, HIV, chronische Immunsuppression) prävalent sind (Inzidenz HIV Negative 3/100.000 PY (Patientenjahre), MSM HIV-negativ 37/100.000 PY, MSM HIV-positiv 70-90/100.000 PY) und die steigende Anzahl von oropharyngealen Karzinomen sind zu 90% bzw. 85% mit HPV assoziiert (v.a. HPV16).

Basisdiagnostik und Screening

- klinische Untersuchung des gesamten äußeren Genitales, der Perianalregion, des Meatus urethrae, der Mundhöhle und des Oropharynx
- gynäkologische Untersuchung (zervikale Zytologie) bei Frauen (ab 30 LJ optional HPV Typisierung)
- digital-rektale Untersuchung und Proktoskopie / Anoskopie oder high-resolution anoscopy (HRA) bei perianalen HPV Läsionen oder Risikopatienten (siehe oben) zeitgleich bzw. nach Sanierung
- bei Läsionen unklarer Dignität Biopsie (+ optional HPV Test z.b. hybrid capture 2 u.a.)
- Screening nach weiteren STDs

Anogenitale Warzen (AGW; Condylomata acuminata)
zu 90% durch HPV6 und 11 verursacht, weiters HPV42, 43, 44; Koinfektionen mit hrHPV möglich

1. Diagnostik

- erfolgt primär klinisch
- die Histopathologie ist empfohlen bei diagnostischer Unsicherheit, fehlendem Therapie-Ansprechen, atypischer Präsentation (blutend, ulzerierend, ..), Tumor > 1cm zum Ausschluss einer Neoplasie bzw. eines verrukösen Karzinoms (Buschke-Löwenstein Tumor)
- HIV+: die Indikation zur histopathologischen Untersuchung soll aufgrund des hohen Anteils von Dysplasien großzügig gestellt werden
- der HPV-Nachweis ist zur Diagnosestellung nicht notwendig, hrHPV+ kann aber Hinweis auf intraepitheliale Neoplasie geben
- der Essigsäure-Test: 3-5% Essigsäure mit Tupfer aufbringen, führt innerhalb einiger Minuten zur Weissfärbung – ‚acteto-whitening' (allerdings nicht spezifisch, auch positiv z.b. bei Candida-

Infektion, Ekzem etc.). Hat Relevanz für die Darstellung der Ausdehnung und Detektion von subklinischen Läsionen, insbesondere flache Condylome der Zervix.

* Patient, Partner– sofern nicht als weiblich oder männlich benannt – und Arzt sind im folgenden Text als PatientIn, PartnerIn und Arzt / Ärztin zu verstehen

2. Therapie externer AGW

- Patient soll über den natürlichen Erkrankungsverlauf (Bestehen, Zunahme, spontane Regression und Rezidive, und allgemeine Einflüsse wie Nikotinkonsum, lokale Minitraumata wie z.B. Rasur) informiert werden
- Zuwarten ist daher möglich, insbesondere bei Kindern und präpubertären Jugendlichen
- Patient und Arzt legen die Therapie fest nach Lokalisation, Größe und Anzahl der AGW, Präferenz des Patienten, Begleiterkrankungen
- großflächige, disseminierte oder Malignom-suspekte AGW sollen in einem Referenzzentrum abgeklärt und behandelt werden
- behandelt wird nur die klinisch manifeste Läsion, nicht die Virusinfektion
- keine definitiven Daten zeigen die Überlegenheit einer Behandlungsart
- klinische Kontrollen zur Beurteilung von Erfolg und NW der Therapie sowie zur Nachsorge (Rezidive) sollen angeboten werden (bei Abschluss der Behandlung sowie bei Erscheinungsfreiheit nach 3-6 Monaten für 1 Jahr)
- HIV+: aufgrund der hohen Rezidivneigung und der häufigen koexistierenden intraepithelialen Neoplasien wird eine lebenslange Nachsorge bezüglich Anal- und Zervixkarzinoms über ein Referenzzentrum empfohlen

A, Topische Therapie (Patienten-appliziert)

Imiquimod 5% Creme (TLR7 Agonist, immunmodulatorisch über Interferon-/Zytokininduktion wirksam)
Anwendung: 1x tgl, 3 x / Woche (6-10 h, danach abwaschen), für maximal maximal 16 Wochen; für Analkanal (auch nach ablativer Therapie) als Zäpfchen rezeptierbar (Off label); Schwangerschaft: begrenzte Daten

Podophyllotoxin 0,5% Lösung (antimitotisch wirksam)
Anwendung: 2 x tgl über 3 Tage mit anschließend 4 Tage Therapiepause, für maximal 4 Wochen; Schwangerschaft: kontraindiziert

Sinecatechine/Polyphenone 10% Salbe (Grüntee Extrakt, antiproliferativ)
Anwendung: 3 x tgl, max 16 Wochen; Schwangerschaft: Sicherheit unbekannt

B. Ablative / destruktive Therapie (durch den Arzt; in der Schwangerschaft möglich)

Kryotherapie: z.B. flüssiger Stickstoff, meist keine Lokalanästhesie nötig, 2x einfrieren mit ca 3mm großem Hof
Scherenschlag, Shave-Exzision, Curretage
Elektrokauter, CO2 Laser (cave Schutz des Personals wegen Aerosolbildung)
Trichloressigsäure 80-90% betupfen

C. Alternative Therapien
Podophyllotoxin 0,15% Creme (in Österreich nicht zugelassen)
Imiquimod 3,75% Creme (off-label)
5-Fluorouracil Creme (off-label), Interferon alpha (topisch / intraläsional) (off-label)

3. Therapie urethraler, vaginaler, intraanaler, zervikaler AGW

- destruktive Verfahren (cave Urethralstrikturen)
- Behandlung durch Fachkollegen

4. Key Messages für die Information von Patienten mit AGW

- AGW sind eine häufige und gutartig Erkrankungen mit oft starker psychosozialer Beeinträchtigung
- Frauen mit AGW müssen nicht öfter zum zytologischen Zervixscreening
- Durch die mögliche lange Inkubationszeit von AGW kann der Zeitpunkt der Akquirierung nicht definitiv bestimmt werden
- Behandlung von AGW „heilt" nicht die HPV Infektion
- Andere STD sollten ausgeschlossen werden
- Sex Partner können von klinischer Untersuchung und STD Check profitieren
- Ein HPV Test bei erscheinungsfreiem Sexpartner wird nicht empfohlen
- Die sexuelle Aktivität mit neuen Partnern soll bis zur Läsionsfreiheit vermieden werden, jedoch ist auch danach eine Ansteckung möglich (Verwendung von Condomen für zumindest weitere 6 Monate nach Erscheinungsfreiheit empfohlen)
- Kondome können Transmission vermindern, aber nicht vollständig schützen
- HPV Impfstoffe schützen effizient gegen noch nicht erworbene HPV Typen
- HPV Impfstoffe sind bei bestehenden AGW oder Neoplasien nicht therapeutisch wirksam

Intraepitheliale Neoplasien (CIN, VIN, VaIN, PIN, AIN)

- Imponieren klinisch als Erythroplasie (Queyrat), Leukoplakie, Bowenoide Papel oder Verruca plana (Cervix) mit ähnlicher Histologie
- Bowenoide Papeln bei jüngeren Patienten ev. selbstlimitiert
- Therapie: Exzision, Destruktion (engmaschige Kontrollen wegen fehlender histologischer Kontrolle), ev. Versuch Imiquimod (off label)

Buschke-Löwenstein Tumor

- Klinisch Riesencondylome, oft Fistelbildung, Tiefenausdehnung oft erst in der Bildgebung sichtbar
- Verruköses hochdifferenziertes Karzinom, keine Metastasen, nur lokale Invasion, histologisch ähnlich Condyloma, kann fokal karzinomatös entarten
- Therapie: weite radikale Exzision, oft Rezidive die letztlich zum Tod führen können. Versuch mit Interferon-alpha Langzeittherapie oder zytotoxischer Chemotherapie

HPV Impfstoffe

Rekombinante Spaltimpfstoffe auf Basis des HPV Hauptkapsidproteins L1, das spontan Virus-ähnliche Partikel (VLP) bildet. Prophylaktische Impfung schützt effizient gegen die im Impfstoff enthaltenen HPV Typen. Der 4-fach Impfstoff Gardasil® enthält VLP der HPV6, 11; 16, 18; der 9-fach Impfstoff Gardasil 9® HPV6, 11; 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 und schützen somit gegen 70% bzw 90% der Zervixkarzinome und 90% der Genitalwarzen.

- Die HPV Impfung ist seit 2014 Teil des kostenfreien Impfplans in Österreich für Mädchen und Buben im Alter von 9-12 Jahren mit 2 Teilimpfungen Monat 0, 6 (-12). Nach dem vollendendeten 15. Lebensjahr werden 3 Teilimpfungen Monat 0, 2, 6 verabreicht. Empfohlen ist die Impfung weiters für junge, nicht/unvollständig im Rahmen der Routineimpfung geimpfte Frauen bis zum Alter von 26 Jahren und Männer bis zum Alter von 21[1*] Jahren. Ebenso soll die HPV Impfung MSM und immunkompromittierten (u.a. HIV infizierten) Frauen und Männern bis 26 Jahren empfohlen werden. Impfempfehlungen bis zum Alter von 45 Jahren und darüber hinaus wurden für sexuell aktive MSM ausgeprochen[4]. Nach Aufnahme der sexuellen Aktivität ist mit Zunahme der Anzahl der Sexualpartner von einer Abnahme des Nutzens der Impfung auszugehen, der mögliche Benefit muss individuell bewertet werden.
- HPV Impfung möglichst vor Aufnahme der sexuellen Aktivität
- Die HPV Impfung ist nicht therapeutisch gegen bestehende Infektionen oder Läsionen wirksam
- Eine HPV Testung vor der HPV Impfung ist nicht sinnvoll
- In der Schwangerschaft ist die Impfung nicht empfohlen

* Männer bis zum 26. Lebensjahr können unter Aufklärung des reduzierten Nutzens in zunehmendem Alter geimpft werden

HEPATITIS

Mario Sarcletti

HEPATITIS A

- Selbstlimitierende, mild bis schwer verlaufende Hepatitis (Dauer mehrere Wochen).
- Nur selten Hospitalisierung und meist nur symptomatische Therapie.
- Virus (HAV) wird bereits in symptomloser Inkubationszeit über Stuhl ausgeschieden.
- Meldepflichtige infektiöse Hepatitis

Übertragung über kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel unter hygienisch schlechten Bedingungen („Reisehepatitis") und über Geschlechtsverkehr bei bestimmten Sexualpraktiken (Analverkehr, anal-oral Kontakt, kontaminierte Gegenstände, etc.).
Seit 2016 gehäuft Hepatitis A Ausbrüche (bis 07/17 ca. 1500 Fälle) in europäischen Hauptstädten, hauptsächlich bei Männern die mit Männern Sex haben (MSM).
Hepatitis A Impfung: 2 Impfungen (Monat 0 und 6 bis 12) oder kombinierter HAV/HBV Impfstoff (3 Impfungen: Monat 0, 1 und 6), intramuskulär (M. deltoideus). Alle MSM und Personen mit Risikoverhalten sollten geimpft werden. (https://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan)
Postexpositionelle Prophylaxe bei nicht geimpften Personen:
Hepatitis A Impfung (nicht empfohlen: Hepatitis A/B Impfstoff) und HAV-Ig haltige Immunglobuline (falls erhältlich und nur bis 14 Tage nach der Exposition; z.B.: Beriglobin P).

HEPATITIS B

Potentiell schwerwiegende Erkrankung.

- Meldepflichtige infektiöse Hepatitis.
- Übertragung über ungeschützten Geschlechtsverkehr, Blut-Blut-Kontakt (Nadeltausch bei intravenös Drogenkonsum, Stichverletzungen mit kontaminierten Instrumenten, etc.) oder Blut/Sekret-Kontakt zu Schleimhäuten, perinatal und selten über kontaminierte Nahrungsmittel.

Akute Hepatitis B

- Wird meist symptomatisch behandelt, bei fulminantem Verlauf auch antivirale Therapie
- Gekennzeichnet durch positive HBs-Ag, HBc-Ak IgM und HBV DNA
- Kann mit akuter HIV Infektion und/oder akuter Hepatitis D auftreten (HIV-, HDV- Serologie!)

Bei Neugeborenen in ca 90% chronischer Verlauf, bei Erwachsenen in ca 95% spontane Ausheilung.
Ca 25 % der chronischen Virusträger sterben am hepatozellulären Carcinom (HCC) oder an Zirrhose.

Chronische Hepatitis B

- >6 Monate: HBs-Ag und/oder HBV DNA positiv (HBe-Ag kann negativ sein: pre-core Mutante)
- Selten als okkulte Hepatitis B: HBc-Ak positiv, HBs-Ag negativ, HBV DNA positiv.
- HBc-Ak können auch negativ sein: „seronegative okkulte Hepatitis B".

Therapie der chronischen Hepatitis B

- Soll von Spezialisten durchgeführt werden
- Indiziert wenn HBV DNA > 2000 IU/ml mit erhöhter ALT/GPT oder bei histologisch mehr als minimal entzündlicher Aktivität mit geringer Fibrose oder höhergradiger Fibrose/Zirrhose mit positiver HBV DNA.
- Therapie erfolgt mit HBV wirksamen antiviralen Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga (Entecavir, Tenofovir, Lamivudin, Telbivudin), in besonderen Fällen mit pegyliertem Interferon-α.
- Resistenz bei langfristiger Monotherapie mit Entecavir oder Tenofovir bis 1%, bei Monotherapie mit Lamivudin 20-25% / Jahr (Kombination Tenofovir/Lamivudin schützt davor)
- Die antivirale Therapie ist meist lebenslang, eine dauerhafte Viruselimination (HBe-Ag Negativierung, HBe-Ak Serumkonversion; cave pre-core Mutanten) gelingt sehr selten.
- Bei Absetzen der antiviralen HBV Therapie ohne Viruselimination: rascher Wiederanstieg der HBV DNA mit oft schwerer Hepatitis („withdrawal syndrome").
- Absetzen erfolgreicher HBV Therapie (>24 Monate HBe-Ag/Ak Serumkonversion): Reaktivierung 24 Monate nach Absetzen: 47% bei HBe-Ag positiver, 69% bei HBe-Ag negativer Hepatitis B.

Achtung:

Vor immunsuppressiver, Chemo- oder Biologika- Therapie: Hepatitis Serologie inkl. HBs-Ag und HBc-Ak bestimmen und gegebenenfalls HBV Therapie geben (Gefahr: Reaktivierung der Virusreplikation)!

Bei HIV Infizierten: Hepatitis Serologie inkl. HBs-Ag und HBc-Ak bestimmen um gegebenenfalls die antiretrovirale und antivirale Therapie abzustimmen!

Bei HBV Infizierten: HIV- und HCV- Serologie bestimmen!

Vor Hepatitis C Therapie mit DAA („direct acting antivirals"): HBV Serologie bzw. HBV Therapie durchführen (fatale Hepatitis B Reaktivierung möglich)!

HBV Impfung: Bester Schutz vor einer HBV Infektion (adsorbierter, rekombinanter HBs-Ag Impfstoff)
Erwachsene: Grundimmunisierung: 0/1/6 Monate (beschleunigtes Schema: 0/1/2/12 Monate.
Schnellimmunisierung: 0/7/21 Tage/12 Monate).
Auch als Kombinationsimpfung mit Hepatitis A Impfung verfügbar.
Titer-Kontrollen und Auffrischungsimpfungen nur bei Risikopersonen erforderlich.
Ausreichender Impfschutz: HBs-Ak Titer ≥10 mIU/ml.

Die HBV Impfung ist Standardimpfung für Kinder und Jugendliche und Indikationsimpfung für nicht geimpfte Erwachsene (https://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan):

- Personen mit chronischer Lebererkrankung, insbesondere HCV-Infektionen
- Personen mit häufigem Bedarf an Plasmaprodukten (z.B. Hämophile)
- Prädialyse- und Dialysepatienten: höhere Antigendosis von 40 μg nach Standardschema
- Personen mit bestehender oder zu erwartender Immundefizienz bzw.-suppression, HIV Infizierte
- Personen mit riskantem Sexualverhalten und somit hohem Infektionsrisiko (MSM, Sexualpartner von HBsAg-positiven Personen, Personen mit häufigem Partnerwechsel)
- Intravenös DrogengebraucherInnen
- Personen mit Infektionsrisiko durch Blutkontakte mit möglicherweise infizierten Personen, wie zum Beispiel Personen in Gefängnissen
- Reisende in Gebiete mit hoher Hepatitis B-Infektionsprävalenz
- Hepatitis B-Prophylaxe von Neugeborenen HBs-Ag-positiver Mütter
- Personal mit beruflich erhöhtem Infektionsrisiko: (Personal medizinischer oder pflegerischer Einrichtungen, Reinigungspersonal, Personal plasmafraktionierender Unternehmen, Ersthelfer, Polizisten, Justiz/Haftwache, Veterinäre, Landwirte, Piercer, Tätowierer, Fußpfleger, Sexarbeiter, Bestattungsdienste, Mitarbeiter in der Betreuung/Versorgung von Flüchtlingen/Asylsuchenden, etc.)

Die Hepatitis-B-Impfung ist im österreichweiten, kos¬tenfreien Impfprogramm für Kinder enthalten. Erwachsene können und sollen die Impfung in jedem Lebensalter nachholen.

Postexpositionelle Prophylaxe bei möglicher Exposition mit HBV-haltigem Material:
Je nach HBV Impfstatus der exponierten Person aktive oder evtl. aktive und passive Immunisierung. Genaues Vorgehen siehe Österreichischer Impfplan 2018, Seite 18: https://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan

HEPTITIS C

Mit modernen, direkt antiviral aktiven Medikamenten (DAA) zu fast 100% heilbar!
Heilung mit nur 8-12 Wochen Therapiedauer!
DAAs gut verträglich, meist nur 1x tägliche Einnahme.
Bei jeder chronischen Hepatitis C, unabhängig vom Fibrosegrad der Leber ist eine moderne Interferon-freie DAA Therapie indiziert (individueller und epidemiologischer Nutzen).
Eine der größten momentanen Herausforderung an unser medizinisches System ist die möglichst lückenlose Diagnose der HCV Infizierten, die Einbindung der Diagnostizierten in die kontinuierliche Betreuung und deren erfolgreiche Behandlung.

Übertragung: Hauptsächlich über percutane Exposition mit kontaminierten Blut (Utensilien-Tausch bei intravenösem Drogengebrauch (IVDU), Stich-/Schnittverletzungen mit kontaminierten Gegenständen, etc.), Utensilien-Tausch bei intranasalem Drogengebrauch, verletzungsreiche Sexualpraktiken (Risikofaktoren: Chemsex, Fisting, ungeschützter Analverkehr, gemeinsamer Gebrauch von Sex- Utensilien, multiple Sexualpartner etc.). Andere sexuelle Übertragung ist wenig effizient, Infektions-cluster treten unter Männern die mit Männern Sex haben (MSM) auf, insbesondere bei MSM mit HIV Infektion.

HCV-Testung ist empfohlen für (CAVE: diagnostisches Fenster bei akuter Infektion):

- Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder Hepatitis bzw. Hepatopathie unklarer Genese
- Aktiv und ehemalig intravenös oder intranasal Drogengebraucher (IVDU)
- Aktuell oder ehemalig Inhaftierte
- HIV-Infizierte, HBV-Infizierte
- Personen die risikoreiche Sexualpraktiken ausüben (Chemsex, Analverkehr, etc.)
- Empfänger von Blut, Blutprodukten, Transplantaten vor 1992 oder Gerinnungsfaktoren vor 1987
- Transplantatempfänger, Hämodialyse-Patienten
- Haushaltsangehörige und/oder Sexualpartner HCV-Infizierter
- Kinder HCV-positiver Mütter
- Personen aus Herkunftsländern mit erhöhter HCV-Infektionsrate
- Medizinisches Personal
- Blut-, Organ- und Gewebespender
- Jährlich bei HIV Infizierten und Personen mit weiterhin bestehendem Risikoverhalten
- Alle die eine HCV Serologie wünschen
- (Empfehlung in den USA: alle zwischen 1945 und 1965 Geborene ("baby boomer"))

Akute Hepatitis C:

- Meist symptomarm, daher oft unerkannt.
- Engmaschige Laborkontrollen, HCV RNA Kontrolle nach 4 und 12 Wochen (Spontaneradikation?)
- Bei 60-85% nach 12 Wochen keine Spontaneradikation und Übergang in chronische Hepatitis C
- Therapie erst wenn keine Spontaneradikation

Chronische Hepatitis C:

- HCV RNA 6 Monate nach Infektion weiterhin nachweisbar (keine Spontaneradikation)
- Häufig lange Zeit symptomlos oder nur unspezifische Symptome.
- Bis zu 40 % der PatientInnen haben unauffällige Leberwerte.
- Ca. 20% entwickeln über Jahrzehnte eine Leberzirrhose, davon ca 6%/Jahr ein Leberversagen („end stage liver disease" ESLD) und ca 2%/Jahr ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Alkoholkonsum, HIV Koinfektion oder HBV Koinfektion beschleunigen die Hepatitis C Progression

Hepatitis C Therapie

- Wird von Spezialisten durchgeführt
- Indiziert bei chronischer Hepatitis C, unabhängig vom Fibrosegrad der Leber
- Kombinationstherapie aus direkt antiviral aktiven Substanzen (DAA: NS3/4A Protease Inhibitoren, NS5B Polymerase Inhibitoren, NS5A Inhibitoren)
- Führt zum raschen Abfall der HCV RNA unter die Nachweisgrenze
- Therapiedauer 8-12 Wochen je nach Therapie, Genotyp und Fibrose-Grad
- Führt bei korrekter Einnahme bei fast 100% zur dauerhaften HCV Eradikation (Heilung)
- Heilung: Wenn HCV RNA 12 Wochen nach Therapieende weiterhin unter der Nachweisgrenze

Postexpositionelle Prophylaxe: Derzeit keine etabliert. Vorgehen nach Exposition: Kontrolle Leberwerte und HCV Serologie (evtl. HCV RNA) nach 4-6 Wochen, 3 und 6 Monaten.
Es gibt derzeit keine Impfung gegen Hepatitis C.

Quellen:

- Österreichische Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie: http://oegstd.at
- Österreichischer Impfplan 2018: https://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan
- AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): http://www.awmf.org/leitlinien
- The European Association for the Study of the Liver: http://www.easl.eu/
- European AIDS Clinical Society: http://www.eacsociety.org/
- AASLD, IDSA: HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C: https://www.hcvguidelines.org/
- AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B: https://www.aasld.org/publications/hepatitis-b-chronic
- Lim SG et al. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. Gut 2002;51:597
- G. Papatheodoridi et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. Hepatology 2016;63:1481
- A.Lok et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: Report of a prospective study. Gastroenterology 1991;100:182
- G. Baum et al. Treating Hepatitis C Can Reactivate Hepatitis B. Ann Intern Med 2017 Apr 25

HIV INFEKTION

Armin Rieger, Gerold Felician Lang

Die vorliegende Leitlinie soll einen Einblick in die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Prinzipien der HIV Infektion und einen Überblick auf die aktuellen antiretroviralen Substanzen geben, soll und kann jedoch spezifische und regelmäßig aktualisierte nationale und internationale Leitlinien nicht ersetzen.

Erreger: *Humanes Immundefizienz Virus (HIV) 1, Humanes Immundefizienz Virus (HIV) 2*

Diagnose:
HIV-1/2 Ag/Ak ELISA, Western Blot;
Jeder positive HIV ELISA Befund ist durch eine zweite Blutentnahme und der Durchführung zumindest zweier Testmethoden, von denen einer eine Western Blot Analyse sein muss, zu bestätigen. Jede Diagnose einer akuten HIV Infektion (da noch negativer HIV-Ak ELISA und u. U. negativer Western Blot) mittels direktem Virusnachweis (HIV-RNA PCR, p24 Antigen) ist in jedem Fall maximal 2-4 Monate später mittels obigen Standardmethoden zu bestätigen

Klinisch/immunologische Stadien:
1993 REVISED CDC HIV CLASSIFICATION SYSTEM AND EXPANDED AIDS SURVEILLANCE DEFINITION FOR ADOLESENTS AND ADULTS · MMWR 41:RR-17, Dec.18, 1992

CD 4 Zellen	Klinisches Stadium		
(Kategorie)	A	B	C
(1) > 500/mm³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm³	A3	B3	C3

Kategorien A3, B3 und C1-3 werden nach dieser Klassifikation als AIDS bezeichnet. In Österreich sind nur Auftreten von AIDS definierenden Erkrankungen, also die Kategorien C1-3 meldepflichtig!

Akutes retrovirales Syndrom

- Symptome: Variable Kombination in unterschiedlicher Ausprägung von allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber, Exanthem, oralen und/oder genitalen aphthösen Läsionen Lymphadenopathie, Myalgien, Arthralgien, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Lichtscheue...(Mononukleoseartiges Bild)
- Inkubationszeit: ~ 10-28 Tage
- Verlauf: selbstlimitierend (mittlere Dauer 2 Wochen)
- Diagnose: Direkter Virusnachweis mittels HIV RNA-PCR und/oder p24 Antigen Nachweis (HIV ELISA der IV. Generation; Alleiniger Antikörper-Nachweis zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik zur Diagnosestellung unverläßlich!

Klinisches Stadium A

- Asymptomatische HIV Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (PGL)
- Akutes retrovirales Syndrom (ARS)

Klinisches Stadium B

- Symptomatisch, aber exklusive A und/oder C Symptomatik

  Beispiele: Candidiasis vulvovaginal, > 1 Monat, therapieresistent
  Candidiasis oropharyngeal
  Fieber, Diarrhö etc.(ohne andere spezifische Ursachen)> 1 Monat
  Schwere zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
  Bazilläre Angiomatose

Klinisches Stadium C

- Candidiasis: ösophageal, tracheal, bronchial
- Kokzidioidomykose, extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Zervixkarzinom, invasiv
- Kryptosporidiose, intestinal, chronisch (>1 Monat)
- HIV Enzephalopathie
- HSV, mukokutane Ulzera ((>1 Monat), Bronchitis, Pneumonie
- Histoplasmose, extrapulmonal, disseminiert
- Isosporiasis, chronisch (>1 Monat)
- Kaposi Sarkom
- Lymphom, Burkitt, immunoblastisch, ZNS primär
- M.avium oder M.kansasii, extrapulmonal
- M. tuberculosis, pulmonal oder extrapulmonal
- Pneumocystis jirovecii Pneumonie
- Pneumonie rezidivierend (> 2 Episoden/Jahr)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen Bakteriämie, rezidivierend
- Toxoplasmose zerebral
- HIV-assoziiertes Wasting Syndrom
- Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis oder andere CMV Organmanifestation (außer Leber, Milz, Lymphknoten)

Therapieindikationen und -empfehlung

- Eine cART (combined Anti-Retroviral-Therapy) ist unabhängig der CD4 Zellzahl in jedem Stadium der Erkrankung indiziert. Je früher im Krankheitsverlauf ein Therapiebeginn erfolgt, umso geringer ist das Morbiditätsrisiko auf Lebenszeit.

- Die Strategie „test and treat“, d.h. Beginn einer cART am Tag der Diagnose ist anzustreben, ist machbar und wird von Patienten gut angenommen.
- Die erfolgreiche HIV Therapie (d.h. Viruslast supprimiert unter die Nachweisbarkeitsgrenze <50c/ml) unterbindet die weitere Übertragung an Sexualpartner und verhindert die Mutter-Kind Übertragung im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt. Undetectable=Untransmittable (U=U)

Kombination	Vorteile	Nachteile
INSTI + 2NRTI	• hohe genetische Barriere zur Resistenzselektion • rascher Abfall der Viruslast • wenige Interaktionen, da nicht/ nicht ausschließlich CYP 3A4 metabolisiert (DTG, BIC und RAL) • teils keine Nahrungserfordernis • geringe Nebenwirkungsrate • geringe Langzeittoxizität • Single-Tablet Präparationen	• Interaktionen bei geboostertem INSTI (betrifft nur ELV/c)
PI + 2NRTI	• hohe genetische Barriere zur Resistenzselektion	• Komplexere Therapien • Langzeittoxizität • Interaktionen • Nahrungserfordernis
NNRTI +2NRTI	• Single-Tablet Präparationen	• niedrige genetische Barriere zur Resistenzselektion • Gefahr der Resistenzselektion bei Unterbrechung der Therapie (unterschiedliche Halbwertszeiten der Partnersubstanzen!) • Interaktionen

Initiale cART - Empfohlene Substanzen

NRTIs	INSTIs	NNRTI	PI
• Tenofovir Alafenamid* + Emtricitabin • Tenofovir Disoproxil Fumarat + Emtricitabin • Abacavir** + Lamivudin	• Dolutegravir* • Bictegravir* • Raltegravir • Elvitegravir + Cobicistat*	• Rilpivirin***	• Darunavir + Ritonavir**** • Darunavir + Cobicistat****

Adaptiert nach EACS guidelines 2018

- * KI: Schwangerschaft: Tenofovir Alafenamid, Bictegravir sowie Cobicistat aufgrund unzureichender Erfahrung nicht empfohlen, Elvitegravir hat uU unzureichende Wirkung (drug level monitoring), Dolutegravir bei Konzeption/während ersten Trimester möglicherweise assoziiert mit Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen
- ** nicht empfohlen bei Personen mit dem Genotyp HLA-B5701, nur in Kombination mit Dolutegravir, Vorsicht bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Erkrankungs-Risiko (Framingham-Score >20%), nicht indiziert bei HBsAg positiven Patienten.
- *** PPI, H2-Blocker kontraindiziert, VL muss <100000c/ml sein
- ****erhöht kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko mit kumulativer Anwendung

Antiretrovirale Substanzen – Charakteristika

- in Guidelines nicht länger angeführte Substanzen sind zu Gunsten der Übersichtlichkeit nicht dargestellt,
- Therapeutika mit zunehmend geringerer Relevanz sind kursiv dargestellt

1) Nukleosidische/Nukleotidische RT Inhibitoren:

Spezialtät	Inhaltsstoff	Abk.	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Descovy	Tenofovir Alafenamid + Emtricitabin	TAF + FTC	Bauchschmerzen Kopfschmerzen	HBV wirksam	1x tgl. 1 Tbl á 200mg FTC + 25mg TAF (bzw 200mg FTC + 10mg TAF in Kombination mit Ritonavir od. Cobicistat)
Emtriva	*Emtricitabin*	*FTC*	*Kopfschmerzen*	*Lsg. Verfügba*	*1 x tgl. 1 Kps á 200mg*
Epivir	Lamivudin	3TC	Kopfschmerzen	Lsg. verfügbar	1x tgl. 1 Tbl á 300mg
Kivexa	Abacavir + Lamivudine	ABC + 3TC	s. Einzelsubstanzen	s. Einzelsubstanzen	1x tgl. 1 Tbl á 600mg ABC + 300mg 3TC
Truvada	*Tenofovir Disoproxil Fumarat + Emtricitabin*	*TDF + FTC*	*s. Einzelsubstanzen*	*s. Einzelsubstanzen*	*1x tgl. 1 Tbl á 245mg TDF +200mg FTC*
Viread	*Tenofovir Disoproxil Fumarat*	*TDF*	*Nephropathie Bauchschmerzen Übelkeit*	*HBV wirksam*	*1x tgl. 1 Tbl á 245mg TDF*
Ziagen	*Abacavir*	*ABC*	*Hypersensitivitätssyndrom, Übelkeit*	*HLA-B5701 assoziiert*	*1x tgl. 2 Tbl á 300mg ABC*

2) Integrase Inhibitoren

Spezialtät	Inhaltsstoff	Abk.	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Isentress	Raltegravir	RAL	Kopfschmerzen, Juckreiz, Schlafprobleme	bevorzugter INI in der Schwangerschaft	2x tgl 1 Tbl á 400mg oder 1x 2 Tbl á 600mg
Tivicay	Dolutegravir	DTG	Kopfschmerzen, Schlafprobleme	2x tgl 50mg bei INI-Resistenz oder Gabe von Rifampicin	1x tgl 1 Tbl á 50mg

Elvitegravir (EVG) und Bictegravir (BIC) sind in Österreich nur als Single-Tablet-Regime verfügbar, siehe unter Punkt 6)

3) Nicht-Nukleosidische RT Inhibitoren:

Spezialtät	Inhaltsstoff	Abk.	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Edurant	Rilpivirin	RPV	Kopfschmerzen	kein PPI, H2, VL <100000c/ml	1x tgl 1 Tbl á 25mg
Intelence	*Etravirin*	*ETV*	*Exanthem, Kopfschmerzen*	*nur vorbehandelte Patienten*	*2x tgl. 1 Tbl á 200mg*
Stocrin	*Efavirenz*	*EFV*	*Vertigo, Insomnie, Depressio, suizidale Gedanken, Exanthem*	*vor dem Schlafengehen*	*1x tgl 1 Tbl á 600mg*

4) Protease Inhibitoren

Spezialtät	Inhaltsstoff	Abk.	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Kaletra	*Lopinavir + Ritonavir*	*LPV/r*	*Durchfall, Übelkeit, Fettstoffwechselstörung KHK*	*Auch als Lösung*	*2x tgl 2 Tbl. á 200mg LPV + 50mg RTV*
Norvir	Ritonavir	RTV	Magen-Darm-Störung	nur zum Boostern, auch als Lösung	1 oder 2x tgl 1 Kps á 100mg
Prezista	Darunavir	DRV	Magen-Darm-Störung KHK	Mit Mahlzeit einnehmen	1x tgl 1 Tbl á 800mg DRV + 1 Tbl á 100mg RTV
Reyataz	Atazanavir	ATV	Hyperbilirubinämie, Durchfall, Kopfschmerzen, Nephropathie	Mit Mahlzeit einnehmen	1x tgl 1 Kps á 300mg ATV + 1 Tbl à 100mg RTV oder 1x tgl 2 Kps á 200mg ATV
Telzir	*Fosamprenavir*	*FPV*	*Durchfall, Kopfschmerzen, Fettstoffwechselstörung, AZME*	*Auch als Lösung*	*2x tgl 1 Kps á 700mg FPV + 1 Tbl á 100mg RTV*

5) Entry Inhibitoren

Spezialtät	Inhaltsstoff	Abk.	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Celsentri	*Maraviroc*	*MVC*	*Bauchschmerzen*	*CCR5 Tropismus vorab testen*	*2x tgl 1-2 Tbl á 150 oder 300mg je nach Wechselwirkung mit Komedikation*

6) Single-Tablet-Regimens (STR) – Fixkombinations cART 1x1 Tablette täglich

Spezialtät	Inhaltsstoff	Ausgewählte Nebenwirkungen	Bemerkungen	Dosierung
Atripla	*TDF/FTC/EFV*	*s. Einzelsubstanzen*	*vor dem Schlafengehen*	*1x1 Tbl tgl*
Biktarvy	TAF/FTC/BIC	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Nausea	kein Rifampicin!	1x1 Tbl tgl
Eviplera	*TDF/FTC/RPV*	*s. Einzelsubstanzen*	*kein PPI / H2*	*1x1 Tbl tgl*
Genvoya	TAF/FTC/EVG/ Cobicistat	s. Einzelsubstanzen	CYP 450 Interaktionen	1x1 Tbl tgl
Juluca	DTG/RPV	s. Einzelsubstanzen	Einsatz erst nach Erreichen VL<50c/ml	1x1 Tbl tgl
Odefsey	TAF/FTC/RPV	s. Einzelsubstanzen	kein PPI / H2	1x1 Tbl tgl
Stribild	*TDF/FTC/EVG/Cobi*	*s. Einzelsubstanzen*	*CYP 450 Interaktionen*	*1x1 Tbl tgl*
Triumeq	ABC/3TC/DTG	s. Einzelsubstanzen	HLA B5701 Testung vorab	1x1 Tbl tgl

Allgemeine Bemerkungen

- Vor Therapiebeginn sollte ein genotypischer Resistenztest angefertigt werden.
- Antiretrovirale Medikamente wirken nicht kurativ sondern suppressiv, haben eine geringe therapeutische Breite und sollen weitestgehend exakt und regelmäßig eingenommen werden.
- Eine antiretrovirale Therapie (ART) muss regelmäßig auf Wirkung und unerwünschte Nebenwirkungen überprüft werden. Erste Kontrolle hinsichtlich der Verträglichkeit nach 2 Wochen, nach 4 Wochen erste Messung der HI-Viruslast. Bei einem HI-Viruslastabfall von >1 log bei Woche 4, weitere Kontrollen in etwa 6-wöchigem Intervallen bis zur Dokumentation einer HI-Viruslast <50 Kopien/ml (spätestens 6 Monate nach Therapiebeginn): Im Anschluss Kontrolle von Blutbild, laborchemischen Parameter, HIV-PCR und CD4 Zellzahl alle 3 Monate.
- Unmittelbares Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist die Suppression der HIV-Replikation unter das Detektionslimit (derzeit bei 50 Kopien/ml) und mittelfristig die immunologische Rekonstitution und Inzidenzsenkung opportunistischer und anderer HIV-assoziierten Erkrankungen.
- Die Wahl einer antiretroviralen Therapie sollte nicht nur aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Regeln entsprechen, sondern auch individuelle Aspekte, wie Lebensgewohnheiten/-umstände, Beruf und charakterliche Eigenschaften der Patienten berücksichtigen.
- Jede antiretrovirale Therapie ist bei geringer Therapietreue oder anderen zu suboptimalen Wirkspiegeln (z.B. Medikamenten-Interaktionen, Resorptionsstörungen) führenden Faktoren mit großer Wahrscheinlichkeit insuffizient.
- Persistierende Virusreplikation unter einer antiretroviraler Therapien führt in Abhängigkeit von der genetischen Barriere der Einzelsubstanzen zu einer unterschiedlich schnellen Selektion resistenter Virusstämme.
- Das Phänomen der Kreuzresistenz kann Folge-Therapieoptionen deutlich einschränken.

- Fehlende Nachweisbarkeit von Resistenz-assoziierten Mutationen (Genotyp-Bestimmungen) garantiert nicht deren Abwesenheit. Resistente Virusstämme können nach Wegfallen des Selektionsdrucks unter die Nachweisbarkeitsgrenze fallen und erst bei Wiederbeginn einer entsprechenden Therapie in kurzer Zeit zu einer dominanten Viruspopulation anwachsen.
- PI, geboosteter INSTI und NNRTI inteagieren mit Cytochrom P450 Enzymsystem. Interaktionen mit anderen Medikamenten können die antiretrovirale Wirkung beeinträchtigen und/oder zu unerwünschten Nebenwirkungen/mangelnden Wirkspiegel aller interagierenden Substanzen führen.
- Das Management der HIV Infektion beinhaltet auch Therapie und Prävention opportunistischer Infektionen und Malignome
- Antiretrovirale Therapien sollten ausschließlich Ärzten mit Erfahrung auf dem Gebiet der HIV Infektion und mit genauer Kenntnis von Wirk-/Nebenwirkungsprofil antiretroviraler Substanzen vorbehalten sein.

Empfohlene Literatur/nützliche Links:

- Guidelines of the International AIDS Society USA (https://www.iasusa.org/guidelines)
- European AIDS Clinical Society(EACS) Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe (http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp)
- Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Deutsch-Österreichische Empfehlungen (www.aidsgesellschaft.at)
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; MMWR: April 10, 2009 / Vol. 58 / No. RR-4
- Interaction chart (University of Liverpool, www.hiv-druginteractions.org)

Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft

- Die antiretrovirale Therapie einer schwangeren HIV-infizierten Frau sollte nach den Therapie-Prinzipien der HIV Infektion beim Erwachsenen erfolgen.
- Auswahl des individuellen Regimes muss neben zu erwartender Therapietreue, Komorbidität/ Medikation, Resistenzlage, Verträglichkeit auch Überlegungen hinsichtlich Pharmakokinetik (Mutter/Kind), Karzinogenität und Teratogenität einschließen. Eine intensive diesbezügliche Aufklärung der Patientin und entsprechendes Monitoring ist obligat.
- Bevorzugte antiretrovirale Substanzen in der Schwangerschaft: NRTI: TDF/FTC, PI: ATV/r; INSTI: RAL

Empfehlung für Therapiebeginn	Prinzipiell sofort – „test and treat“
Unmittelbares Behandlungsziel bei Schwangeren	Virologische Suppression spätestens im 3. Trimester, unbedingt jedoch bei Geburt
Resistenztestung	Gemäß den allgemeinen Prinzipien, i.e. vor Therapie und bei virologischen Versagen
Szenarien: 1. geplante Schwangerschaft unter ART 2. eingetretene Schwangerschaft unter ART 3. Schwangerschaft, ART-naive 4. HIV Diagnose/Patientenkontakt nach Ablauf der 20. SSW	*ad 1* Fortführen der ART bzw. Modifikation des Regimes (Austausch von Substanzen mit teratogenem Potential) *ad 2* Fortführen der ART bzw. Modifikation des Regimes (Austausch von Substanzen mit teratogenem Potential) *ad 3* Sofortiger ART-Beginn *ad 4* ART sofort mit Integrase Hemmer (RAL 400mg 2x tgl.)
ART Regime in der Schwangerschaft	Prinzipiell ident zu nicht-schwangeren Frauen, jedoch • TAF auf TDF umstellen, da nur eingeschränkte Erfahrung mit TAF • Elvitegravir/Cobicistat vermeiden • Kein DTG im 1. Trimester
i.v. Zidovudin peripartal	Wenn Viruslast der Mutter >50c/ml zur Woche 34-36, additiver Benefit nicht gezeigt
Geburtsmodus	Sectio caesarea, wenn zur Woche 34-36 Viruslast der Mutter >50c/ml

Adaptiert nach EACS guidelines 2017

Empfohlene Literatur:

- Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council) (https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/225/guidelines-panel-members)

- **European AIDS Clinical Society(EACS) Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe** (http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp)
- **Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen** (www.aidsgesellschaft.at)

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

Armin Rieger, Gerold Felician Lang

Sofortmaßnahmen

Erste Maßnahme nach Exposition mit potentiell infektiösem Material ist ein sofortiges Spülen der Wunde/Kontaktfläche (ev. Spreizen der Wundränder bei Schnittverletzungen), der Konjunktiven oder der Mundschleimhaut mit ausreichend, am besten fließendem Wasser oder Kochsalzlösung. Anschließend Reinigung der Hautoberfläche mit Seife und Desinfektion mit einem Hautantiseptikum mit einem Ethanolgehalt von >80 Vol.% oder einem anderen vergleichbaren alkoholischen Antiseptikum.

Bei kleinen Stichkanälen ist die direkte Applikation eines viruziden Antiseptikums und das Anlegen eines Wirkstoffdepots (Tupfer getränkt mit Antiseptikum) über mehrere Minuten vorzunehmen.

Die Mundhöhle sollte mehrmals mit unvergälltem Ethanol >80 Vol.% gespült werden und eine Desinfektion der Konjunktiven kann notfalls mit 1:1 verdünnter Betaisodona Lösung/Aqua dest. (fontis) erfolgen.

Eine Excision des z.B. Stichkanals sollte im Allgemeinen unterlassen bleiben, da hierbei die Gefahr einer Verschleppung von Virus in die Tiefe besteht. Abbinden von Extremitäten ist nicht zielführend.

Im Anschluss an die Sofortmaßnahmen sind folgende Punkte zu festzuhalten.

I. Angaben zum Hergang der Exposition:

- Zeitpunkt der Exposition und Art des kontaminierenden Materials (Blut, Harn, Pleura-, Peritonealflüssigkeiten (klar oder blutig kontaminiert?) etc.
- Dauer und Fläche des Kontakts
- Abschätzung der Tiefe der Verletzung oder Inspektion der kontaminierten Fläche hinsichtlich präexistenter potentieller Eintrittspforten (Ekzeme, Rhagaden etc.)
- Art des verletzenden Instruments (Hohlraum-, chirurgische Nadel...),
- sichtbare Kontamination am Instrument etc.

II. Informationen zur Indexperson

- HIV Serologie oder Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer HIV Infektion (Verdacht auf/Diagnose von HIV assoziierten Erkrankungen, AIDS-Indikatorläsionen, wie Kaposi Sarkom, orale Haar-Leukoplakie etc.)

- Gegebenenfalls mit Einwilligung der Indexperson HIV Schnelltest
- Stadium der HIV Infektion, Höhe der Virusreplikation (HIV RNA Kopien/ml)
- Antiretrovirale (Vor)Therapie, Zeitdauer der Therapie, Hinweis auf virologisches Versagen der Therapie, verfügbare Resistenzbefunde

PEP-Regime

NUKLEOSIDISCHE REVERSE TRANSKRIPTASE INHIBITOREN
- **Tenofovir Disoproxil Fumarat 245mg + Emtricitabin 200mg 1x tägl.** (TRUVADA®)

PLUS
INTEGRASE INHIBITOR
- **Dolutegravir 50mg 1x tägl** (TIVICAY®)
- bei nicht auszuschließender Schwangerschaft stattdessen:
  Raltegravir 1200mg 1x tägl 2 Tabl. (ISENTRESS 600mg ®)

Diagnostik und Kontrolluntersuchungen bei HIV-exponierten Personen mit/ohne PEP-Gabe

Diagnostische Maßnahmen und Beratung der exponierten Person sind prinzipiell erst nach Abschluss der Sofortmaßnahmen und der Bestimmung der PEP-Indikation durchzuführen. Als Leitlinie für die Diagnostik kann folgende Tabelle herangezogen werden:

Exposition (idealerweise innerhalb der ersten < 48 Std.)
- HIV-, HBV-, HCV-Serologie
- Blutbild, Blutchemie*
- Schwangerschaftstest*

[Prinzipiell keine HIV-PCR; eventuell, wenn weitere HIV-Expositionen in den letzten Wochen erfolgt sind; Cave: falsch positive Resultate, speziell bei niedrigen Werten!]

Woche 2 (nur für Personen mit PEP Einnahme)	Blutbild, Blutchemie
Woche 4-6	HIV-, Hepatitis- Serologie
Woche 12	HIV-, Hepatitis- Serologie

Allgemeine Bemerkungen:
- Das Zeitintervall zwischen Exposition und Einnahmebeginn einer antiretroviralen Prophylaxe sollte idealerweise <2 Stunden liegen.
- Im Zweifelsfalle (falls Expertenmeinung nicht unmittelbar verfügbar) die PEP lieber rechtzeitig beginnen, als Zeit zu verlieren. Eine PEP kann jederzeit wieder abgesetzt werden ...

- Kontaktaufnahme mit HIV Therapiezentrum (vorzugsweise mit jenem, welches den Patienten betreut)
- Im Falle (des Verdachts) von Resistenzen kann eine Modifikation einer PEP indiziert sein (Empfehlung durch HIV Therapiezentrum)
- Dauer einer PEP ist 4 Wochen
- Auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten achten
- Alle exponierten Personen sind auf die Symptome eines Akuten Retroviralen Syndroms (ARS) hinzuweisen (siehe HIV Stadien).
- Hepatitis B Impfschutz? Wenn nein: passive/aktive Immunisierung indiziert
- Empfängnisverhütung während Einnahme; strengste Indikationsstellung bei Schwangeren
- Barriereschutz beim Geschlechtsverkehr bis HIV Infektion ausgeschlossen, safe sex
- Keine Blutspenden
- Bei beruflicher Exposition Verletzungsanzeige erstatten
- Bei sexueller Exposition an andere STDs denken!

Weitere Informationen:
Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion Deutsch-Österreichische Empfehlungen (www.aidsgesellschaft.at)

Prä-Expositions-Prophylaxe

Armin Rieger, Gerold Felician Lang

ist eine höchst effektive Maßnahme zur Reduktion der HIV Akquisition für HIV negative Personen mit hohem Risikoverhalten.

PrEP wird entsprechend sämtlicher Guidelines (WHO, IAS, EACS) für HIV-negative „men who have sex with men" MSM und „transgender-women" TGW empfohlen, die keinen konsistenten Kondomgebrauch mit wechselnden Sexualpartnern haben bzw. sich in einer serodiskordanten Partnerschaft befinden und der HIV-positive Partner keine cART einnimmt oder noch nicht konsistent virologisch supprimiert ist.

Eine rezente Episode einer STD, die Notwendigkeit einer PEP oder der Gebrauch von Drogen beim Sex (Chemsex) sind Indikatoren für sexuelles Risikoverhalten und somit für ein erhöhtes Risiko sich mit HIV zu infizieren.

PrEP kann für heterosexuelle Personen, die keinen konsistenten Kondomgebrauch und häufig wechselnde Sexualpartner, welche eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIV Infektion aufweisen (bisexuelle Partner, Partner aus Hochprävalenzländern…), haben, angedacht werden.

PrEP bietet einen hohen HIV Infektionsschutz, jedoch keinerlei Schutz gegenüber anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen und ist als zusätzliche Maßnahme zu anderen Präventionsmaßnahmen gedacht. Da es sich um eine medikamentöse Intervention in gesunden Individuen handelt, soll die Aufklärung, Verordnung und regelmäßige Kontrolle nur durch Ärzte erfolgen, die Kenntnis der HIV Therapie und Erfahrung in Diagnose/Behandlung von STDs haben.

PrEP soll jedenfalls im Sinne einer comprehensive-risk-reduction Strategie an 3 monatliche STD Screening Untersuchungen gekoppelt sein.

Nach Indikationsstellung und jedenfalls vor Verordnung der PrEP Medikation erforderlich:

- dokumentierter negativer HIV Ag/Ak Test der 4. Generation
- nochmaliger HIV Ag/Ak Schnelltest am Tag der Übergabe der Verordnung
- Ausschluß einer HAV, HBV und HCV Infektion
- bei negativer HAV und/oder HBV Serologie ist eine Impfung nahezulegen
- Blutbild, Blutchemie, kompletter Harnstatus
- Syphilis Serologie
- Screening auf Chlamydien und Gonokokken mittels NAAT urethral, anal, pharyngeal (eine Serovardifferenzierung bei positivem Chlamydiennachweis ist aufgrund der hohen Inzidenz von L1-L3 bei analer Chlamydieninfektion in MSM unerlässlich, anderenfalls muss bei der Wahl der Therapie ein Lymphogranuloma venereum angenommen werden)

Vor Abgabe ist eingehend aufzuklären:

- dass nur eine perfekte Adhärenz eine Schutzwirkung garantiert
- über die Symptome einer akuten HIV Infektion und die Notwendigkeit der sofortigen Wiedervorstellung
- über das Risiko von Nierenfunktionsstörungen und Reduktion der Knochenmasse durch PrEP
- über die erhöhte Wahrscheinlichkeit an STDs zu erkranken und die Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen

Eine Verordnung soll für maximal 90 Tage erfolgen, eine Weiterverordnung muss an die Durchführung einer Kontrolle gebunden sein.

Nach dem 1. Monat ist zum sicheren Ausschluss einer u. U. bereits vorbestehenden HIV Infektion ein neuerlicher HIV Ag/Ak Test der 4. Generation in allen Guidelines vorgesehen.

Im Rahmen der 3-monatlichen Kontrolluntersuchungen sind erforderlich:

- HIV Ag/Ak Test der 4. Generation (wird das Vorliegen einer HIV Infektion vermutet, ist zusätzlich eine HIV-RNA PCR erforderlich)
- Blutbild, Blutchemie, Harnstatus
- Syphilis Serologie, HCV Ak, HBs Ag (bei nicht gegebenem Impfschutz)
- Chlamydien/Gonokokken Screening mittels NAAT

PrEP-Regime

- **„daily/continous PrEP" – gold Standard**
  Tenofovir Disoproxil Fumarat 245mg + Emtricitabin 200mg
  TRUVADA® (oder ein entsprechendes Generikum)
  1x1 Tabl täglich

- optional: „event based/on demand PrEP"
  nur für MSM (ungeeignet für vaginalen Sex!), deutlich weniger Daten, hohes Risiko für Anwendungsfehler bei nicht mehrfach eingehend aufgeklärten Patienten

  Tenofovir Disoproxil Fumarat 245mg + Emtricitabin 200mg
  TRUVADA® (oder ein entsprechendes Generikum)
  2 Tabl 2h-24h vor dem Sex, gefolgt von 1 Tabl 24h und 1 Tabl 48h nach der ersten Einnahme, jeder weitere Sexualkontakt innerhalb dieser Periode verlängert die täglichen Einnahmen bis 48 Stunden nach dem letzten Sexualkontakt

Empfohlene Literatur:

- **The EACS Treatment Guidelines 9.1 – October 2018**
  http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
- **2018 IAS-USA Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy for HIV**
  Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel
  https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2688545
- **WHO expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP)**
  http://www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en/

RAUM FÜR ANMERKUNGEN UND NOTIZEN

AUTORINNEN UND AUTOREN

Ginter-Hanselmayer, Univ.-Prof. Dr. Gabriele	Abteilung für Dermatologie und Venerologie Medizinische Universität Graz Auenbruggerplatz 8, 8036 Graz
Geusau, Univ.-Prof. Dr. Alexandra	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Heller-Vitouch, Dr. Claudia	Ambulatorium für Pilzerkrankungen und andere venero-dermatologische Infektionen Lainzer Straße 58, 1130 Wien
Kirnbauer, Univ.-Prof. Dr. Reinhard	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Lang, Dr. Gerold Felician	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Rieger, Ass.-Prof. Dr. Armin	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Sadoghi, Dr. Birgit	Abteilung für Dermatologie und Venerologie Medizinische Universität Graz Auenbruggerplatz 8, 8036 Graz
Sarcletti, Ass. Prof. Dr. Mario	Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Schellenbacher, Dr. Christina	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Schütz-Bergmayr, Dr. Martina	Abteilung für Dermatologie und Venerologie Kepler Universitätsklinikum Med Campus III. Krankenhausstraße 9, 4021 Linz
Stary, Univ.-Prof. Dr. Angelika	Ambulatorium für Pilzinfektionen und andere infektiöse venero-dermatologische Erkrankungen Franz Jonas Platz 8, 1210 Wien
Stary, Ass. Prof. Dr. Georg	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Stingl, Univ.-Prof. Dr. Georg	Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität, AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Tschachler, Univ.-Prof. Dr. Erwin	Forschungsabteilung für Biologie und Pathobiologie der Haut, Universitätsklinik für Dermatologie, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wie