

Sexuell übertragbare Infektionen (STI)

Hinweise zur Labordiagnostik

Epidemiologie

Sexuell übertragbare Infektionen (STI) sind seit der Antike bekannt und stellen bis heute ein weltweites medizinisches Problem dar. Die WHO berichtet über 376 Millionen STI-Neuerkrankungen an *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (Gonorrhö), *Treponema pallidum* (Syphilis) und *Trichomonas vaginalis* in 2016. In Europa werden vom ECDC für die Jahre 2009 bis 2018 steigende Infektionszahlen für Gonorrhö- und Syphilis mitgeteilt. In Deutschland ist 2019 die höchste Anzahl von Syphilisinfektionen seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes gemeldet worden.

Klinik

Die Vielfalt gesicherter Erreger ist hoch, mehr als 30 Mikroorganismen, Bakterien, Viren, Parasiten und Arthropoden können durch sexuelle Kontakte übertragen werden. Und die Zahl potenzieller STI-Erreger wächst. Noch mannigfaltiger sind die möglichen klinischen Manifestationen. STI können Ursache von Urethritis, Zervizitis, genitalen, analen, perianalen oder oralen Ulzera, genitalen Warzen, HIV oder Hepatitiden sein. Problematisch ist der häufig symptomlose Beginn der Erkrankung bzw. asymptomatische Verlauf, der eine Verbreitung des Erregers auf Sexualpartner zur Folge haben kann. Nicht selten treten klinische Symptome erst auf, wenn es zu Komplikationen wie Epididymitis, aufsteigenden Infektionen des weiblichen Genitaltraktes (Endometritis, Adnexitis, Tubensterilität) oder Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt oder Spontanabort gekommen ist. Nicht rechtzeitig oder unbehandelte STI können zu Folgeschäden wie Infertilität bei Männern und Frauen führen sowie konnatale Infektionen, genitale Neoplasien oder neurologische Erkrankungen verursachen.

Die STI-Diagnostik orientiert sich vor allem am klinischen Befund, aber auch dem Alter, Geschlecht, der Sexualanamnese und epidemiologischen Faktoren (gesicherte STI bei Partner*in, Reiseanamnese, lokale sexuelle Netzwerke). Typische Beschwerden und ihre Ursachen sind nach dem aktuellem Wissensstand in Tabelle 1 zusammengefasst.

Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie

Neben Aufklärung und Beratung zu Risiken und Schutzmöglichkeiten kommt einer zuverlässigen Diagnostik und gezielter Therapie eine besondere Bedeutung zu. In den letzten Jahren sind eine Reihe

Das Wichtigste auf einen Blick

Bei der Behandlung von sexuell übertragbaren Infektionen ist zu berücksichtigen, dass

- nicht behandelte oder nicht erfolgreich behandelte Infektionen zu Komplikationen wie z. B. Infertilität führen können,
- bis zu 90% der Fälle asymptomatisch verlaufen,
- zunehmende Antibiotikaresistenzen (z. B. bei *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*) beobachtet werden,
- stets eine Partnerdiagnostik und -therapie zur Verhinderung von Reinfektionen und Weiterverbreitung des Erregers notwendig ist,
- häufig zeitgleich mehrere behandlungsbedürftige Infektionen vorliegen,
- STI-Multiplex-PCR eine sinnvolle Alternative zu Einzel-PCR/NAAT bieten, da sie Mehrfachinfektionen nachweisen können und damit eine möglichst gezielte (Kombinations-) Therapie ermöglichen,
- Therapierfolgskontrollen mittels PCR/NAAT z. T. erforderlich sind, um persistierende Infektionen oder mögliche Resistenzentwicklungen zu erfassen.

neuer Erkenntnisse über sexuell übertragbare Infektionen gewonnen worden, die Konsequenzen für die STI-Diagnostik haben.

Mycoplasma-genitalium-Infektionen

M. genitalium ist bei Männern als neuer sexuell übertragbarer Erreger der akuten und chronisch persistierenden nicht gonorrhöischen Urethritis (NGU) sowie bei Frauen als Zervizitiserreger identifiziert worden. Der Erreger ist in seiner pathogenetischen Relevanz mit *Chlamydia trachomatis* vergleichbar, jedoch schwieriger zu therapieren. Doxycyclin, das für die kalkulierte Therapie der unkomplizierten Urethritis/Zervizitis verwendet wird, hat eine unzureichende Wirksamkeit auf *M. genitalium*. Aus diesem Grund empfehlen aktuelle Leitlinien bei Verdacht auf STI-Urethritis/Zervizitis eine PCR-Diagnostik unter Berücksichtigung von *M. genitalium*. Erfolgt bei symptomatischen Patienten der Nachweis von *M. genitalium*, ist eine gezielte Therapie mit Azithromycin (1. Wahl) oder

Tabelle 1: Typische Beschwerden und ihre Ursachen

STI-Diagnose	Symptomatik	Mögliche Erreger
Urethritis/Epididymitis	Dysurie mit oder ohne urethralem Fluor, skrotale Schwellung	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. genitalium</i> <i>T. vaginalis</i> * <i>U. urealyticum</i>
Zervizitis/PID	Fluor, azyklische vaginale Blutungen, Kontaktblutungen, akute/chronische Unterbauchschmerzen bei Frauen mit oder ohne Dyspareunie	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. genitalium</i> <i>T. vaginalis</i> *
Proktitis	rektale Blutung, Defäkationsschmerz, Sekretion	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> (Serovare L1-L3) <i>M. genitalium</i>
Vaginose	vermehrter vaginaler Fluor ggf. mit Brennen, Juckreiz, Geruchsbelästigung	polymikrobieller G.-vaginalis-Biofilm
Ulzera (anogenital), Paraphimose	Hautveränderungen in der Anogenitalregion	<i>T. pallidum</i> ** <i>C. trachomatis</i> (Serovare L1-L3) <i>H. ducreyi</i> HSV 1, 2 VZV
Ulzera (oral)	Tonsillitis, Schluckbeschwerden	<i>T. pallidum</i> <i>C. trachomatis</i> (Serovare L1-L3) <i>H. ducreyi</i>
Exanthem, Enanthem		<i>T. pallidum</i> HIV
Lymphknotenschwellungen		<i>C. trachomatis</i> (Serovare L1-L3) <i>H. ducreyi</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>T. pallidum</i> HSV 1, 2 HIV

*In Endemiegebieten

**PCR/NAAT ist kein Ersatz für die serologische Diagnostik, aber im frühen Primärstadium ggf. sinnvoll, da die Serologie noch negativ sein kann.

Moxifloxacin (2. Wahl) indiziert. Da für beide Antibiotika bereits Resistenzen berichtet werden, sollte bei Therapieversagen eine weiterführende Diagnostik zur Bestimmung von Resistenz-assoziierten Mutationen in Absprache mit dem Labor nachgefordert werden. Zu berücksichtigen ist, dass für diese Untersuchung keine Kostenerstattung im EBM möglich ist.

Infektionen durch kulturell anzüchtbare Urogenitalmykoplasmen

Die Pathogenität der kulturell anzüchtbaren Urogenitalmykoplasmen wird in europäischen Leitlinien differenziert bewertet.

- *Ureaplasma urealyticum* kann bei Nachweis in hohen Keimzahlen bei Männern Ursache einer Urethritis sein und macht ca. 3 bis 11% der NGU-Fälle aus. Bei Frauen gilt dieser Nachweis als Indikator für eine bakterielle Vaginose (BV).
- *Ureaplasma parvum* ist ein häufiger Besiedlungskeim des Urogenitaltrakts, seine pathogene

Bedeutung ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern nicht gesichert.

- In aktuellen Studien ist eine symbiotische Beziehung zwischen *Mycoplasma hominis* und bakterielle-Vaginose-assoziierten Bakterien (BVAB) gesichert worden. Der Erreger tritt bei BV-Patientinnen häufig und in extrem hohen Keimzahlen auf, die nach erfolgreicher BV-Therapie rückläufig sind. Bei Frauengiltein positiver *M.-hominis*-Nachweis daher als Hinweis auf eine BV, bei Männern als Hinweis auf BV der Sexualpartnerin.
- Ausgehend von der aktuellen Studienlage sollte die Diagnostik der klassischen Urogenitalmykoplasmen mittels PCR/Nucleic Acid Amplification Technology (NAAT) nur in begründeten Verdachtsfällen und nach Ausschluss weiterer STI-Erreger angefordert werden. Die Indikation zur Therapie ist zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen kritisch zu stellen.

Gonorrhö

Eine anhaltende Resistenzentwicklung (High-Level- und Multiresistenz), die inzwischen alle üblicherweise einsetzbaren Antibiotika betrifft, wird seit Jahren bei *N. gonorrhoeae* beobachtet. Bei Verdacht auf Gonokokkeninfektion sollte daher zusätzlich zur klinischen bzw. PCR/NAAT-Diagnostik eine Erregeranzucht und Resistenzbestimmung durchgeführt werden. Werden vom Labor bei *N. gonorrhoeae*-Isolaten erhöhte MHK-Werte gegen First-Line-Medikamente wie Ceftriaxon, Cefixim oder Azithromycin festgestellt, ist seit März 2020 in Deutschland eine nicht namentliche Meldung nach § 7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz erforderlich. In diesem Falle erhalten die Einsender vom Labor unaufgefordert einen Meldebogen zur anonymisierten Datenübermittlung an das Robert Koch-Institut.

Chlamydieninfektionen

Eine Änderung der regionalen Verbreitung ist bei *Chlamydia trachomatis* Serovar L1-L3 feststellbar. Diese Serovare sind Erreger des Lymphogranuloma venereum (LGV), das in früheren Jahren ausschließlich in tropischen Ländern endemisch verbreitet und in Europa als importierte Infektion beobachtet wurde. Seit 2003 sind LGV-Infektionen in der Risikogruppe MSM (engl., men who have sex with men) und bei HIV in allen europäischen Ländern endemisch. Die anorektalen Infektionen durch LGV Serovare bei MSM manifestieren sich als Proktosigmoiditis, selten als genitale Ulzera. Besteht Verdacht auf Infektionen durch LGV-Serovare, sollte bei positiver *C.-trachomatis*-PCR/NAAT eine weiterführende Untersuchung auf die Serovare L1-L3 angefordert werden.

Bakterielle Vaginose

Neues pathogenetisches Konzept – polymikrobielle Biofilminfektion: Die bakterielle Vaginose (BV) wird traditionell als Dysbiose beschrieben, die durch das Verschwinden von Laktobazillen und die Überwucherung der Vagina durch anaerobe Keime mit *Gardnerella vaginalis* als Leitkeim gekennzeichnet ist. Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstechnik konnte bei einem Teil der BV-Patientinnen auf dem Vaginalepithel ein Biofilm nachgewiesen werden, der hauptsächlich *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae*, aber auch eine Vielzahl weiterer unterschiedlicher Bakterienarten enthält. Dieser polymikrobielle *G.-vaginalis*-Biofilm lässt sich im Vaginalsekret auf desquamierten Vaginalepithelzellen (Clue Cells), und bei Männern auf Epithelzellen des Präputiums nachweisen. Er ist durch sexuellen Kon-

takt übertragbar und für die Verbreitung der Biofilmbedingten bakteriellen Vaginose verantwortlich. Für die Diagnostik steht neben dem mikroskopischen Nachweis von Clue Cells und der FISH auch eine quantitative Multiplex-PCR zur Verfügung.

Labordiagnostik

Multiplex-PCR

Mit Hilfe von PCR/NAAT-gestützten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass STI-Erreger häufiger als Mehrfachinfektionen auftreten als zuvor angenommen. Fachgesellschaften sprechen sich aus diesem Grund ausdrücklich für die Verwendung von Multiplex-PCR aus, die es ermöglichen, das gesamte Spektrum gleichzeitig vorhandener STI-Erreger nachzuweisen. Daraus kann für alle in der gegebenen Situation relevant beteiligten Keime eine möglichst gezielte (Kombinations-)Therapie abgeleitet und eine nicht ausreichende Therapie oder Dosierung bei sonst nicht entdeckten Begleiterregern vermieden werden.

Multiplex-PCR werden als Panel für klinische Verdachtsdiagnosen wie z. B.:

- Urethritis/Zervizitis (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* ggf. *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*),
- anogenitale Ulzera (LGV, *T. pallidum*, *H. ducreyi*, HSV 1, HSV 2, VZV) oder
- bakterielle Vaginose (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.* u. a. BVAB, *Lactobacillus spp.*) angeboten.

Als Selbstzahlerleistung sind Multiplex-PCR in der Regel kosteneffektiver als die Beauftragung mehrerer Einzelanalysen. Sie sind deshalb bei Frauen mit Kinderwunsch, Schwangerschaft, IVF oder zum Screening bei Patienten mit erhöhtem STI-Risiko als IGeL-Leistung vorzugsweise anzufordern. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch fakultative Pathogene und Kommensale mit erfasst werden können und die Indikation zur antibiotischen Therapie ggf. kritisch gestellt werden sollte.

Empfohlene Untersuchungen bei erhöhtem STI-Risiko

Für Personen mit häufig wechselnden heterosexuellen Kontakten (≥ 5 innerhalb von 6 Monaten) sowie sexuellen Kontakten zu Partner*innen aus Regionen mit hoher STI-Prävalenz werden die in Tabelle 2 genannten Untersuchungen empfohlen.

Tabelle 2: Empfohlene Untersuchungen bei Personen mit häufig wechselnden Kontakten und/oder sexuellen Kontakten zu Partner*innen aus Regionen mit hoher STI-Prävalenz

Erreger	Untersuchungsmaterial	Methode
<i>N. gonorrhoeae</i>	Erststrahlurin, Abstriche: urethral, vaginal/zervikal, anal, oral	PCR/NAAT und Kultur mit Resistenzbestimmung
<i>C. trachomatis</i>		PCR/NAAT
<i>M. genitalium</i>		
Bei Frauen: Biofilm-bedingte bakterielle Vaginose	Vaginalabstriche	Mikroskopie (Nugent Score, Clue Cells), Multiplex-PCR
<i>T. pallidum</i>	Serum	Lues-Suchtest (TPPA, EIA), ggf. Bestätigungstest
HIV		HIV-Suchtest
HCV (wenn Kontakt zu Partner mit Drogenabusus)		Anti-HCV-Test

Autoren:

Dr. med. S. Swidsinski, Prof. Dr. med. N. Wellinghausen, Limbach Gruppe Infektiologie

Literatur:

- Jensen JS et al.: 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J. Eur Acad Dermatol Venerol 2016; 30 (10): 1650–1656.
- Horner P et al.: Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? – A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J. Eur Acad Dermatol Venerol 2018; 32 (11): 1845–1851.
- AWMF S2K-Leitlinie 059-004: Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. 12/2018.
- de Vries HJC et al.: 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. JEADV 2019; 33 (10): 1821–1828.
- Swidsinski A et al.: Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). Histol Histopathol 2014; 29 (5): 567–587.
- Rumyantseva T et al.: Evaluation and subsequent optimizations of the quantitative AmpliSens Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT multiplex real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. APMIS 2016; 124 (12): 1099–1108.
- AWMF S2K-Leitlinie 059-006: Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie 08/2018.

Stand: Juli/2021

Ihr Ansprechpartner:
 E-Mail: info@labor-leipzig.de
 Telefon: 0341 6565-100