

Diplomarbeit

**Sexuell übertragbare Infektionen im Pharyngeal- und
Analsbereich**

eingereicht von

Angelika Kogler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.Dr.med.univ. Peter Wolf

Dr.ⁱⁿ med.univ. Birgit Sadoghi

Dr.ⁱⁿ med.univ. Anna Schiefer-Niederkorn

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.02.2023

Angelika Kogler eh.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	1
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	3
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	5
<i>Zusammenfassung in Deutsch</i>	6
<i>Abstract in English</i>	8
1 <i>Einleitung</i>	10
1.1 Sexuell übertragbare genitale Infektionen	10
1.1.1 Definition	10
1.1.2 Ätiologie	10
1.1.3 Epidemiologie	10
1.1.4 Klinik	12
1.2 Manifestation extragenitaler sexuell übertragbare Infektionen	13
1.2.1 Klinik	13
1.2.2 Proktitis durch sexuell übertragbare Erreger	13
1.2.3 Pharyngitis durch sexuell übertragbare Erreger	14
1.3 Auslösende Pathogene	15
1.3.1 <i>C. trachomatis</i> (CT)	15
1.3.2 <i>N. gonorrhoeae</i> (NG)	18
1.3.3 <i>M. genitalium</i> (MG)	21
1.3.4 HSV-1 und HSV-2	22
1.3.5 <i>Treponema pallidum</i> (TP)	25
1.4 Fragestellung	31
2 <i>Material und Methoden</i>	32
2.1 Studienpopulation	32
2.2 Studienablauf	32
2.3 Zielgrößen	33
2.4 Statistische Auswertung	33
3 <i>Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen</i>	34
3.1 Allgemeine demographische Parameter der Studienpopulation	34
3.2 Positiver Keimnachweis je nach Lokalisation	36
3.2.1 Pharyngeal	36
3.2.2 Anal	36
3.2.3 Urethral	37
3.2.4 Vaginal	38
3.2.5 Cervical	38
3.2.6 Serologie	38
3.3 Verteilung pharyngealer und analer STI	40
3.4 Genitale Co-Infektionen bei Patient*Innen mit extragenitalen STI	41
3.5 Beschwerden (Symptomatik)	42
3.5.1 Symptomatik- Aufschlüsselung nach Lokalisation und Keim	42
3.5.2 Symptomatik- Aufschlüsselung nach Keim und Lokalisation	43
4 <i>Diskussion</i>	44

4.1	STI-Prävalenz und Klinik.....	44
4.1.1	<i>N. gonorrhoeae</i> (NG).....	44
4.1.2	<i>C. trachomatis</i> (CT).....	45
4.1.3	<i>M. genitalium</i> (MG).....	45
4.1.4	HSV-1 und HSV-2.....	46
4.1.5	<i>T. pallidum</i> (TP).....	47
4.2	Klinische Überlegungen	48
4.3	Einschränkungen der Datenanalyse.....	48
	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	49

Abkürzungen und deren Erklärung

Abkürzung	Erklärung
19S-IgM FTA-ABS-Test	19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest
bzw.	Beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMT	Cardiolipin-Mikroflockungstest
CT, <i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
d.h.	das heißt
ECDC	European Centre of Disease Prevention and Control
EU-/EWR	Europäische Union/Europäischer Wirtschaftsraum
HD, <i>H. ducreyi</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomaviren
HSV-1	Herpes-simplex-Virus Typ 1
HSV-2	Herpes-simplex-Virus Typ 2
IgG	Immunglobulin G
IgG-AK	Immunglobulin G Antikörper
IgM	Immunglobulin M
MH, <i>M. hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
ME	Millionen Einheiten
MG, <i>M. genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
MSM	Men who have sex with men = Männer, die Sex mit Männern haben
NAT	Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken
NGU	Nicht-gonorrhöische Urethritis
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PID	Pelvic inflammatory disease = Entzündliche Erkrankungen des oberen Genitaltraktes der Frau (Beckenentzündung)
PrEP	Präexpositionelle Prophylaxe
SARA	Sexually acquired reactive arthritis = sexuell erworbene reaktive Arthritis
STD	Sexually transmitted disease =

	Sexuell übertragbare Erkrankung
STI	Sexually transmitted infection = Sexuell übertragbare Infektion
TOC	Test of Cure
TP, T. pallidum	Treponema pallidum
TPHA	Treponema-Pallidum- Hämagglutinations-Assay
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel- Agglutination
TV, T. vaginalis	Trichomonas vaginalis
UP, U. parvum	Ureaplasma parvum
UU, U. urealyticum	Ureaplasma urealyticum
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
WHO	World health organization/ Weltgesundheitsorganisation
WSW	Women who have sex with women = Frauen, die Sex mit Frauen haben

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Patient*innen</i>	34
<i>Abbildung 2: Sexuelle Orientierung der Patient*innen, bei denen eine Information zur sexuellen Orientierung vorlag (n = 281)</i>	34
<i>Abbildung 3: Verteilung pharyngealer und analer STI</i>	40
<i>Abbildung 4: Übersicht der Patient*innen mit extragenitalen STI und nachgewiesenen Erregern nach Lokalisation</i>	41
<i>Abbildung 5: Genitale Co-Infektionen bei Patient*innen mit extragenitaler STI</i>	41
<i>Abbildung 6: Ursächliche Erreger bei Patient*innen mit pharyngealen Beschwerden</i>	42
<i>Abbildung 7: Ursächliche Erreger bei Patient*innen mit analen Beschwerden</i>	43

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund: Die Anzahl sexuell übertragbare Infektionen steigt weltweit an. Infektionen an extragenitalen (pharyngeal und rektal) Lokalisationen zeigen häufig einen asymptomatischen Verlauf und stellen ein potentiell Reservoir für eine weitere Übertragung dar.

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz sexuell übertragbare Infektionen an extragenitalen Lokalisationen von Patient*innen einer STD-Ambulanz zu erheben und zu evaluieren, wie häufige diese einen asymptomatischen Verlauf zeigen.

Methoden: Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden retrospektiv Daten von 440 Patient*innen, die sich von Oktober 2019 bis Februar 2021 in der STD-Ambulanz Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz vorgestellt hatten und von denen ein pharyngealer und/oder analer Abstrich abgenommen worden war, analysiert. In die Analyse wurden demographische Daten, klinische Symptome, Serologie (HBV, HCV, HIV, Syphilis) und Abstrichergebnisse miteinbezogen. Zum Nachweis von Infektionserregern, einschließlich *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, HSV-1 und -2 sowie *T. pallidum*, hatte ein Multiplex-PCR/Microarray (Euroimmun®, Lübeck, Deutschland) Verwendung gefunden.

Ergebnisse: Die Daten von 440 Patient*innen wurden analysiert (345 männlich, [78,4%], mittleres Alter 34,6 Jahre; 95 weiblich, [21,6%] mittleres Alter 31,5 Jahre). Die den elektronische Ambulanzkarten entnommen Angaben ergaben Folgendes bezüglich sexueller Orientierung: 174 Patient*innen waren heterosexuell ([61,9%], davon 132 männlich, [47,0%] und 42 weiblich [14,9%]), 76 MSM (27,0%), 31 Patient*innen definierten sich als bisexuell ([11,0%], davon 21 männlich, [7,5%]; 10 weiblich [3,6%]), 159 (36,1%) gaben ihre sexuelle Orientierung nicht an. Die Auswertung der Ergebnisse der Abstriche ergab bei 109 Patient*innen (24,8%) eine STI mit einem pathogenen Erreger im Pharyngeal- und/oder Analbereich (71 pharyngeal [65,1%], 61 anal [56,0%], 23 pharyngeal und anal [21,1%]). Von den 71 Patient*innen mit pharyngealer STI wurde bei 51 Patient*innen (71,8%) *N. gonorrhoeae*, bei 13 Patient*innen (18,3%) HSV-1, bei 7 Patient*innen (9,9%) *T. pallidum*, bei 4 Patient*innen (5,6%) *C. trachomatis* und bei 1 Patienten (1,4%) *M. genitalium* nachgewiesen; bei 5 Patient*innen lag eine überlappende Infektion mit 2 pathogenen Erregern vor (7,5%). Von den 61 Patient*innen mit analer STI wurde *N. gonorrhoeae* bei 34 Patient*innen (55,7%), *C. trachomatis* bei 25 Patient*innen (41,0%), *T. pallidum* bei 4 Patient*innen (6,6%), *M. genitalium* bei 4 Patient*innen (6,6%), HSV-2 bei 3 Patient*innen

(4.9%) and HSV-1 bei 1 Patienten (1.6%) detektiert; 7 Patient*innen hatten eine überlappende Infektion mit 2 pathogenen Erregern (11.5%) und bei 1 Patient lag eine Infektion mit 3 pathogenen Erregern vor (4.9%). Dreiundsechzig Patient*innen (88.7%) mit pharyngealer und 41 Patient*innen (66.1%) mit analer STI waren asymptomatisch.

Conclusio: Zwei Drittel der Patient*innen mit analer STI und die überwiegende Mehrheit der Patient*innen mit pharyngealer STI sind beschwerdefrei. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit unterstreichen die Relevanz nicht nur genitale sondern auch extragenitale Abstriche durchzuführen, unabhängig vom Vorhandensein von Symptomen.

Abstract in English

Background: Sexually transmitted infections are worldwide on the rise. Infections at extragenital (pharyngeal and rectal) sites often show asymptomatic courses and are potential reservoirs for further transmission.

Objectives: This study aimed to determine the prevalence of sexually transmitted infections at extragenital locations in patients in an STD outpatient clinic in Austria and to evaluate how often these show an asymptomatic course.

Methods: In this study, data were retrospectively analyzed from 440 patients who presented to the STI outpatient clinic of the University Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, between October 2019 and February 2021 and who underwent a pharyngeal swab, a rectal swab, or both. The analysis included demographic data, clinical symptoms, and serology (HBV, HCV, HIV, syphilis), as well as swab results. In addition, a multiplex PCR/microarray (Euroimmun®, Luebeck, Germany) was used to detect infectious pathogens, including *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, HSV-1 and -2 as well as *T. pallidum*.

Results: Data from 440 patients were analyzed (345 males, [78.4%], mean age 34.6 years and 95 females, [21.6%], mean age 31.5 years). The information extracted from the electronic outpatient medical records revealed the following regarding sexual orientation: 174 patients were heterosexual ([61,9%] 132 males, [47.0%]; 42 females [14.9%]), 76 MSM (27.0%), 31 patients defined themselves as bisexual ([11,0%] 21 males, [7,5%]; 10 females [3,6%]), 159 (36,1%) did not report their sexual orientation. The evaluation of the swab results showed that 109 patients (24.8%) tested positive for extragenital sexually transmitted infections (71 pharyngeal [65.1%]; 61 anal [56.0%]; 23 both [21.1%]). Of the 71 patients with pharyngeal STI, 51 patients (71.8%) tested positive for *N. gonorrhoeae*, 13 patients (18.3%) for *HSV-1*, 7 patients (9,9%) for *T. pallidum*, 4 patients (5.6%) for *C. trachomatis* and 1 patient (1.4%) for *M. genitalium*; 5 patients had overlapping infections with 2 pathogens (7.5%). Of 61 patients with anal STI, *N. gonorrhoeae* was detected in 34 patients (55.7%), *C. trachomatis* in 25 patients (41.0%), *T. pallidum* in 4 patients (6.6%), *M. genitalium* in 4 patients (6.6%), HSV-2 in 3 patients (4.9%) and HSV-1 in 1 patient (1.6%); 7 patients had overlapping infections with 2 pathogens (11.5%), and 1 patient had overlapping infections with 3 pathogens (4.9%). Sixty-three patients (88.7%) with a pharyngeal and 41 patients (66.1%) with an anal STI were asymptomatic.

Conclusion: Two-thirds of patients with an anal STI and the vast majority with a pharyngeal STI show an asymptomatic course.

Our results highlight the relevance of testing not only genital but also extragenital sites regardless of the presence of symptoms. Therefore, the implementation of adequate screening is inevitable, especially for those at risk.

1 Einleitung

1.1 Sexuell übertragbare genitale Infektionen

1.1.1 Definition

Unter dem Begriff „sexuell übertragbare Infektionen“ (sexually transmitted infections (STI)) werden Infektionen zusammengefasst, welche in erster Linie durch sexuelle Kontakte – vor allem Vaginal-, Anal- sowie Oralverkehr – übertragen werden. Manche STI, insbesondere Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV) und *Treponema pallidum* (Erreger der Syphilis: *T. pallidum*, TP), können zudem über Blutprodukte oder von Mutter auf Kind übertragen werden (1). Häufig wird auch der Begriff „sexuell übertragbare Erkrankung“ (sexually transmitted disease (STD)) verwendet. Da Infektionen jedoch in vielen Fällen asymptomatisch verlaufen und nicht zwangsläufig zur Erkrankung führen, stellt die Bezeichnung „STI“ einen umfassenderen Begriff dar (1,2).

1.1.2 Ätiologie

STI können durch eine Vielzahl von Bakterien, Viren und Parasiten verursacht werden (3). Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*, NG), *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*, CT), *Treponema pallidum* (*T. pallidum*, TP), sowie *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*, MG) (3,4). Häufige virale Pathogene, welche eine STI bedingen können, sind HSV Typ 1 (HSV-1) und HSV Typ 2 (HSV-2), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis- C-Virus (HCV) sowie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV). (3). Ein Beispiel für eine durch Parasiten bedingte STI ist Trichomoniasis, welche durch *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*, TV), einem parasitische anaerob lebenden Einzeller, verursacht wird (3).

1.1.3 Epidemiologie

Sexuell übertragbare Infektionen sind außerordentlich weit verbreitet und führen weltweit unter anderem zur Beeinträchtigung der reproduktiven Gesundheit vieler junger Menschen (5). Im Jahr 2016 gab es laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter den 15-49-Jährigen etwa 376,4 Millionen neue Fälle der vier heilbaren STI: Trichomonaden- und Chlamydien-Infektionen, Gonorrhoe sowie Syphilis (2,6).

Das weltweit häufigste Bakterium, welches eine STI bedingt, ist CT (7). Der WHO zufolge gab es im Jahr 2016 weltweit 127 Millionen Fälle von Chlamydien-Infektionen (2,6). Bei der Europäischen Gesundheitsbehörde ECDC (= European Centre of Disease Prevention and Control) wurden im Jahr 2018 404 406 bestätigte Chlamydien-Neuinfektionen erfasst (8). Die Inzidenz lag damit bei 146 pro 100 000 Einwohner. Laut ECDC ist die Inzidenzrate bei jungen Frauen und heterosexuellen Patient*innen am höchsten (8).

Mit geschätzten 87 Millionen Fällen weltweit ist NG der zweithäufigste Erreger der bakteriellen STI (2,6). Im Jahr 2018 wurden bei der ECDC 100 673 Gonokokken-Infektionen erfasst, was einer Inzidenz von 26,4 pro 100.000 Einwohner entspricht (9). Fast die Hälfte (48%) aller bestätigten Fälle betraf dabei Männer, die Sex mit Männern haben (men who have sex with men= MSM) (9). Einer Meta-Analyse zufolge liegt die Prävalenz von MG bei Frauen und Männern im Alter von 16-44 Jahren in hoch entwickelten Ländern bei 1,3% und in Ländern mit geringerem sozialökonomischen Status bei 3,9% (10).

Die globale Prävalenz von *Haemophilus ducreyi* (*H. ducreyi*, HD) wurde in den 1990er Jahren auf rund sieben Millionen Fälle geschätzt (11). Infektionen mit HD sind insbesondere in Afrika, Asien, Lateinamerika und der Karibik endemisch, in Europa und Nordamerika hingegen treten sie äußerst selten auf (11,12). Im Jahr 2018 wurde der amerikanischen Gesundheitsbehörde CDC (Centers for Disease Control and Prevention) beispielsweise lediglich drei Fälle gemeldet (13).

Infektionen mit TV sind die häufigsten nicht-viralen und nicht bakteriellen STI weltweit (14). Schätzungen der WHO zufolge gab es im Jahr 2008 276,4 Millionen Neuinfektionen mit TV, wobei in Europa (14,3 Millionen Fälle) solche Infektionen wesentlich seltener als beispielsweise in Amerika (57,8 Millionen Fälle) oder Afrika (42,8 Millionen Fälle) gemeldet werden (15). In einer Metaanalyse von Rowley et al. wurde anhand von epidemiologischen Studien zwischen 2009 und 2016 eine geschätzte globale Inzidenz von 156 Millionen Fällen ermittelt (6). Die Prävalenz wurde bei Frauen mit 5,2% und bei Männern mit 0,6% angenommen (6).

1.1.4 Klinik

Symptome sexuell übertragbarer Infektionen können je nach verantwortlichem Pathogen und betroffener Lokalisation sehr vielfältig sein. Klassische Erreger wie beispielsweise CT, NG, MG und TV können sich im Urogenitaltrakt häufig durch eine Urethritis und/oder Zervizitis bemerkbar machen (16). Einige Erreger verursachen extragenitale Infektionen im Bereich des Rektums und des Pharynx, und können sich so beispielsweise durch eine Proktitis oder Pharyngitis manifestieren (16). Pathogene wie HSV oder das Bakterium TP wiederum können zu Ulzera im Genital-, Anal-, oder Oralbereich führen (16). Genitale sowie anale Warzen werden durch bestimmte HPV bedingt (16). Ein Großteil der STI verläuft jedoch ohne Symptome und bleibt somit häufig unentdeckt und unbehandelt (5,16).

Ein Fortbestehen der Infektion kann jedoch schwerwiegende Folgen haben. Chlamydien- und Gonokokkeninfektionen gehören zu den Hauptursachen für entzündliche Erkrankungen des Beckens (PID = Pelvic inflammatory disease), welche zu chronischen Schmerzen im Becken, Infertilität und Eileiterschwangerschaften führen können (5,17). Des Weiteren können STI negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben. Zu diesen zählen unter anderem Spontanabort, Früh- oder Totgeburten, ein niedriges Geburtsgewicht und Komplikationen bei der Geburt bzw. konnatale Infektionen des Neugeborenen (5,18). Schätzungen der WHO zufolge gibt es jährlich 200 000 Totgeburten aufgrund von Syphilis-Infektionen (2).

Virale STI können ebenso fatale Folgen haben. Laut WHO sterben jährlich über 300 000 Frauen aufgrund eines Zervixkarzinoms, dessen Ursache in über 99% eine Infektion mit High-risk HPV (vor allem HPV-Typ 16) ist (19). STI erhöhen zudem sowohl das Risiko sich mit HIV zu infizieren als auch die Wahrscheinlichkeit eine HIV-Infektion zu übertragen (20).

Während bakterielle STI – wie beispielsweise Chlamydien-Infektionen, Gonorrhoe und Syphilis – sowie Trichomoniasis heilbar sind, gibt es für virale Infektionen wie beispielsweise HPV und HSV sowie HIV-Infektionen keine kurative Therapie (21). Jedoch sind vielfach wesentliche Erfolge durch die prophylaktische Impfung gegen HPV erzielt worden (22–24).

1.2 Manifestation extragenitaler sexuell übertragbare Infektionen

Erreger, die ursächlich für eine STI sind, können auch an extragenitalen Lokalisationen, darunter Pharynx und Rektum, vorkommen (25,26). Zu den Erregern die im Pharyngeal- und Analbereich vorkommen, zählen unter anderem die zwei häufigsten bakteriellen STI Pathogene, CT und NG (27,28). Während urethrale Infektionen mit NG typischerweise, und jene mit CT manchmal symptomatisch sind, verlaufen Infektionen mit diesen Erregern im Pharyngeal- und Analbereich bei Männern sowie bei Frauen meist asymptomatisch (29,30). Zu den seltenen Symptome zählen unter anderem anale oder perianale Schmerzen, analer Ausfluss und Halsschmerzen (31,32). Da extragenitale Infektionen häufig asymptomatisch sind, bleiben sie oftmals unbemerkt und können so als verstecktes Erregerreservoir zur weiteren Übertragung sexuell übertragbarer Infektionen beitragen (25,33).

1.2.1 Klinik

Im Falle eines symptomatischen Verlaufs können sich extragenitale STI unter anderem als Proktitis oder Pharyngitis manifestieren (34,35). Im Folgenden wird daher auf diese beiden klinischen Bilder näher eingegangen.

1.2.2 Proktitis durch sexuell übertragbare Erreger

Als distale Proktitis wird eine Entzündung des Anus und der distalen 12-15 cm der rektalen Mukosa bezeichnet (36,37). Eine Entzündung, die sich mehr als 15 cm in das Colon sigmoideum erstreckt, wird als Proktokolitis bezeichnet (36,37).

Proktitiden können unterschiedliche nicht-infektiöse und infektiöse Ursachen haben, wobei infektiöse Pathogene typischerweise sexuell erworben werden (36). Eine Transmission kann über Analverkehr, über körperlichen Kontakt oder die Anwendung von Sexspielzeug erfolgen (34). Bei Frauen kann zudem eine Übertragung (ein sogenanntes „Abschwimmen“) sexuell übertragbarer Pathogene von der Scheide in den Analbereich, aufgrund der anatomischen Nähe dieser beiden Lokalisationen, stattfinden (34).

Viele STI können mit einer Proktitis einhergehen (37). Zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erregern, die eine Proktitis verursachen können, zählen CT, NG, HSV und TP (34,36,37). Auch das Bakterium MG gilt als potentieller Erreger einer Proktitis (34).

Klinisch kann sich eine sexuell übertragbare Proktitis mit anorektalen Schmerzen, Tenesmus, analem Ausfluss (schleimig und/oder blutbefleckt), rektalen Blutungen und/oder Obstipation äußern (34,36–38). Bei einer Proktokolitis können als weitere Symptome Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen sowie Fieber hinzukommen (36).

Die Ausprägung der Symptome unterscheidet sich je nach Pathogen und wird maßgeblich von der Lokalisation der Infektion beeinflusst (36): HSV und TP infizieren das mehrschichtige Plattenepithel im Perianalbereich und am Analrand (36). Da sich im Bereich zwischen Analrand und Linea dentata viele sensorische Nervenfasern befinden, können Infektionen in diesem Bereich äußerst schmerzhaft sein (36). CT und NG hingegen infizieren bevorzugt das Zylinderepithel, wie es im Rektum vorkommt (36). Da es dort weniger sensorische Nervenfasern gibt, können Infektionen die auf das Rektum beschränkt sind, häufig schmerzlos sein und somit unbemerkt bleiben (36).

1.2.3 Pharyngitis durch sexuell übertragbare Erreger

Als Pharyngitis wird eine Entzündung der Rachenschleimhaut bezeichnet, welche sich klinisch typischerweise mit Halsschmerzen äußert (39).

Die Ursachen einer Pharyngitis können vielfältig sein und lassen sich grob in infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen kategorisieren (40). Infektiös bedingte Pharyngitiden können durch eine Bandbreite von Bakterien und Viren ausgelöst werden, wobei Erkältungsviren – wie beispielsweise Influenza- Adeno- und Rhinoviren – die häufigsten auslösenden Pathogene darstellen (40,41)

Auch wenn STI im Pharyngealbereich häufig asymptomatisch sind, sollten bei sexuell aktiven Adoleszenten und Erwachsenen mit oropharyngealen Symptomen auch sexuell übertragbare Erreger als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (35). Zu den STI, die im oropharyngealen Bereich vorkommen, und sich als Pharyngitis manifestieren können, zählen NG, CT, HSV, TP und HPV (35).

Eine Übertragung kann durch oro-genitale oder oro-anale Kontakte stattfinden und erfolgt durch den Austausch von Körperflüssigkeiten wie Sperma, Vaginalsekret, Blut, Speichel, Fäkalien oder durch Kontakt mit Hautläsionen (35,42,43).

1.3 Auslösende Pathogene

In diesem Kapitel werden die am häufigsten vorkommenden STI-Erreger mit extragenitaler Assoziation (CT, NG, MG, HSV-1, HSV-2 sowie TP) genauer beschrieben.

1.3.1 C. trachomatis (CT)

CT ist ein gramnegatives, obligat pathogenes, intrazelluläres Bakterium, das sich ausschließlich in lebenden Zellen des menschlichen Organismus vermehrt (44,45).

Das Bakterium wird in unterschiedliche Serovare differenziert (46). Die Serovare A bis C sind ursächlich für das sogenannte Trachom, eine chronische Konjunktivitis, welche weltweit die häufigste Ursache für Erblindung darstellt (44,47). Die Serovare D bis K lösen urogenitale Infektionen aus und sind verantwortlich für die weltweit häufigsten bakteriellen sexuell übertragbaren Infektionen (44). Die Serovare L1 bis L3 sind ursächlich für das Lymphogranuloma venereum, welches mit Ulzerationen perigenital, inguinal sowie im Analbereich assoziiert ist und eine deutliche Zunahme in den letzten Jahren vermerkte (44,45).

Im Folgenden wird auf die Serovare D bis K eingegangen, welche primär für urogenitale Infektionen verantwortlich sind.

Die Transmission der Serovare D-K erfolgt überwiegend über sexuellen Kontakt (45).

Außerdem ist eine Übertragung im Zuge der Entbindung von infizierten Schwangeren auf das Neugeborene möglich (45). Der Literatur nach beträgt die Inkubationszeit 1 bis 3 Wochen. (5,45)

1.3.1.1 Klinik

CT-Infektionen verlaufen meist asymptomatisch (45). Aus diesem Grund suchen infizierte Patient*innen häufig keinen Arzt/keine Ärztin auf um sich behandeln zu lassen (44).

Eine Infektion mit CT im Urogenitaltrakt betrifft vor allem das Schleimhautepithel im Bereich der Urethra, der Zervix sowie des Rektums (48). Neben den urogenitalen sind auch extragenitale Manifestationen in Form von Pharyngitis und Proktitis möglich (45). In den meisten Fällen verlaufen pharyngeale und rektale Infektionen jedoch asymptomatisch (30,37,49). Rektale CT-Infektionen kommen vor allem bei MSM vor und zeigen der Literatur nach in bis zu 70% der Fälle einen asymptomatischen Verlauf (37,49).

Symptomatische Verläufe sind meist mild und können mit analem Juckreiz, schleimigem Ausfluss und analen Schmerzen einhergehen (36,50).

Da Infektionen mit CT zu keiner protektiven Immunität führen, ist eine Reinfektion möglich (44,45). Ohne adäquate Behandlung kann sich in Folge eine chronische Infektion mit jahrelanger Persistenz entwickeln (45). Des Weiteren kann eine CT-Infektion eine Immunantwort auslösen, welche zu einer reaktiven Arthritis, einer sogenannten sexually acquired reactive arthritis (SARA) führen kann(45).

1.3.1.1.1 Spezifische Klinik bei Frauen

CT-Infektionen verlaufen bei Frauen in 60-80% der Fälle asymptomatisch und können unbehandelt über Jahre persistieren (45). In 40% der Fälle haben Frauen mit Gonorrhoe gleichzeitig eine CT-Infektion (45).

Ein symptomatischer Verlauf ist bei Frauen typischerweise durch einen mukopurulenten Ausfluss aufgrund einer Zervizitis und/oder durch Dysurie im Zuge einer Urethritis gekennzeichnet (45). In manchen Fällen kommt es zudem zu einer Infektion der Bartholindrüsen (Bartholinitis) (45) .

CT ist in der Lage die Zerstörung durch die angeborene und adaptive Immunabwehr des Wirts zu vermeiden (44). So kann der Erreger ungehindert in den oberen Genitaltrakt wandern und dort eine chronische Infektion mit jahrelanger Persistenz hervorrufen (44,45). Schätzungsweise persistieren bei unbehandelten Frauen 50% der CT-Infektionen länger als 1 Jahr (51). Dies ist insofern problematisch, als eine längere Exposition des Eileiterepithels gegenüber CT mit einer Narbenbildung sowie Störung der Eileiterintegrität assoziiert ist (44). Die CT-Infektion des oberen Genitaltrakts gilt als Hauptursache für Eileiterunfruchtbarkeit und steht im Falle einer Befruchtung im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko einer Eileiterschwangerschaft, einem vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch, einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt sowie einer Infektion des Neugeborenen (44,45). Eine Infektion des Neugeborenen kann sich hierbei beispielsweise als Paratrachom manifestieren (44,45).

Zu den gefürchteten Komplikationen einer CT-Infektion zählen PID, Endometritis, Salpingitis mit den potentiellen Folgeerscheinungen der Extrauterin gravidität und Sterilität

(45). Des Weiteren wird ebenso die Perihepatitis als Komplikationen im Zusammenhang mit einer CT-Infektion im oberen Genitaltrakt beschrieben (44).

1.3.1.1.2 Spezifische Klinik bei Männern

CT-Infektionen beim männlichen Geschlecht verlaufen in 50-70% asymptomatisch und können wie bei Frauen jahrelang persistieren (45). CT gilt als der wichtigste Erreger der sogenannten nicht-gonorrhöischen Urethritis (NGU) (48). Etwa 20-30% der Männer mit Gonorrhoe weisen gleichzeitig eine CT-Infektion auf (45).

Symptomatische Verläufe äußern sich bei Männern meist als Urethritis mit Dysurie und urethralem Ausfluss sowie gegebenenfalls Proktitis (45). Zu den Komplikationen einer CT-Infektion beim Mann zählen unter anderem Epididymitis, Orchitis, Prostatitis, Urethrastrikturen und reaktive Arthritis (45). Dabei wird die Bedeutung der durch den Erreger ausgelösten Prostatitis auf die Sterilität des Mannes diskutiert (45).

1.3.1.2 Diagnostik

Die Methode der Wahl für den Nachweis einer CT-Infektion ist der direkte Erregernachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) (52). Eine Subtypisierung auf die Serovare L1-L3 ist eine Spezialuntersuchung und wird gegenwärtig nur von wenigen Laboren angeboten (53,54). Die Probengewinnung zum Nachweis einer urogenitalen CT-Infektion erfolgt bei Frauen mittels Vaginal- oder Zervikalabstrich und mittels Erststrahlurin oder urethralem Abstrich (53,55). Bei Männern kann zum Nachweis einer urethralen CT-Infektion eine Probe aus dem Erststrahlurin oder ein urethraler Abstrich verwendet werden (53,55). Zur Diagnostik einer rektalen oder pharyngealen CT-Infektion werden Proben aus entsprechenden anatomischen Expositionsstellen entnommen (53,55). Ein routinemäßiges jährliches Screening auf eine genitale CT-Infektion wird für alle sexuell aktiven Frauen im Alter unter 25 Jahren sowie für MSM empfohlen (53,55). Bei MSM sollte zusätzlich immer ein pharyngealer sowie rektaler Abstrich entnommen werden (32). Bei heterosexuellen Patient*innen erfolgt die Testung an extragenitalen Lokalisationen individuell je nach Risikoverhalten der Infizierten (32).

1.3.1.3 Therapie

Die empfohlene leitliniengerechte „first line“ Therapie unkomplizierter urogenitaler, rektaler und pharyngealer CT-Infektionen erfolgt mittels Doxycyclin 100 mg zweimal täglich für sieben Tage per os (32). Alternativ und insbesondere bei Schwangeren wird die einmalige Gabe von Azithromycin 1g per os empfohlen (32). Als Second-Line-Antibiotika zur Therapie unkomplizierter urogenitaler Infektionen stehen Erythromycin, Levofloxacin und Ofloxacin zur Verfügung (32). Josamycin sollte lediglich als Third-Line-Therapie eingesetzt werden (32). Zudem ist der Wirkstoff Josamycin derzeit nur in Japan zugelassen und daher nur eingeschränkt erhältlich.

Eine Kontrolle des Behandlungserfolgs mittels sogenanntem test of cure (TOC) wird nach erfolgter „first line“ Therapie nicht routinemäßig empfohlen (32). In ausgewählten Fällen, wie beispielsweise im Rahmen einer Schwangerschaft, bei persistierenden Symptomen oder bei Verdacht auf Reinfektion, sollte jedoch ein TOC durchgeführt werden (32). Auch bei extragenitalen CT-Infektionen sollte die Durchführung eines TOC in Betracht gezogen werden, vor allem wenn eine rektale CT-Infektion mit Azithromycin 1g behandelt wurde (32). Sollte ein TOC notwendig sein, wird dieser 4 Wochen nach erfolgter Therapie durchgeführt (32).

1.3.2 *N. gonorrhoeae* (NG)

NG ist ein obligat humanpathogener gramnegativer Diplokokke, der bevorzugt die Epithelien von Urethra, Endozervix, Rektum, Oropharynx und Konjunktiven infiziert (31,56). Die Transmission erfolgt in erster Linie durch direkten Schleimhautkontakt bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr, kann jedoch auch im Rahmen der Geburt von der infizierten Mutter auf das Neugeborene stattfinden (31,56).

1.3.2.1 Klinik

Die Inkubationszeit urogenitaler Infektionen mit NG beträgt zwischen zwei und acht Tagen (57). Während etwa 90% der Männer einen symptomatischen Verlauf zeigen (insbesondere bei urethraler Infektion), bleibt eine Infektion bei Frauen häufig unbemerkt (31,56,58).

Klinisch manifestiert sich eine Infektion mit NG beim Mann als Urethritis, welche sich charakteristischerweise durch urethralen purulenten Ausfluss und Dysurie äußert (31,56).

Bei Frauen kann sich eine Infektion mit NG durch vermehrten oder veränderten Ausfluss, Unterbauchschmerzen, Dysurie sowie gelegentlich durch Zwischenblutungen oder Menorrhagie bemerkbar machen (31). Bleiben urogenitale Infektionen unbehandelt, kann es wie bei einer Infektion mit CT zu einer Aszension der Infektion in den oberen Genitaltrakt kommen, was in Folge beim Mann potentiell zu einer Epididymoorchitis und bei der Frau zu einer PID mit möglichen Spätfolgen einer Extrauterin gravidität oder Infertilität führen kann (31). Eine disseminierte Gonokokkeninfektion als Folge einer gonorrhöischen Bakteriämie tritt selten auf (59,60). Symptomatisch äußert sie sich typischerweise durch Hautveränderungen, Fieber, Arthralgien oder akute Arthritis und Tenosynovitis (31,58,61).

Rektale und pharyngeale Infektionen mit NG sind sowohl bei Frauen als auch bei Männern meist asymptomatisch oder klinisch wenig charakteristisch (29–31,62).

Treten Symptome auf, können Patient*Innen mit pharyngealer Gonokokkeninfektion eine schmerzhaft Pharyngitis, eine eitrige Tonsillitis oder eine Lymphadenopathie zeigen (63,64). Rektale Infektionen mit NG können sich mit Tenesmus, Diarrhoe, analen Schmerzen, Juckreiz und/oder Ausfluss äußern (49,65).

1.3.2.2 Diagnostik

Zur Diagnostik einer NG-Infektion werden NAT, Bakterienkulturen und der Nachweis mittels Mikroskopie eingesetzt (31,53). Der Nachweis von intrazellulären Diplokokken in Leukozyten im Gram- oder Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparat bietet bei symptomatischen Männern mit urethralem Ausfluss eine angemessene Sensitivität und Spezifität und kann so als Screeningtest Verwendung finden (31). Da die Sensitivität der Mikroskopie bei asymptomatischen Männern sowie bei Frauen und Männern von Ausstrichpräparaten aus endozervikalen und rektalen Lokalisationen deutlich geringer ist, eignet sich die mikroskopische Untersuchung in solchen Fällen nicht zum Ausschluss einer NG-Infektion (31). Ebenso für den Nachweis einer pharyngealen Gonorrhoe wird die mikroskopische Untersuchung aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität nicht empfohlen (31).

Die Anlage einer Bakterienkultur ist vor allem für die Bestimmung von antimikrobiellen Resistenzen von Bedeutung (53). Hierfür eignen sich Proben aus endozervikalen und urethralen Abstrichen (53). An extragenitalen Lokalisationen und bei asymptomatischen

Patient*innen weist der Nachweis mittels Bakterienkultur eine geringere Sensitivität auf (53), sollte aber dennoch unter Verwendung spezieller Kulturmedien zur Resistenztestung durchgeführt werden.

NAT weisen sowohl für Infektionen an urogenitale als auch an extragenitalen Lokalisationen eine höherer Sensitivität auf (53,66). Die Probengewinnung zum Nachweis einer NG-Infektion mittels NAT deckt sich mit jener zum Nachweis einer CT-Infektion (53).

Auch für NG wird wie für CT ein jährliche Screening von < 25-jährigen sexuell aktiven Frauen empfohlen (53). Insbesondere bei MSM wird eine Testung an allen Lokalisationen, darunter Pharyngeal- und Analbereich, empfohlen, da bei dieser Population häufig nur extragenitale Infektionen vorliegen (53).

1.3.2.3 Therapie

Aufgrund zunehmender antimikrobieller Resistenzen, stellt die Therapie der Gonorrhoe eine Herausforderung dar (66). Aktuell wird zur Therapie der urogenitalen sowie extragenitalen Gonorrhoe die einmalige Gabe von Ceftriaxon 1g intramuskulär oder intravenös empfohlen (67). Im Falle einer Allergie auf Betalaktam-Antibiotika kann Ceftriaxon durch die einmalige Gabe von Azithromycin 2g per os ersetzt werden (67). Anders als bei Infektionen mit CT wird bei einer nachgewiesenen Infektion mit NG aufgrund steigender antimikrobieller Resistenzen immer die Durchführung eines TOC empfohlen (31). Bei persistierenden Symptomen wird die Anlage einer Kultur nach 3 bis 7 Tagen empfohlen, bei asymptomatischen Patient*innen sollte eine Kontrolle mittels NAT frühestens nach 3 Wochen durchgeführt werden (31). Im Falle eines positiven TOC muss vor einer erneuten Therapie eine Kultur mit Antibiogramm angelegt werden (31).

1.3.3 *M. genitalium* (MG)

Bei Mykoplasmen handelt es sich um die kleinsten freilebenden Mikroorganismen (68). Zu den relevanten Arten der Mycoplasmen im Urogenitaltrakt zählen neben MG, *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*, UU), *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*, UP) und *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*, MH), wobei die letzten drei Arten häufig sowohl in symptomatischen als auch bei gesunden Individuen vorkommen und als pathophysiologisch bedeutsame Erreger sexuell übertragbarer Erkrankungen in Frage gestellt werden (68–70).

Die Transmission von MG erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt bei genitalem oder analem Geschlechtsverkehr (68,71). Eine Übertragung durch orogenitale Kontakte ist selten (68,72,73). Zur Mutter-Kind-Transmission gibt es bis dato keine umfassenden Studien (68).

1.3.3.1 Klinik

Bei Frauen kann sich eine zervikale und urethrale Infektion mit MG durch vermehrten oder veränderten vaginalen Ausfluss, Dysurie und Blutungsanomalien äußern (68,74–77). In 40 bis 75% der Fälle verläuft eine Infektion asymptomatisch (68,74–76). Mögliche Komplikationen sind PID, Infertilität und möglicherweise reaktive Arthritis (53,68,78).

Bei Männern verlaufen etwa 70% der MG-Infektionen asymptomatisch (68,79). Klinisch kann sich eine Infektion mit diesem Erreger als Urethritis mit Dysurie und urethralem Ausfluss manifestieren (68). Aszendierende Infektionen können zu einer Epididymitis führen (68,80,81). Eine weitere mögliche Komplikation stellt die reaktive Arthritis dar (68,82).

Infektionen an extragenitalen Lokalisationen verlaufen meist asymptomatisch und die klinische Relevanz ist fraglich (53,68). Die Möglichkeit einer MG-Proktitis wird allerdings inzwischen als gesichert anerkannt (34). Im Vergleich zu rektalen CT- und NG-Infektionen verursachen rektale MG-Infektionen bei MSM eher mildere Symptome (83,84).

1.3.3.2 Diagnostik

Der diagnostische Nachweis von MG erfolgt mittels NAT aus zervikalem beziehungsweise urethralem Abstrichmaterial oder Erststrahlurin (53). Eine Testung auf MG wird nur für Männern mit Zeichen einer persistierenden nichtgonorrhöischen Urethritis und für Frauen mit persistierender Zervizitis, nicht jedoch für asymptomatische Patient*innen empfohlen (53). Auch Testungen an extragenitalen Lokalisationen werden insbesondere bei Symptombefreiheit nicht empfohlen (27,53).

1.3.3.3 Therapie

MG weist eine steigende antimikrobielle Resistenzrate auf (68,85). Als Therapie der Wahl wird Azithromycin einmalig 500 mg gefolgt von 250 mg für 4 Tage per os eingesetzt (68). Als Alternative eignet sich der Einsatz von Moxiflacin (68).

1.3.4 HSV-1 und HSV-2

HSV-1 und HSV-2 zählen zu den acht humanpathogenen Herpesviren (86). Als Alphaherpesviren besitzen sie die Eigenschaft sich schnell zu replizieren und lebenslang in Ganglienzellen zu persistieren (87). HSV-2 wird meist sexuell übertragen und verursacht vorwiegend anogenitale und selten orolabiale Infektionen, welche in erster Linie durch das bereits in der Kindheit übertragene HSV-1 bedingt sind (53,88). HSV-1 verursacht zudem insbesondere bei jungen Frauen und MSM anogenitale Infektionen (89,90).

Die Primärinfektion erfolgt über direkten Haut- oder Schleimhautkontakt und über Kontakt zu infektiösem oralem oder genitalem Sekret (86). Das Virus dringt in sensorische Neuronen ein und wird je nach Infektionsort zu den sensorischen Hirnnerven- oder Sakralnervenganglien transportiert, wo es auf unbestimmte Zeit in einem latenten Zustand verbleibt (87,91–93). Im Zuge periodischer Reaktivierungen durch diverse Stimuli, gelangt das Virus über aktiven Transport zu den Nervenenden folglich wieder in die Haut, wo eine erneute Virusreplikation stattfindet (87). Diese kann sich entweder als klinisch erkennbare Läsionen äußern oder asymptomatisch bleiben und zu einer subklinischen Virusausscheidung (= „Virusshedding“) führen (87). Das höchste Risiko einer Übertragung besteht bei floriden Herpesläsionen, eine Transmission ist jedoch auch bei fehlenden Herpesläsionen durch asymptomatisches Virusshedding möglich (93).

1.3.4.1 Klinik

1.3.4.1.1 Herpes genitalis

Der überwiegende Teil der Primärinfektionen verläuft höchst symptomatisch (94,95). Treten Symptome auf, beträgt die Inkubationszeit von HSV-1 und HSV-2 Infektionen zwischen 2 und 12 Tagen (92,96). Klassische genitale Herpesläsionen beginnen als multiple kleine Papeln oder Bläschen, welche sich im weiteren Verlauf in Ulzerationen umwandeln und nach 2 bis 3 Wochen abheilen (88,94). Zu den lokalen Symptomen zählen Schmerzen, Dysurie, vaginaler oder urethraler Fluor sowie Lymphknotenschwellungen (86). Etwa 40% der Frauen und 70% der Männer mit einer erstmaligen HSV-2 Infektion berichten zudem über Fieber, Kopfschmerz, Unwohlsein und Muskelschmerzen (92).

Anhand des klinischen Erscheinungsbildes lassen sich genitale HSV-1 und HSV-2 Infektionen nicht voneinander unterscheiden (95), HSV-2 Infektionen führen jedoch genital häufiger zu symptomatischen Reaktivierungen als HSV-1 Infektionen (88). Die Reaktivierung einer latenten HSV-Infektion kann entweder mit floriden Herpesläsionen einhergehen oder in asymptomatischem Virusshedding resultieren (88). Symptome rekurrerender Infektionen weisen typischerweise einen milderen Verlauf auf und heilen meist innerhalb von 5 bis 10 Tagen ab (93). In 43 bis 53% der Fälle gehen Symptome wie Juckreiz oder Brennen dem Auftreten typischer Effloreszenzen voraus (94).

Die häufigsten Komplikationen von Herpes genitalis sind extragenitale Hautläsionen und aseptische Meningitis, welche sich durch Nackensteifigkeit, Photophobie und Kopfschmerzen äußert und meist in Assoziation mit einer Primärinfektion auftritt (87,90,96).

1.3.4.1.2 HSV-Infektionen im Pharyngeal- und Analbereich

Bei Erwachsenen werden pharyngeale HSV-Infektionen häufig in Assoziation mit primärem Herpes genitalis beobachtet, können jedoch auch durch alleinigen Oralverkehr ohne genitale Infektion auftreten (86,87,97). Bei einem symptomatischen Verlauf können die Beschwerden von einer leichten Rötung bis hin zu schmerzhafter, ulzerativen Pharyngitis reichen (87,98).

Eine Reaktivierung von HSV führt im Pharynx führt hingegen selten zu einer symptomatischen Pharyngitis (86). Diese äußert sich häufiger durch rezidivierende orale und labiale Läsionen oder führt zu asymptomatischen Virusshedding (86).

HSV-1 und HSV-2 können zudem ursächlich für eine Proktitis sein, welche sich unter anderem mit Symptomen wie rektalen Schmerzen, analem Ausfluss und Tenesmus präsentieren kann (86,87,99,100). Eine Proktitis tritt in den meisten Fällen im Rahmen einer Primärinfektion mit HSV-1 oder HSV-2 auf, selten jedoch bei Reaktivierung (86).

1.3.4.2 Diagnostik

Obwohl Herpesläsionen ein klassisches klinisches Bild zeigen können, sollte die Diagnose immer durch eine adäquate Laboruntersuchungen bestätigt werden (93). Für Patienten mit aktiven Herpesläsionen erfolgt der direkte Erregernachweis bevorzugt mit NAT (93).

Dieser ist deutlich sensitiver und spezifischer als der Nachweis mittels Viruskultur (53).

Eine Viruskultur kommt daher nur bei fehlender Verfügbarkeit von NAT oder für antivirale Resistenztestungen zum Einsatz (53). Zur Probengewinnung sollte idealerweise ein Abstrich aus dem Bläschengrund einer floriden Herpesläsion entnommen werden (93).

Dies gelingt durch Eröffnung des Blasendaches (beispielsweise mittels Nadel) (93).

Bei asymptomatischen Patienten und zur Bestimmung des HSV-Subtyps (HSV-1 oder HSV-2) besteht die Möglichkeit einer serologischen Diagnostik zum Nachweis von Immunglobulin G Antikörpern (IgG-AK), welche für gewöhnlich 2 Wochen bis 3 Monate nach Erstinfektion detektierbar sind (53). Ein routinemäßiges Screening für HSV-1 und HSV-2 wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität serologischer Tests, fehlender kurativer Therapieoptionen sowie fehlenden Daten, die belegen, dass

Screeninguntersuchungen zu einer Reduktion der Transmission beitragen, nicht empfohlen (53,55).

1.3.4.3 Therapie

Die Therapie einer HSV-Infektion stützt sich auf antivirale Arzneimittel und supportive Maßnahmen (93). Bei Erstinfektion wird die Durchführung einer antiviralen Therapie per os bei allen Patienten, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn vorstellig werden, empfohlen (93). Eine antivirale Therapie bei Reaktivierung ist am effektivsten, wenn sie innerhalb von 24 Stunden oder bereits bei prodromalen Symptomen vor klinischer Manifestation der Herpesläsionen begonnen wird (55). Geeignete antivirale Arzneimittel

zur Therapie von HSV-Infektionen sind Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir (93). Topische antivirale Präparate sollten aufgrund fehlender Wirksamkeit und potentieller Förderung von Resistenzen nicht eingesetzt werden (53,55). Eine adäquate Analgesie ist als supportive Maßnahme von großer Bedeutung (93). Hier kommen beispielsweise topische Lokalanästhetika wie Lidocain in Gel- oder Salbenform zum Einsatz (93). Die Sitzbäder mit NaCl 0,9% sind eine weitere supportive Maßnahme, die zur Linderung der Symptome beitragen kann (93). Treten häufig Rezidive (mehr als 4 pro Jahr) auf, kann die Durchführung einer Suppressionstherapie in Erwägung gezogen werden (93).

1.3.5 *Treponema pallidum* (TP)

TP ist ein gram-negatives Bakterium mit korkenzieherartigen Windungen und es existieren mehrere humanpathogene Subspezies (101,102). Dieses Bakterium aus der Familie der Spirochäten lässt sich in der Giemsa-Färbung nur schwach anfärben, wodurch sich der Name *pallidum* ableitet (102). TP ist der Erreger der sexuell übertragbaren Krankheit Syphilis (101). Der Mensch ist der einzige Wirt dieses Organismus (103). Neben der Transmission über Geschlechtsverkehr (vaginal, anogenital, orogenital) ist die Übertragung ebenso diaplazentar (in utero) oder seltener während des Geburtsvorgangs durch den Geburtskanal möglich (102,104–106). In der Literatur wurden Fälle der Übertragung mittels Blutprodukten beschrieben (107–109). Da nach der Ausheilung keine Immunität besteht, ist eine Reinfektion möglich (102). Nach Haut-zu-Haut-Kontakt dringen die beweglichen Spirochäten durch Epitheldefekte der Haut und/oder Schleimhaut in den Wirt ein und vermehren sich lokal mit daraus resultierender systemischer Verbreitung binnen 24 Stunden (110). Charakteristische pathologische Veränderungen der Syphilis sind obliterierende Endarteriitiden, die in allen Stadien der Erkrankung auftreten und so zu vielen klinischen Manifestationen der Syphilis im gesamten menschlichen Organismus führen können (110,111). Der im Stadium I (primäre Syphilis) vorkommende harte Schanker (Ulcus durum) tritt typischerweise an der Kontaktstelle mit der infektiösen Läsion des Sexualpartners auf und ist histologisch durch ein treponemenreiches entzündliches Infiltrat, bestehend aus Plasmazellen mit verstreuten Makrophagen und Lymphozyten, gekennzeichnet (111,112).

1.3.5.1 Klinik

Die Syphilis lässt sich klinisch in verschiedene Stadien unterteilen und folgt einem zyklischen Verlauf mit aktiven (klinisch erkennbaren) Phasen sowie Latenzphasen, in der die Erkrankung nur labordiagnostisch nachzuweisen ist (110,112). Dabei ist zu beachten, dass die Neurosyphilis in allen Stadien auftreten kann (113). Zudem ist die Ansteckungsfähigkeit auf die Stadien I-II sowie die Frühlatenz begrenzt (Stadium III ist trotz schwerwiegender Krankheitserscheinung nicht ansteckend) (13,102,110,114). Die Latenzphasen werden von der CDC und der WHO unterschiedlich definiert (114,115). Die CDC definiert die Frühlatenz mit einer willkürlichen Grenze bis 1 Jahr post infectionem als eine Periode, in der keine Symptome oder sichtbare Hautveränderungen auftreten (115). Die WHO definiert die Frühlatenz als jene Periode ohne Symptome und Hautveränderungen bis 2 Jahre post infectionem (114). Tritt die Latenzphase 1 Jahr (bzw. 2 Jahre) post infectionem auf, so bezeichnet man dies als Spätlatenz (114,115). Die Diplomarbeit stützt sich hinsichtlich der Definition von Früh- beziehungsweise Spätlatenz auf die Definition der CDC.

1.3.5.1.1 Frühsyphilis

Die Frühsyphilis umfasst die Stadien I-II sowie die frühe latente Phase (Frühlatenz) der Infektion (110,112,114,115).

Stadium I (Primärstadium). Das Primärstadium der Syphilis tritt üblicherweise 1 Woche bis 3 Monate (durchschnittliche Inkubationszeit: 21 Tage) nach Exposition auf und ist klassischerweise durch eine schmerzlose Läsion (Ulcus durum) im Bereich der Inokulationsstelle in Kombination mit einer regionalen Lymphadenopathie gekennzeichnet (110,114). Der Primäraffekt (harter Schanker) beginnt in der Regel als solitäre erhabene Papel, welche ulzeriert, induriert und einen aufgeworfenen Rand aufweist, bevor die Abheilung ohne Therapie innerhalb von 3 bis 10 Wochen eintritt (114). Der harte Schanker, welcher nicht schmerzhaft ist, kann von den Patient*innen oft unbemerkt bleiben (114). Das Ulcus durum tritt am häufigsten im Bereich des externen Genitale auf, kann sich jedoch an allen dem Erreger exponierten Stellen, inklusive extragenital, manifestieren (Perineum, Gebärmutterhals, Anus, Rektum, Lippen, Oropharynx und Händen) (110,112,116). Das Auftreten von multiplen Primäraffekten wird selten, und wenn, vorwiegend bei HIV-Patient*innen beobachtet (110). Üblicherweise geht das

Primärstadium nach etwa 4 bis 8 Wochen nach erstmaligem Auftreten des harten Schankers in das Sekundärstadium über (114).

Stadium II (Sekundärstadium). Der Beginn des Sekundärstadiums ist sehr variabel und entspricht der Dissemination der vorbestehenden lokalisierten Syphilis (102,110). In der Regel treten die Symptome des Stadium II 2 bis 8 Wochen nach der Abheilung des Ulcus durum auf (110). Kutane Manifestationen bzw. Hautveränderungen sind in diesem Stadium sehr divers (110). Typischerweise tritt im Sekundärstadium ein makulöses Exanthem (Roseola syphilitica) als Zeichen der Dissemination auf, das die Handflächen und Fußsohlen als mit Palmoplantarpapeln (Clavi syphilitici) betreffen kann (102,110). Dabei kommen die Clavi syphilitici häufiger an den Handflächen als an den Fußsohlen vor und werden oft nicht als Zeichen der Syphilis erkannt, sondern als Handekzem oder palmare Manifestation der Psoriasis verkannt (102). Das nicht juckende, blass-braunrote und nicht schuppige Exanthem beginnt dabei zwischen der 7. und 10. Woche nach Infektion, wobei eine Polyskleradenitis (harte Schwellung der Lymphknoten) den Hautveränderungen vorausgeht (102,117). Zweit- und/oder Drittexantheme mit einer Vielfalt an zusätzlichen potentiellen Effloreszenzen können als (makulo-)papulöse Exantheme ebenso auftreten (102,117). Condylomata lata und die Alopecia areolaris specifica sind weitere mögliche Hautmanifestationen in diesem Stadium (102,110,112,117). Grauweiße Beläge der Tonsillen, die mit Dysphagie einhergehen können, werden als Angina specifica bezeichnet und zählen zu den möglichen Mundschleimhautveränderungen im Sekundärstadium der Syphilis (58). Neben der Angina specifica können weitere Mundschleimveränderungen auftreten, die unter dem Begriff „Plaques muqueuses“ zusammengefasst werden (58,118). Grauweißliche Mundschleimhautplaques werden als „Plaques opalines“ bezeichnet, rote Läsionen als „Plaques fouées“ (58). Die Läsionen der Condylomata lata sowie der Plaques muqueuses weisen eine hohe Anzahl an TP auf und sind daher besonders infektiös (110).

Das Sekundärstadium weist eine breite Palette auch an möglichen systemischen Symptomen auf, da alle Organe betroffen sein können (49,110,112). Selten gibt es hierbei auch Fälle von Hepatitis, Glomerulonephritis und/oder Periostitis (102,110,112,114).

Frühlatenz. Die Frühlatenz ist als die asymptomatische Phase während des ersten Jahres nach der anfänglichen Syphilisinfektion definiert (115). Sie ist charakterisiert durch das Fehlen klinischer Zeichen/Symptome bei Vorliegen einer positiven Lues-Serologie (110). Folglich kann bei Patient*innen die Diagnose einer Syphilis im Stadium der Frühlatenz

diagnostiziert werden, wenn sie im Zuge des vorangegangenen Jahres eine dokumentierte Serokonversion oder einen (über 2 Wochen) anhaltenden, zumindest vierfachen Anstieg eines nicht-treponemalen-Testtiters bei einer zuvor erfolgten Behandlung hatten; eindeutige Symptome des Primär- und/oder Sekundärstadiums vorliegen; oder beim Sexualpartner eine Frühsyphilis diagnostiziert wurde (55). Zudem kann bei Patient*innen mit reaktiven nicht-treponemalen und treponemalen Testtitern, deren einzige mögliche Exposition in den letzten 12 Monaten erfolgte, von einer Frühlatenz ausgegangen werden (55).

1.3.5.1.2 Spätsyphilis

Die Spätsyphilis beinhaltet die Spätlatenz sowie das Stadium III (110,115)

Spätlatenz. Die Spätlatenz ist die klinisch asymptomatische Periode der Syphilis, die länger als 1 Jahr nach der Syphilisinfektion auftritt (115). Die Spätlatenz bedarf einer längeren Behandlungsdauer als die Frühlatenz (110).

Stadium III (Tertiärstadium). Das Stadium III der Syphilis tritt aufgrund der heutigen Verfügbarkeit von Antibiotika sehr selten in Erscheinung und tritt bei etwa 35% der unbehandelten Patient*innen auf (102,110). Im Rahmen einer benignen Spätsyphilis können Gummen und tuberöse Syphilide circa 3 bis 12 Jahre nach der primären Infektion auftreten (102,112). Die gummöse Syphilis beschreibt einen proliferativen granulomatösen Prozess, der jedes Gewebe, einschließlich das Gehirn, betreffen kann (112).

Charakteristisch für die tuberöse Syphilis sind schlangenförmige tuberoserpiginöse Syphilide vor allem an den Extremitäten, Gesicht und Rücken (102,110,112,114,119). Die kutanen Erscheinungen der benignen Spätsyphilis sind zwar destruierend und neigen zur Einschmelzung bzw. Ulzerationen mit atropher Abheilung, sind aber dennoch schmerzlos und weisen Erregerarmut und fehlende Kontagiosität auf (102). Die Neurosyphilis ist ebenso eine Erkrankungsform, welche im Tertiärstadium, aber auch in allen anderen Stadien auftreten kann (113). Im Gegensatz zur Neurolues der Frühsyphilis sind die Symptome der Neurosyphilis im Stadium III bedingt durch meningovaskuläre (fokale Ischämien, Hemiparesen, Aphasie, fokale oder generalisierte Krampfanfälle) und/oder parenchymatöse Schäden (Tabes dorsalis) (110,112). Zudem besteht die Möglichkeit der kardiovaskulären Manifestation im Stadium III (kardiovaskuläre Syphilis), welche in etwa 15 bis 30 Jahre nach primärer Infektion in Erscheinung tritt und sich als Aortenaneurysma

der Aorta ascendens, koronare Herzerkrankung oder Myokarditis manifestieren kann (102,110,112). Orale Manifestationen im Tertiärstadium sind selten, können jedoch eine Glossitis, Gummen der Mundschleimhaut sowie eine Leukoplakie, die sich zu einem Plattenepithelkarzinom entwickeln kann, umfassen (35). Gummen im Analbereich können zu proktitischen Beschwerden führen (35).

1.3.5.2 Diagnostik

1.3.5.2.1 Direkter Nachweis

Der direkte TP-Nachweis kann mittels Dunkelfeldmikroskopie und Immunfluoreszenz als immunohistopathologisches Verfahren erfolgen (102,110,112). Sofern entsprechendes Gewebematerial vorhanden, wird die immunhistopathologische Identifizierung der Spirochäten bevorzugt (112). Das zu detektierende Material stammt hierbei aus Primärläsionen bzw. nässenden Läsionen der Sekundärsyphilis (102). Neben der Dunkelfeldmikroskopie und der Immunfluoreszenz als direkte Nachweismethoden besteht eine weitere Möglichkeit in der Durchführung von NAT zur Detektion des Erregers in den Stadien I-II sowie bei kongenitaler Syphilis, wobei ein negatives Resultat eine Infektion nicht ausschließt (112,120).

1.3.5.2.2 Serologie

Der überwiegende Anteil an Syphilis erkrankten Patientinnen und Patienten wird mittels serologischer Untersuchung diagnostiziert (112). Dabei werden vor allem zwei Algorithmen besonders häufig zur Diagnostik herangezogen; beide Algorithmen haben einen zweistufigen Prozess implementiert, wobei sie sich lediglich in der Reihenfolge der Testverfahren unterscheiden (121). Im Folgenden wird eine Möglichkeit der serologischen Diagnostik beispielhaft erläutert.

Syphilis-Suchtest. Der Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Test (TPHA) – ein passiver Hämagglutinationstest unter Kopplung des Treponemen-Antigens an Scharferythrozyten - ist der am häufigsten eingesetzte Syphilis-Suchtest (102,122). Alternativ dazu kann ebenso der Treponema-pallidum-Partikelagglutinationstest (TPPA) herangezogen werden (102,122).

Bestätigungstest. Zur Bestätigung können folgende Testverfahren zum Nachweis von Treponema-pallidum-IgM und -IgG eingesetzt werden: 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-

Antikörper-Absorptionstest (19S-IgM FTA-ABS-Test), Westernblot oder Immunoblot (102,110).

Therapiebedürftigkeit. Ist der Bestätigungstest positiv, so kann mit einem Cardiolipin-Mikroflockungstest (CMT) oder einem VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)-Test unterschieden werden, ob eine Seronarbe oder eine behandlungsbedürftige Syphilis (Aktivitätsparameter) vorliegt (20,102,112,123). Der zu untersuchende Antikörper ist der Lipoidantikörper, welcher eine Antigenverwandschaft mit körpereigenen Mitochondriengenen aufweist und die Tests aus diesem Grund falsch positiv sein können (102,110,124).

1.3.5.3 Therapie

In allen Stadien der Syphilis ist parenteral verabreichtes Benzathin- Penicillin das Antibiotikum der Wahl (27,125,126). Die Verabreichung von 2,4 Millionen Einheiten (ME) des langwirksamen Benzathin-Penicillin G als intramuskuläre Injektion wird bei der Frühsyphilis als Einzeldosis und bei der Spätsyphilis als 3 Einzeldosen (insgesamt 7,2 ME) in einwöchigem Abstand empfohlen (27). Bei einer Penicillinallergie ist Doxycyclin 100 mg per os zweimal täglich für 14 Tage (Frühsyphilis) oder 28 Tage (Spätsyphilis) die Therapie der Wahl (126). Da Doxycyclin in der Schwangerschaft jedoch kontraindiziert ist, sollte bei schwangeren Frauen mit einer Penicillinallergie eine Penicillin-Desensibilisierung erfolgen.

Zu beachten ist, dass als mögliche Komplikation der Antibiose eine sogenannte Jarisch-Herxheimer Reaktion auftreten kann (27,126). Dabei handelt es sich um eine meist in den ersten 24 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie auftretende Fieberreaktion, die mit Kopfschmerzen und Myalgien einhergehen kann (27). Am häufigsten ist diese Reaktion bei Patient*innen mit Frühsyphilis und bei der Therapie mit Penicillin zu beobachten (127). Die Behandlung dieser Komplikation erfolgt symptomatisch mittels Antipyretika (27,126).

1.4 Fragestellung

Sexuell übertragbare Erreger können nicht nur im Genitalbereich, sondern auch an extragenitalen Lokalisationen, darunter Pharynx und Rektum, vorkommen. Häufig gehen diese Infektionen jedoch ohne klinische Symptome einher und werden von Patient*innen nicht bemerkt. Es wird vermutet, dass Infektionen an diesen Lokalisationen im Sinne eines versteckten Erreger-Reservoirs zur weiteren Transmission führen und infolgedessen einen wesentlichen Beitrag zu den steigenden Inzidenzen von STI leisten könnten. Da die aktuelle Datenlage zu extragenitalen Infektionen in Österreich nicht ausreichend ist, hatte diese Diplomarbeit zum Ziel, die Prävalenz von extragenitalen STI im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Studie zu evaluieren.

2 Material und Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine retrospektive Datenerhebung an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Vor Beginn der Studie erfolgte eine Prüfung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und ein befürwortendes Ethikvotum wurde ausgestellt (EK-Nummer: 33-364 ex 20/21 Titel: Retrospektive Analyse sexuell übertragbarer Infektionen im Pharyngeal- und Analbereich).

2.1 Studienpopulation

In die Analyse wurden die Daten aller volljährigen Patient*innen (n=440), die von Oktober 2019 bis Februar 2021 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz für einen Abstrich zum Ausschluss einer STI aufgesucht und von denen ein pharyngealen und/oder analer Abstrich abgenommen worden war, einbezogen.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden transsexuelle Patient*innen sowie professionelle Sexarbeiter*innen. Des Weiteren wurden die Daten jener Patient*innen, die bereits außerklinisch eine Therapie erhalten hatten oder lediglich für einen TOC an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz vorstellig wurden, nicht in der Analyse der Studie berücksichtigt.

2.2 Studienablauf

Unter Verwendung von schriftlich archivierten Laborunterlagen wurden zunächst jene Patient*innen ermittelt, von denen im genannten Zeitraum routinemäßig ein pharyngealer und/oder rektaler Abstrich abgenommen worden war. Nach der routinemäßig durchgeführten Abstrichentnahme durch das medizinische Personal, waren alle Proben im hauseigenen Labor mikrobiologisch und molekularbiologisch untersucht worden. Da NAT als Test der Wahl für den Nachweis pharyngealer und analer STI gelten (27) wurde hierzu ein kommerzieller NAT (EuroImmun®, Lübeck, Deutschland) verwendet, mit welchem 11 STI-Erreger nachgewiesen werden können: CT, NG, HSV-1, HSV-2, HD, MG, MH, TP, TV, UP und UU.

Im Anschluss wurden mit Hilfe der elektronischen Krankenakte MEDOCS und Ambulanzkarten patient*innenbezogene Informationen aus Ärzt*innenbriefen und Laborbefunden extrahiert. Diese wurden anschließend in eine vorbereitete Tabelle im Programm Microsoft® Excel übertragen. Dabei wurden alle Patient*innen mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudoanonymisiert), um keine direkten Rückschlüsse auf Patient*innen zu ermöglichen. Zugriff auf die Originaldaten sowie der pseudonymisierten Daten hatte nur das autorisierte Studienpersonal.

2.3 Zielgrößen

Die Hauptzielgröße der Arbeit war das Vorhandensein einer STI im Pharyngeal- und Analbereich bei symptomatischen versus asymptomatischen Patient*innen.

Zu den Nebenzielgrößen zählten: Alter, Geschlecht, sexuelle Orientierung, klinische Symptome, Infektion serologisch nachzuweisender STI (Lues, HIV, Hepatitis B und C), frühere STI, letzter ungeschützter Geschlechtsverkehr, fixe Partnerschaft oder Zufallsbekanntschaft, Sexualpartner in den letzten 3 bzw. 6 Monaten, geschätzte Anzahl der Sexualpartner insgesamt, bestehende Schwangerschaft, Meningokokkenimpfung, HPV-Impfung, Gebrauch von Sexspielzeug, erfolgte Therapie, TOC und Antibiogramm (bei Nachweis einer Infektion mit NG). Von einzelnen Patient*innen waren nicht alle Informationen in der Krankenakte verfügbar.

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik im Programm Microsoft® Excel (Version 16.60). Für numerische Daten wurden abhängig von der Verteilung, Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Allgemeine demographische Parameter der Studienpopulation

Insgesamt wurden 440 Patient*innen (345 männlich, [78,4%], mittleres Alter 34,6 Jahre; 95 weiblich, [21,6%] mittleres Alter 31,5 Jahre) in die retrospektive Datenauswertung eingeschlossen.

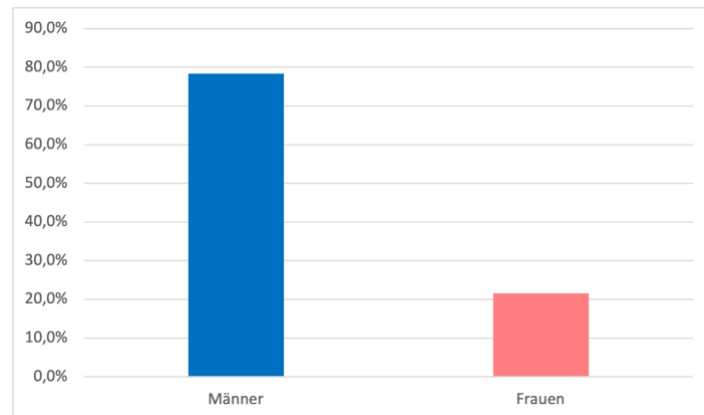


Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Patient*innen

Die häufigste sexuelle Orientierung war jene der Heterosexualität ($n = 174$, 61,9%), gefolgt von MSM ($n = 76$, 27,0%) und bisexuell orientierten Patient*innen (21 männliche, [7,5%]; 10 weibliche [3,6%]). WSW (=women who have sex with women) wurde von keiner der eingeschlossenen Frauen als sexuelle Orientierung angegeben. Die sexuelle Orientierung wurde von 159 Patient*innen nicht angegeben (36,1%).

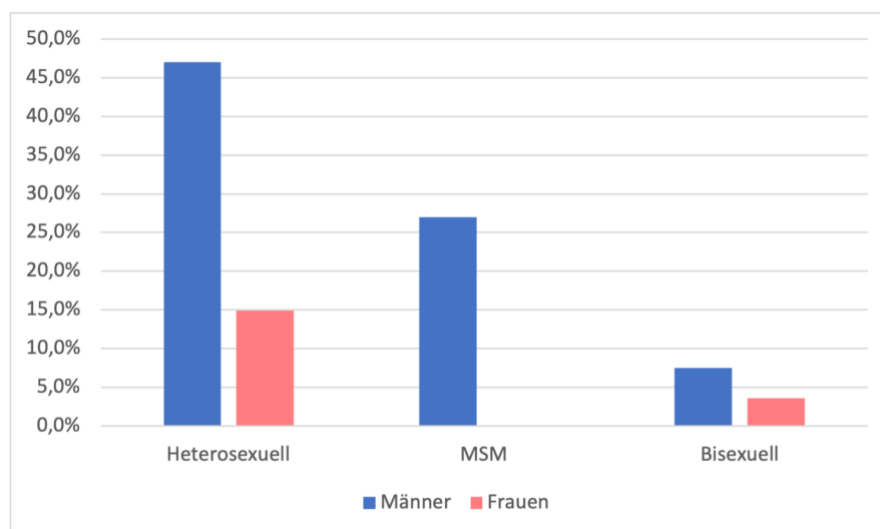


Abbildung 2: Sexuelle Orientierung der Patient*innen, bei denen eine Information zur sexuellen Orientierung vorlag ($n = 281$)

Die anamnestisch erhobene Anzahl an Sexualpartnern in den letzten 6 Monaten betrug 3,3 (Spannweite 0-50) und die mittlere Anzahl an Sexualpartnern während der Lebenszeit 24,4 (Spannweite 1-120).

Einhundertneunundfünfzig Patient*innen (43,4%) gaben an, in einer fixen Partnerschaft zu leben, 189 Patient*innen (51,6%) berichteten Sexualkontakt mit einer Zufallsbekanntschaft gehabt zu haben und 18 (4,9%) Patient*innen gaben an in einer fixen Partnerschaft zu leben und ebenso Sexualkontakt mit einer Zufallsbekanntschaft gehabt zu haben. Von 16,8% (n =74) der Patient*innen wurden keine Angaben zum Beziehungsstatus gemacht.

Bei zwei (n=2,1%) der 96 eingeschlossenen Frauen lag eine bestätigte Schwangerschaft vor.

Vierundvierzig Patient*innen (67,7%) gaben an kein Sexspielzeug zu benutzen, während 32,3% (n = 21) die Frage nach der Verwendung von Sexspielzeug bejahten. 375 (85,2%) Patient*innen äußerten sich zur möglichen Verwendung von Sexspielzeug nicht.

Die Frage nach früheren STI wurde von 265 Patient*innen (133 heterosexuelle Patient*innen [50,2%]; 56 MSM [21,1%]; 24 bisexuelle Patient*innen [9,1%]; 52 Patient*innen mit unbekannter sexuellen Orientierung [19,6%]) beantwortet.

Von diesen 265 Patient*innen hatten 54,7% (n = 145) bereits früher eine STI akquiriert, während 45,3% (n = 120) der Patient*innen keine früheren STI angaben. Nach sexueller Orientierung aufgegliedert bedeutete dies, dass 33,1% (n = 48) aller heterosexuellen Patient*innen, 31,0% (n = 45) aller MSM und 9,0% (n = 13) aller bisexuellen Patient*innen sowie 26,9% (n = 39) der Patient*innen unbekannter sexueller Orientierung zumindest einmal zuvor eine STI hatten.

Eine Information zum Meningokokken-Impfstatus lag bei 12,0% (n = 53) aller Patient*innen vor. Davon gaben 5 (9,4%) Patient*innen an, gegen Meningokokken geimpft zu sein. Die restlichen Patient*innen (n = 48, [90,6%]) waren laut eigenen Angaben nicht gegen Meningokokken geimpft. Informationen über den HPV-Impfstatus waren bei 69 (15,7%) aller Patient*innen vorhanden. Von diesen waren anamnestisch nur 2

Patienten (2,9%) gegen HPV geimpft. 97,1% (54 Männer, Altersspanne 18-67); 13 Frauen, Altersspanne 23-55) gaben an, keine HPV-Impfung erhalten zu haben.

3.2 Positiver Keimnachweis je nach Lokalisation

3.2.1 Pharyngeal

Eine pharyngeale Testung auf STI wurde bei 95,0% aller Patient*innen (418 von 440) durchgeführt.

CT/NG Testung

Eine alleinige Testung auf CT und NG (= CT/NG) erfolgte bei insgesamt 212 von 440 Patient*innen (48,2%). Dabei war CT in 0,9% (n = 2) und NG in 6,1% (n = 13) positiv. In keinem Fall lag kein simultaner positiver CT- und NG-Nachweis vor. In 92,9% (n = 197) fiel der CT/NG Test (oral) unauffällig aus.

STI-11 Test

Ein pharyngealer STI-11-Test wurde bei 206 von 440 Patient*innen (46,8%) durchgeführt. NG war der häufigste positive Testbefund (n = 38, [18,4%]), gefolgt von MH (n = 15, [7,3%]), HSV-1 (n = 13, [6,3%]), TV (n = 12, [5,8%]), UP (n = 8, [3,9%]), UU (n = 8, [3,9%]), TP (n = 7, [3,4%]), CT (n = 2, [1,0%]) und MG (n = 1, [0,5%]). In keinem Fall gab es einen Nachweis von HSV-2 und/oder HD. Mischinfektionen mit ≥ 2 Erregern lagen in 9,2% (n = 19) der Fälle vor. Eine Mischinfektion mit 3 Erregern wurde bei 0,5% (n = 1) festgestellt.

3.2.2 Anal

Eine anale Testung auf STI wurde bei 54,8% aller Patient*innen (241 von 440) durchgeführt.

CT/NG Testung

Eine Testung auf CT/NG im Analbereich wurde bei insgesamt 137 von 440 (31,1%) Patient*innen (9 heterosexuellen Männern [6,6%]; 26 heterosexuellen Frauen [19,0%]; 43 MSM [31,4%]; 11 bisexuellen Männern [8,0%]; 5 bisexuellen Frauen [3,6%]; 28 Männern mit unbekannter sexueller Orientierung [20,4%]; 15 Frauen mit unbekannter sexueller Orientierung [10,9%]) durchgeführt. Im Rahmen dieser Testung waren 14 (10,2%)

Patient*innen (1 heterosexueller Mann [7,1%]; 4 heterosexuelle Frauen [28,6%]; 3 MSM [21,4%]; 1 bisexueller Mann [7,1%]; 2 bisexuelle Frauen [14,3%]; 3 Männer mit unbekannter sexueller Orientierung [21,4%]) für CT und 17 (12,4%) Patient*innen (1 heterosexuelle Frau [5,9%]; 7 MSM [41,2%]; 1 bisexueller Mann [5,9%]; 2 bisexuelle Frauen [11,8%]; 4 Männer mit unbekannter sexuellen Orientierung [23,5%]; 2 Frauen mit unbekannter sexuellen Orientierung [11,8%]) für NG positiv. Bei zwei von den 29 Patient*innen (1 MSM [50,0%]; 1 bisexuellen Frau [50,0%]) wurde sowohl eine Infektion mit CT als auch mit NG nachgewiesen. Der CT/NG Test aus dem analen Abstrich war bei 108 von 137 (78,8%) Patient*innen negativ.

STI-11 Test

Der anale STI-11 Test wurde bei 104 von 440 Patient*innen (23,6%) durchgeführt. MH war am häufigsten nachweisbar (n = 19, [18,3%]), gefolgt von NG (n = 17, [16,3%]), UU (n = 15, [14,4%]), CT (n = 11, [10,6%]), UP (n = 8, [7,7%]), MG (n = 4, [3,8%]), TP (n = 4, [3,8%]), HSV-2 (n = 3, [2,9%]), HSV-1 (n = 1, [1,0%]), HD¹ (n = 1, [1,0%]), und TV (n = 1, [1,0%]). In 50,0% (52 von 104) war der STI-11 Test negativ. Eine Mischinfektion mit ≥ 2 Erregern lag in 22,1,% (n = 23), mit ≥ 3 Erregern in 6,7% (n = 7) und mit 4 Erregern in 1,9% (n = 2) vor.

3.2.3 Urethral

Eine urethrale Testung auf STI wurde bei 95,0% aller Patient*innen (418 von 440) durchgeführt. Der alleinige Test auf CT/NG wurde bei drei von 440 Patient*innen (0,7%) durchgeführt und war in allen drei Fällen unauffällig.

Ein STI-11-Test eines urethralen Abstriches wurde bei 418 von 440 (95,0%) Patient*innen durchgeführt und war in 47,4% der Fälle (n = 198) negativ. Mit 18,9% (n = 79) konnte UP am häufigsten nachgewiesen werden, gefolgt von UU mit 15,1% (n = 63). CT war in 12,0% (n = 50) und NG in 9,6% (n = 40) der Fälle positiv. MH war in 7,9% (n = 33), MG in 5,3% (n = 22) und TP in 2,6% (n = 11) der Fälle nachweisbar. HSV-1 und HSV-2 waren je in 1,9% (n = 8) der Fälle positiv. HD konnte in keiner Probe nachgewiesen werden. Eine

¹ Dieses Ergebnis wurde allerdings als falsch positives Ergebnis gewertet, da weder Anamnese noch Klinik für eine Infektion mit HD passend waren. Auch der Partner war diesbezüglich unauffällig. Eine Sicherheitsbehandlung erfolgte und in der Kontrolltestung war HD nicht mehr nachweisbar.

Mischinfektion mit ≥ 2 Erregern lag in 17,0% (n = 71), mit ≥ 3 Erregern in 5,0% (n = 21) und mit 4 Erregern in 0,7% (n = 3) vor.

3.2.4 Vaginal

Ein STI-11 Test eines vaginalen Abstriches wurde bei 16 aller 95 Patient*innen (16,8%) durchgeführt. UP war mit 50,0% (n = 8) am häufigsten positiv, gefolgt von MH mit 31,3% (n = 5). UU war in 25,0% (n = 4), und CT sowie NG mit jeweils 12,5% (n=2) positiv. HSV-2 war wie TV in jeweils 6,3% (n = 1) der Fälle positiv. In keinem einzigen Fall ergab sich ein Nachweis von HSV-1, HD, MG und/oder TP. In drei Fällen war keinerlei Erreger nachweisbar (1,5%). Eine Mischinfektion mit ≥ 2 Erregern lag bei 43,8% (n = 7) und mit ≥ 3 Erregern in 18,8% (n = 3) vor.

3.2.5 Cervical

Der cervicale STI-11 Test wurde bei insgesamt 72 von 95 Patient*innen durchgeführt (75,8%). Mit 50,0% (n = 36) konnte UP am häufigsten nachgewiesen werden, gefolgt von MH (n = 11, [15,3%]), NG (n = 8, [11,1%]), CT (n = 7, [9,7%]), UU (n = 6, [8,3%]), MG (n = 4, [5,6%]), HSV-2 (n = 2, [2,8%]) und HSV-1 (n = 1, [1,4%]). HD, TP und TV konnten nicht nachgewiesen werden. Der cervicale STI-11 NAT war in 34,7% (n = 25) unauffällig. Eine Mischinfektion mit ≥ 2 Erregern lag in 27,8% (n = 20), mit ≥ 3 Erregern in 8,3% (n = 6) und mit 4 Erregern in 2,8 % (n = 2) vor.

3.2.6 Serologie

Von 377 Patient*innen, waren 98,1% (n = 370) Hepatitis B negativ. Bei 63 von 440 Patient*innen (14,3%) lagen keine Angaben zum Hepatitis B Status vor. Von 379 Patient*innen, waren 99,5% (n = 377) der Patient*innen Hepatitis C negativ. Bei 61 von 440 Patient*innen (13,9%) lagen keine Angaben zum Hepatitis C Status vor. Die Anzahl an HIV-negativen Patient*innen betrug 385 (87,5%). Vierzehn Patient*innen (3,2%) hatten einen positiven HIV-Status. Bei 41 von 440 Patient*innen (9,3%) lagen keine Angaben zum HIV-Status vor.

Bei 410 Patient*innen (93,2%) lagen Angaben zur Lues-Serologie vor. Eine unauffällige Lues-Serologie lag bei 77,8% (n = 318) der Patient*innen vor. Einundneunzig von 410 Patient*innen (22,2%) zeigten eine reaktive Lues-Serologie. Dabei konnten 41

Patient*innen (45,1%) dem Stadium der Frühsyphilis und 18 (19,8%) dem der Spätsyphilis zugeordnet werden. Eine Seronarbe lag bei 35,2% (n = 32) der Patient*innen vor.

3.3 Verteilung pharyngealer und analer STI

Insgesamt wurde bei 109 von 440 Patient*innen (24,8%) eine STI mit einem pathogenen Erreger im Pharyngeal- und/oder Analbereich festgestellt. Davon wurde bei 48 Patient*innen (44,0%) ausschließlich eine pharyngeale, bei 38 Patient*innen (34,9%) ausschließlich eine anale und bei 23 Patient*innen (21,1%) sowohl eine pharyngeale als auch anale sexuell übertragbare Infektion nachgewiesen.

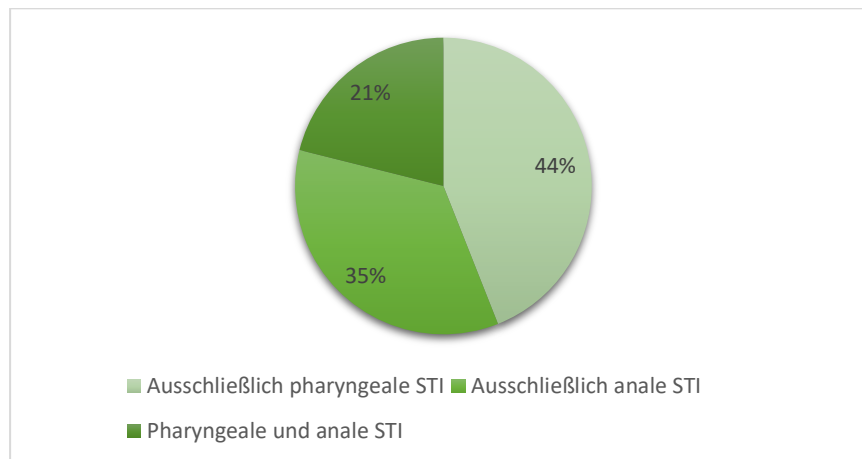


Abbildung 3: Verteilung pharyngealer und analer STI

Von den 71 Patient*innen mit pharyngealer STI wurde bei 51 Patient*innen (71.8%) NG, bei 13 Patient*Innen (18.3%) HSV-1, bei 7 Patient*innen (9,9%) TP, bei 4 Patient*innen (5.6%) CT und bei 1 Patient (1.4%) MG nachgewiesen; bei 5 Patient*innen lag eine überlappende Infektion mit 2 pathogenen Erregern vor (7.5%).

Von den 61 Patient*innen mit analer STI wurde NG bei 34 Patient*innen (55.7%), CT bei 25 Patient*innen (41.0%), TP bei 4 Patient*innen (6.6%), MG bei 4 Patient*innen (6.6%), HSV-2 bei 3 Patient*innen (4.9%) und HSV-1 bei 1 Patient (1.6%) detektiert; 7 Patient*innen hatten eine überlappende Infektion mit 2 pathogenen Erregern (11.5%) und bei 1 Patient lag eine Infektion mit 3 pathogenen Erregern vor (4.9%).

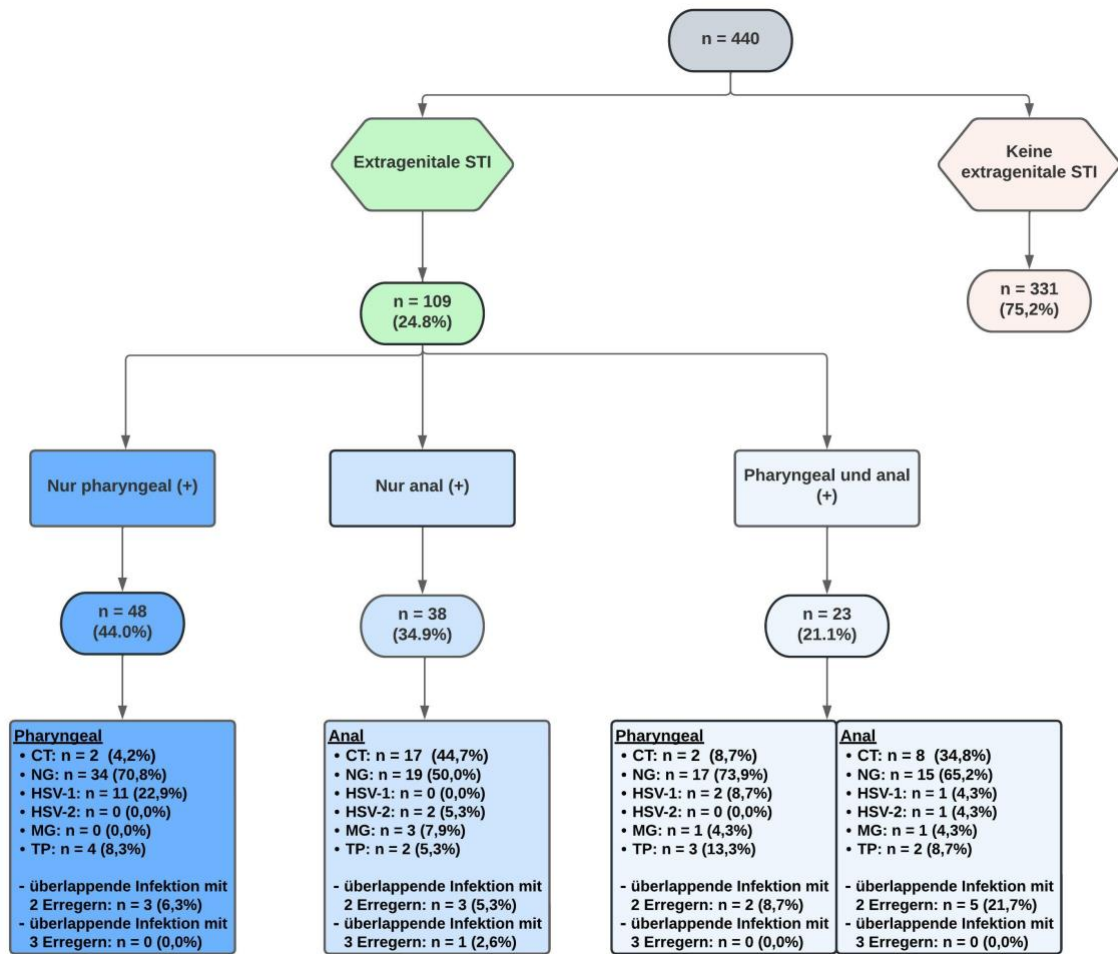


Abbildung 4: Übersicht der Patient*innen mit extragenitalen STI und nachgewiesenen Erregern nach Lokalisation

3.4 Genitale Co-Infektionen bei Patient*Innen mit extragenitalen STI

Insgesamt wurde bei 109 Patient*innen (24,8%) eine STI im Pharyngeal- und/oder Analbereich festgestellt. Davon wurde in 39 Fällen (35,8%) zusätzlich eine genitale STI nachgewiesen.

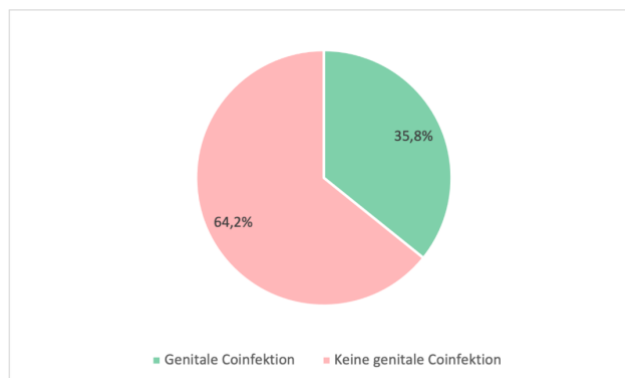


Abbildung 5: Genitale Co-Infektionen bei Patient*innen mit extragenitaler STI

3.5 Beschwerden (Symptomatik)

303 von 440 Patient*innen (68,9%) wurden aufgrund von Beschwerden vorstellig, die anderen 137 Patient*innen (31,1%) stellten sich wegen Bedenken hinsichtlich des Vorliegens einer STI vor.

Fünfundsiebzig Patient*innen (24,8%) präsentierten sich mit Beschwerden im Pharyngeal- und/oder Analbereich. Davon berichteten 32 Patient*innen (42,7%) über pharyngeale und 44 Patient*innen (58,7%) über anale Beschwerden. Ein Patient (1,3%) hatte sowohl pharyngeale als auch anale Beschwerden.

3.5.1 Symptomatik- Aufschlüsselung nach Lokalisation und Keim

3.5.1.1 Pharyngeale Beschwerden

Von den 32 Patient*innen mit pharyngealen Beschwerden wurde bei 8 Patient*Innen (25,0%) eine sexuell übertragbare Infektion im Pharyngealbereich nachgewiesen. Bei vier Patient*innen (50%) wurde eine Infektion mit NG nachgewiesen. Drei Patient*innen (37,5%) waren positiv für HSV-1 und in zwei Fällen (25,5%) wurde eine Infektion mit TP festgestellt. Eine Co-Infektion mit TP lag bei einer Person (12,5%) mit HSV-1 positivem Ergebnis vor.

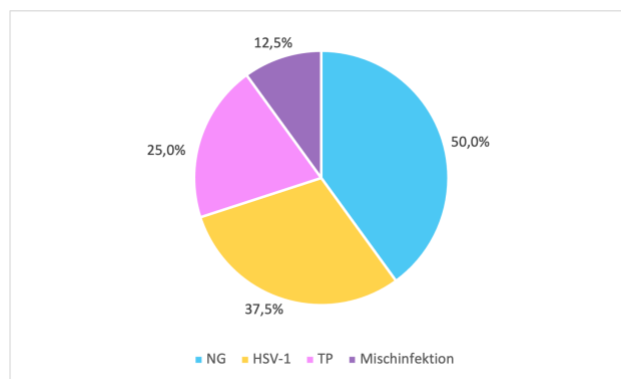


Abbildung 6: Ursächliche Erreger bei Patient*innen mit pharyngealen Beschwerden

3.5.1.2 Anale Beschwerden

Von den 44 Patient*innen mit analen Beschwerden, wurde bei 21 Patient*innen (47,7%) eine STI festgestellt. NG wurde bei 12 Patient*innen (57,1%) nachgewiesen. Bei 5 Patient*innen (23,8%) wurde eine Infektion mit CT festgestellt. TP wurde bei 3 Patient*innen (14,3%) nachgewiesen. Bei weiteren 2 Patient*innen (9,5%) lag eine

Infektion mit MG vor. HSV-2 wurde bei einer Person (4,8%) nachgewiesen. Zwei Patient*innen (9,5%) hatten überlappende Infektionen mit 2 Erregern.

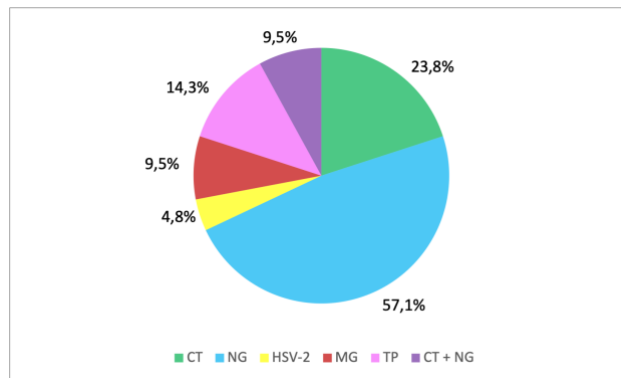


Abbildung 7: Ursächliche Erreger bei Patient*innen mit analen Beschwerden

3.5.2 Symptomatik- Aufschlüsselung nach Keim und Lokalisation

3.5.2.1 Pharynx

Siebenundvierzig Patient*innen von 51 (92,2%) mit pharyngealer Gonorrhoe hatten keine pharyngealen Beschwerden. Alle Fälle mit pharyngealer CT-Infektion waren asymptomatisch. Zehn der insgesamt dreizehn Patient*innen (76,9%), bei welchen HSV-1 nachgewiesen wurde, zeigten keine pharyngealen Symptome. Fünf der insgesamt 7 Patient*innen (71,4%), bei denen mittels STI-11 Test TP nachgewiesen wurde, zeigten keine oropharyngeale Manifestation.

3.5.2.2 Anorektal

Zweiundzwanzig von 34 Patient*innen (64,7%) mit nachgewiesener analer NG-Infektion zeigten keine proktitischen Beschwerden. Achtzig Prozent (20 von 25) der analen CT-Infektionen waren asymptomatisch. Drei der insgesamt vier Patient*innen (75,0%) mit nachgewiesener TP-Infektion im Analbereich zeigten auch klinisch eine anale Manifestation. Zwei von vier Patient*innen (50,0%), bei welchen eine anale Infektion mit MG festgestellt wurde, berichteten über proktitische Beschwerden.

Von 3 Patient*innen mit nachgewiesener analer HSV-2 Infektion, hatten 2 (66,7%) anale Beschwerden, wobei in einem Fall eine Co-Infektion mit NG vorlag. Der eine Patient, bei dem eine anale HSV-1-Infektion vorlag, zeigte klinisch keine analen Beschwerden.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse konnten erstmals Daten zum Vorliegen extragenitaler (pharyngealer/analer) STI in einer STD-Ambulanz an einer Universitätsklinik in Österreich gewonnen werden. Aus diesen Daten geht hervor, dass 46,8% aller STI an extragenitalen Lokalisationen vorkommen und diese häufig (69,1%) asymptomatisch verlaufen. Während Patient*innen mit pharyngealer STI selten (11,3%) pharyngeale Symptome zeigen, präsentieren sich Patient*innen mit analer STI etwas häufiger (33,9%) klinisch mit analen Beschwerden.

4.1 STI-Prävalenz und Klinik

4.1.1 *N. gonorrhoeae* (NG)

Das häufigste nachgewiesene extragenitale STI Pathogen war NG (pharyngeal bei 51 von 418 Patient*innen [12,2%]; anal bei 34 von 241 Patient*Innen [14,1%]). Die Prävalenz an pharyngealen NG-Infektionen lag bei den Patient*innen der Studienpopulation bei 12,2% (51 von 418 Patient*innen). Chan et al. (2016) veröffentlichten eine umfassende Übersichtsarbeit über 80 Studien, welche die Prävalenz von NG und CT an extragenitalen Lokalisationen untersuchte (25). In Abhängigkeit von Geschlecht und sexueller Orientierung stellten die Autor*innen hierbei eine große Bandbreite von Prävalenzschätzungen fest: Für pharyngeale NG-Infektionen schwankte die Prävalenz bei Frauen zwischen 0-29,6%, bei MSM zwischen 0,5-16,5% und bei heterosexuellen Männern zwischen 0,4-15,5% (25). In unserer retrospektiven Datenanalyse lag die Prävalenz pharyngealer NG-Infektionen bei Frauen bei 11,6%, bei MSM bei 17,0% und bei heterosexuellen Männern bei 5,4%. Da der Pharynx für NG ein wichtiges Reservoir zur Entstehung von antimikrobiellen Resistenzen darstellt, ist eine hohe Prävalenz an pharyngealen Infektionen, welche auch in unserer retrospektiven Datenanalyse vorlag, somit von besonderer Bedeutung (128). In unserer Datenanalyse waren 92,2% der pharyngealen NG-Infektionen asymptomatisch. Diese Daten sind vergleichbar mit einer Studie von Remco et al. (2011), in welcher 93% der pharyngealen NG-Infektionen bei Frauen einen asymptomatischen Verlauf zeigten (30).

Rektale NG-Infektionen wurden dieser Datenanalyse bei 14,1% der 241 labordiagnostisch untersuchten Patient*innen nachgewiesen. In der Übersichtsarbeit von Chan et al. (2016) wurde diese bei Frauen mit einer Prävalenz zwischen 0,6-35,8%, bei MSM zwischen 0,2-24% und bei heterosexuellen Männern zwischen 0,5-7% angegeben (25). In unserer

Datenanalyse lag die Prävalenz analer NG-Infektionen bei Frauen bei 13,8% und bei MSM bei 17,2%. Bei heterosexuellen Männern kam eine anale NG-Infektion nicht vor. Laut Literatur präsentieren sich mindestens 50% der Männer und bis zu 95% der Frauen mit rektaler Gonorrhoe asymptomatisch (37). Diese Daten konnten in unserer Studie bestätigt werden: 56,5% aller Männer (unabhängig von der sexuellen Orientierung) mit nachgewiesener analer NG-Infektion sowie 81,8% aller Frauen (unabhängig von der sexuellen Orientierung) mit nachgewiesener NG-Infektion im Analbereich hatten keine Beschwerden.

4.1.2 *C. trachomatis* (CT)

Infektionen mit CT wurden in unserer retrospektiven Datenanalyse Großteiles urogenital und anal diagnostiziert. Die Prävalenz pharyngealer CT-Infektionen war hingegen niedrig. Eine niedrige Prävalenz an pharyngealen CT-Infektionen konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (25,129,130). Für den oropharyngealen Bereich scheint CT demnach im Vergleich zu genitalen und analen Lokalisationen weniger pathogen zu sein und für die Transmission eine geringere Rolle zu spielen. In einer Beobachtungsstudie von Remco et al. (2011) zeigten 100% der Frauen mit einer pharyngealen CT-Infektion keine Beschwerden. (30). Auch in unserer Datenanalyse waren alle Patient*innen mit pharyngealer CT-Infektion asymptomatisch.

Insgesamt wurden 10,4% der 241 Patient*innen, bei denen ein analer CT/NG oder STI-11 Test durchgeführt wurde, positiv auf eine rektale CT-Infektion getestet. In einer Metaanalyse von Dewart et al. (2018) lag die Prävalenz rektaler CT-Infektionen in allen Studien und Populationen bei durchschnittlich 9% (131). Der Übersichtsarbeit von Chan et al. (2016) zufolge verlaufen 36-100% der rektalen CT-Infektionen bei Frauen asymptomatisch (132). In unserer Datenanalyse waren 20 von 25 (80,0%) der Patient*innen mit nachgewiesener analer CT-Infektion asymptomatisch (davon 10 Frauen [5 heterosexuell; 3 bisexuell; 2 ohne Angaben zur sexuellen Orientierung] und 10 Männer [1 heterosexuell; 2 MSM, 1 bisexuell; 6 ohne Angaben zur sexuellen Orientierung]).

4.1.3 *M. genitalium* (MG)

In unserer Datenanalyse wurden Infektionen mit MG in urethralen Abstrichen bei 5,3% (bei 22 von 418 Patient*innen), in analen Abstrichen bei 3,8% (bei 4 von 104

Patient*innen) und in oralen Abstrichen nur bei 0,5% (bei einem von 206 Patient*innen) nachgewiesen. Zwei der Patient*innen (50,0%) mit analer MG-Infektion zeigten einen asymptomatischen Verlauf. Der Patient mit einer pharyngealen MG-Infektion zeigte keine Symptome. In einer rezenteren multizentrischen Querschnittsstudie von Jansen et al. (2020), wurde die Prävalenz von CT, MG, NG und TV bei MSM untersucht (130). Die Autoren fanden hierbei im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studien eine der höchsten berichteten MG-Prävalenzen bei MSM (17,0%) (130). MG wurde hierbei am häufigsten anal (11,5%), gefolgt von urethral (5,4%) und pharyngeal (2,9%) nachgewiesen (130).

4.1.4 HSV-1 und HSV-2

Im Rahmen unserer Datenanalyse wurde mittels pharyngealem STI-11 Test bei 13 Patient*innen (6,3%) eine pharyngeale HSV-1-Infektion festgestellt. HSV-2 gilt im Gegensatz zu HSV-1 als seltenere Ursache für oropharyngeale Herpes-Infektionen (64,88). Dies spiegelt sich in unserer retrospektiven Datenanalyse wider, in der HSV-2 bei keiner Person pharyngeal nachgewiesen wurde. Nur drei (23,1%) der Patient*innen mit nachgewiesener pharyngealer HSV-1-Infektion präsentierten sich mit oropharyngealen Beschwerden, wobei in einem Fall eine Co-Infektion mit TP diagnostiziert wurde. Von acht Patient*innen mit pharyngealen Beschwerden und nachgewiesenem STI-Erreger, war der STI-11 Test in 37,5% der Fälle positiv für HSV-1. Dass HSV-1 nicht selten für eine Pharyngitis verantwortlich ist, zeigte bereits eine Studie von McMillan et al. (1993), in welcher bei 613 Student*innen mit klinischer Pharyngitis HSV-1 in 5,7% der Fälle ursächlich für die Beschwerden war (133).

In unser Studienpopulation wurden anale HSV-Infektionen mittels STI-11 Test selten nachgewiesen (HSV-1: 1,0%; HSV-2: 2,9%). Während die anale HSV-1-Infektion asymptomatisch verlief, zeigten zwei von drei Patient*innen mit einer analen HSV-2-Infektion Beschwerden. Bei einer der symptomatischen HSV-2-Infektionen lag jedoch eine Co-Infektion mit NG im Analbereich vor, weshalb auch hier nicht sicher beurteilt werden kann, welcher der beiden Erreger ursächlich für die Beschwerden war. Zudem sollte darauf hingewiesen werden, dass der Nachweis von HSV auch auf das sogenannte shedding hinweisen kann, und keine symptomatische Infektion darstellen muss.

4.1.5 *T. pallidum* (TP)

Mittels pharyngealem STI-11 Test wurden sieben (3,4%) Infektionen mit TP nachgewiesen, wovon nur zwei (28,6%) mit oralen Läsionen einhergingen. Serologisch zeigten alle sieben Patient*innen eine Frühsyphilis. In einer prospektiven Studie von Yang et al. war die Nachweisrate von TP in oralen Abstrichproben von MSM ohne orale Ulcera auffallend hoch (40%) und in der multivariaten Analyse mit sekundärer Syphilis assoziiert (134). Auch eine weitere Studie zeigte, dass der orale Nachweis von TP bei MSM im Sekundärstadium im Vergleich zu jenen in einem anderen Syphilisstadium am höchsten war, was darauf hindeutet, dass die orale Übertragung eine wichtige Rolle auch ohne klinische Substrate spielen könnte (135).

Bei vier Patient*innen (3,8%) wurde eine anale TP-Infektion nachgewiesen. Zwei dieser Patient*innen (75,0%), welche serologisch eine Frühsyphilis aufwiesen, zeigten anale Symptome. Eine Person (25,0%) mit Spätsyphilis zeigte hingegen keine Beschwerden. Im Vergleich dazu, wurde in einer Studie, in welcher MSM mit unbehandelter Frühsyphilis untersucht wurden, TP bei 45 (23%) von 196 Männern anal nachgewiesen, von denen zehn (22%) keine klinisch detektierbaren analen Läsionen hatten (135). Zudem fanden Janet et al. in ihrer rezenten Studie heraus, dass TP nicht nur von mukokutanen Läsionen von MSM mit primärer und sekundärer Syphilis ausgeschieden wird, sondern auch von Mund und Anus, auch wenn keine offensichtliche Läsionen vorliegen (135). Eine asymptomatische Ausscheidung von TP aus Mund und Anus könnte demnach zur Aufrechterhaltung der Übertragung von Syphilis zwischen MSM beitragen (135).

Syphilis-Serologie. Die Syphilis-Prävalenz ist in den EU-/EWR-Ländern seit dem Jahr 2010 stark angestiegen. Dabei zeigen sich jedoch geschlechterspezifische Unterschiede: Während Prävalenz bei Frauen seit einem Höhepunkt im Jahr 1997 zurückgegangen ist, liegt jene bei Männern zurzeit am Gipfel seit dem Beginn der Aufzeichnungen im Jahr 1990 (136). Zahlreiche Studien belegen, dass die Zunahme der Syphilis-Prävalenz bei Männern auf die steigende Übertragung unter MSM zurückzuführen ist (136). Dieser Trend spiegelt sich auch in unserer Datenanalyse wider, in welcher die Syphilis-Seropositivität bei 22,2% lag (davon 85 Männer: 93,4% und 6 Frauen: 6,6%). Von 85 Männern mit positiver Syphilis-Serologie bestätigten 54 (63,5%) der Männer Sex mit Männern zu haben.

4.2 Klinische Überlegungen

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Datenanalyse weisen darauf hin, dass extragenitale STI häufig asymptomatisch verlaufen (69,1%). Zudem wurde nur bei knapp einem Drittel der Patient*innen mit extragenitaler STI zusätzlich eine urogenitale STI festgestellt. Durch ausschließliches Testen von Patient*innen, die über Beschwerden im Pharyngeal- und/oder Analbereich klagten, wären 88,7% der pharyngealen und 66,1% der analen STI unentdeckt geblieben. Obwohl die Langzeitfolgen unbehandelter extragenitaler Infektionen noch unzureichend erforscht sind, besteht das Risiko einer Weitergabe von sexuell übertragbaren Erregern an die Sexualpartner. Der hohe Anteil an extragenitalen und asymptomatischen STI in unserer retrospektiven Datenanalyse unterstützt somit die Implementierung eines allgemeinen STI-Screenings an allen Lokalisationen unabhängig von den klinischen Beschwerden. Abgesehen von den nachstehenden. Einschränkungen gewähren die epidemiologische Daten dieser Analyse über extragenitale sexuell übertragbare Infektionen wertvolle Einblicke in diese noch unzureichend erforschte Thematik.

4.3 Einschränkungen der Datenanalyse

Unsere Datenanalyse weist einige Einschränkungen auf. Neben dem retrospektiven Studiendesign handelt es sich um eine Single-Center-Studie, da ausschließlich Daten von Patient*innen, die sich an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz vorgestellt hatten, in der Datenanalyse berücksichtigt wurden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich dadurch, dass im Rahmen der Anamnese die sexuelle Orientierung nicht von allen Patient*innen angegeben wurde, wodurch sich der Vergleich mit anderen Studien, erschwert. Eine inhaltliche Einschränkung ergibt sich dadurch, dass die Kondomnutzung oder das Betreiben von „chem-sex“, sowie PrEP und PEP nicht erfragt wurde.

Literaturverzeichnis

1. Díez M, Díaz A. Sexually transmitted infections: Epidemiology and control. Vol. 13, Sexually transmitted infections: Epidemiology and control. 2011.
2. World Health Organization. (2018). Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?ua=1>) (accessed 2021 Apr 5).
3. WHO/Europe | Sexually transmitted infections [Internet]. [cited 2021 Apr 8]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/sexually-transmitted-infections/sexually-transmitted-infections>
4. McGowin CL, Anderson-Smiths C. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Sexually Transmitted Disease in Women. Vol. 7, PLoS Pathogens. PLoS Pathog; 2011.
5. World Health Organization (2019). Sexually transmitted infections (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-evidence-brief/en/>) (accessed 3 March 2021).
6. Rowley J, Hoorn S Vander, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019 Aug 1;97(8).
7. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
10. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer GR, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2018 Jun 1;94(4):255–62.
11. Steen R. Eradicating chancroid. Vol. 79, Bulletin of the World Health Organization. World Health Organization; 2001. p. 818–26.
12. González-Beiras C, Marks M, Chen CY, Roberts S, Mitjà O. Epidemiology of Haemophilus ducreyi infections. Emerg Infect Dis. 2016 Jan 1;22(1):1–8.
13. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, DSTDP. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. 2018.

14. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: A review of epidemiologic, clinical and treatment issues. Vol. 15, *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2015.
15. WHO | Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. WHO. 2014;
16. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill, 2008.
17. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Dec 1;138(7 PART 2):880–92.
18. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, Mackay HT, Louis S. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol*. 1997 Mar 1;24(1):23–41.
19. WHO | Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019. WHO [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 12]; Available from: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/progress-report-2019/en/>
20. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. Vol. 2, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2004. p. 33–42.
21. WHO | Sexually transmitted infections: implementing the Global STI Strategy. WHO [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 9]; Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/implementing-stis-strategy/en/>
22. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May 1;15(5):565–80.
23. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301–14.
24. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5).
25. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, Almonte A, Cu-Uvin S, Lonks JR, et al. Extragenital Infections Caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: A Review of the Literature. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016.
26. Rawre J, Agrawal S, Dhawan B. Sexually transmitted infections: Need for extragenital screening. *Indian J Med Microbiol*. 2018 Jan 1;36(1):1–7.

27. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2021;70(4):1–187.
28. Chow EPF, Camilleri S, Ward C, Huffam S, Chen MY, Bradshaw CS, et al. Duration of gonorrhoea and chlamydia infection at the pharynx and rectum among men who have sex with men: a systematic review. *Sex Health*. 2016 Feb 18;13(3):199–204.
29. Peters RPH, Verweij SP, Nijsten N, Ouburg S, Mutsaers J, Jansen CL, et al. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis*. 2011 Jul 26;11.
30. Peters RPH, Nijsten N, Mutsaers J, Jansen CL, Morr  SA, Van Leeuwen AP. Screening of oropharynx and anorectum increases prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in female STD clinic visitors. *Sex Transm Dis*. 2011 Sep;38(9):783–7.
31. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020 Oct 29;956462420949126.
32. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*. 2016 Apr 1;27(5):333–48.
33. Rawre J, Agrawal S, Dhawan B. Sexually transmitted infections: Need for extragenital screening. *Indian J Med Microbiol*. 2018 Jan 1;36(1):1–7.
34. de Vries HJC, Nori A V., Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Pallawela S, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul 1;35(7):1434–43.
35. Popler E, Miller JJ. Pharyngitis. *Sex Transm Infect Adolesc Young Adulthood*. 2020;117–31.
36. Hamlyn E, Taylor C. Sexually transmitted proctitis. *Postgr Med J*. 2006;82:733–6.
37. Sigle GW, Kim R. Sexually Transmitted Proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Jun 27;28(2):70.
38. Davis TW, Goldstone SE. Sexually transmitted infections as a cause of proctitis in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):507–12.
39. Vukmir RB. Adult and pediatric pharyngitis: a review. *J Emerg Med*. 1992;10(5):607–16.
40. Weber R. Pharyngitis. *Prim Care Clin Off Pract*. 2014 Mar 1;41(1):91–8.

41. Kociolek LK, Shulman ST. In the clinic. Pharyngitis. *Ann Intern Med.* 2012 Oct 16;157(5).
42. Safer Oral Sex Practices | Sutter Health [Internet]. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.sutterhealth.org/pamf/health/teens/sexual/safer-oral-sex-practices>
43. Committee Opinion No. 582: addressing health risks of noncoital sexual activity. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1378–82.
44. Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. 2017 Oct;24(10).
45. Nenoff P, Manos A, Ehrhard I, Krüger C, Paasch U, Helmbold P, et al. [Non-viral sexually transmitted infections - Epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy : Part 2: Chlamydia and mycoplasma]. *Hautarzt.* 2017 Jan 1;68(1):50–8.
46. Taylor-Robinson D. The discovery of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect.* 2017 Feb 1;93(1):10.
47. Lansingh VC. Trachoma. *BMJ Clin Evid.* 2016 Feb 9;2016.
48. Moi H, Blee K, Horner PJ. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis.* 2015 Jul 29;15(1).
49. Lamb CA, Lamb EIM, Mansfield JC, Sankar KN. Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. *Frontline Gastroenterol.* 2013 Jan;4(1):32–40.
50. Manavi K, McMillan A, Young H. The prevalence of rectal chlamydial infection amongst men who have sex with men attending the genitourinary medicine clinic in Edinburgh. *Int J STD AIDS.* 2004 Mar;15(3):162–4.
51. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201 Suppl(SUPPL. 2).
52. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(0):1–19.
53. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA.* 2022 Jan 11;327(2):161–72.
54. De Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: New perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Feb 1;32(1):43–50.
55. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Reports.* 2021;70(4):1.
56. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JAR. Gonorrhoea.

- Nat Rev Dis Prim. 2019 Dec 1;5(1).
57. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013 Feb 1;24(2):85–92.
 58. Nenoff P, Manos A, Ehrhard I, Krüger C, Paasch U, Helmbold P, et al. Nichtvirale sexuell übertragene Infektionen – Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik und Therapie: Teil 1: Gonokokken. *Hautarzt*. 2017 Jan 1;68(1):43–9.
 59. O’Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Nov 1;62(6):395–406.
 60. Belkacem A, Caumes E, Ouanich J, Jarlier V, Dellion S, Cazenave B, et al. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect*. 2013 Dec;89(8):613–5.
 61. Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD, Sigman A, Cunningham FG. Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):597–602.
 62. Detels R, Green AM, Klausner JD, Katzenstein D, Gaydos C, Handsfield HH, et al. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections in selected populations in five countries. *Sex Transm Dis*. 2011 Jun;38(6):503–9.
 63. Ballini A, Cantore S, Fatone L, Montenegro V, de Vito D, Pettini F, et al. Transmission of Nonviral Sexually Transmitted Infections and Oral Sex. *J Sex Med*. 2012 Feb 1;9(2):372–84.
 64. Bruce AJ, Rogers RS. Oral manifestations of sexually transmitted diseases. *Clin Dermatol*. 2004 Nov 1;22(6):520–7.
 65. Hoentjen F, Rubin DT. Infectious proctitis: when to suspect it is not inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb;57(2):269–73.
 66. Walensky RP, Jernigan DB, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottardy AJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. 2021;
 67. Sary A. THERAPIELEITLINIEN GONORRHOE 2021.
 68. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2022 Feb 19;
 69. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium. *Res Microbiol*. 2017 Nov 1;168(9–10):875–81.
 70. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. 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 Dermatology Venereol*. 2018 Nov 1;32(11):1845–51.
71. Edlund M, Blaxhult A, Bratt G. The spread of *Mycoplasma genitalium* among men who have sex with men. *Int J STD AIDS*. 2012 Jun 1;23(6):455–6.
 72. Bradshaw CS, Fairley CK, Lister NA, Chen SJ, Garland SM, Tabrizi SN. *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men at male-only saunas. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct;85(6):432–5.
 73. Latimer RL, Vodstrcil L, De Petra V, Fairley CK, Read TRH, Williamson D, et al. Extragenital *Mycoplasma genitalium* infections among men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2020 Feb 1;96(1):10–8.
 74. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, Field N, Tanton C, Soldan K, et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol*. 2015 Dec 1;44(6):1982–94.
 75. Anagnrius C, Loré B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect*. 2005 Dec;81(6):458–62.
 76. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*. 2005 Feb;81(1):73–8.
 77. Bjartling C, Osseer S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):476.e1-476.e8.
 78. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):418–26.
 79. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect*. 2004 Aug;80(4):289–93.
 80. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol*. 2012 Mar;19(3):234–8.
 81. Eickhoff JH, Frimodt-Møller N, Walter S, Frimodt-Møller C. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. *BJU Int*. 1999;84(7):827–34.
 82. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S, Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in

- the joints of two patients with arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 Dec;13(12):1066–9.
83. Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS, Fairley CK, Hocking JS, Garland SM, et al. The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Mar 1;22(3):260–5.
 84. Ong JJ, Aung E, Read TRH, Fairley CK, Garland SM, Murray G, et al. Clinical Characteristics of Anorectal *Mycoplasma genitalium* Infection and Microbial Cure in Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2018 Aug 1;45(8):522–6.
 85. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 1;20(11):1302–14.
 86. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit J, Corey L, et al. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. 381–437 p.
 87. Gross G, Tyring SK. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 228–242 p.
 88. Gnann JW, Whitley RJ. CLINICAL PRACTICE. Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):666–74.
 89. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct 1;85(6):416–9.
 90. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis*. 2003 Oct 1;30(10):797–800.
 91. Mitchell BM, Bloom DC, Cohrs RJ, Gilden DH, Kennedy PGE. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J NeuroVirology* 2003 92. 2003;9(2):194–204.
 92. Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital Herpes. <http://dx-doi-org-10013b5br03db.han.medunigraz.at/101056/NEJMcp023065>. 2009 Oct 8;350(19):1970–7.
 93. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec 1;28(14):1366–79.
 94. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*. 1983;98(6):958–72.

95. Bernstein DI, Bellamy AR, Hookiii EW, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, Clinical Presentation, and Antibody Response to Primary Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Young Women. 2012;
96. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):541–55.
97. Embil JA, Manuel FR, Mcfarlane ES. Concurrent oral and genital infection with an identical strain of herpes simplex virus type 1. Restriction endonuclease analysis. *Sex Transm Dis*. 1981;8(2):70–2.
98. Evans AS, Dick EC. ACUTE PHARYNGITIS AND TONSILLITIS IN UNIVERSITY OF WISCONSIN STUDENTS. *JAMA*. 1964 Nov 23;190(8):699–708.
99. Qsuinn TC, Corey L, Chaffee RG, Schuffler MD, Brancato FR an. P, Holmes KK. The etiology of anorectal infections in homosexual men. *Am J Med*. 1981;71(3):395–406.
100. Samarasinghe PL, Oates JK, MacLennan IPB. Herpetic proctitis and sacral radiomyelopathy--a hazard for homosexual men. *Br Med J*. 1979 Aug 11;2(6186):365–6.
101. Pillay A. Treponema. *Mol Typing Bact Infect*. 1996 Jan 1;311–26.
102. Nenoff P, Manos A, Ehrhard I, Krüger C, Paasch U, Helmbold P, et al. Nonviral sexually transmitted infections—epidemiology, clinical manifestations, diagnostic workup, therapy: Part 3: Treponemes, Gardnerella and trichomonads. *Hautarzt*. 2017;68(2):136–48.
103. Radolf JD, Lukehart SA. Pathogenic Treponema: molecular and cellular biology. 1. ed. Wymondham: Caister Academic Press Limited; 2006.
104. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G, et al. Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012.
105. Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect*. 2000;76(2):73–9.
106. Dorfman DH, Glaser JH. Congenital Syphilis Presenting in Infants after the Newborn Period. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199011083231902>. 2010 Jan 14;323(19):1299–302.
107. Chambers RW, Foley HT, Schmidt PJ. Transmission of Syphilis by Fresh Blood Components. *Transfusion*. 1969 Jan 2;9(1):32–4.
108. Owusu-Ofori AK, Parry CM, Bates I. Transfusion-transmitted syphilis in teaching hospital, Ghana. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):2080–2.
109. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010 Oct 1;50(10):2080–99.

110. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(4):705–22.
111. Ficarra G, Carlos R. Syphilis: The renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol.* 2009 Sep 22;3(3):195–206.
112. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):845–54.
113. Ropper AH. Neurosyphilis. Longo DL, editor. <https://doi.org/101056/NEJMra1906228>. 2019 Oct 2;381(14):1358–63.
114. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). WHO Guidel Treat *Treponema pallidum*. 2016;
115. STD Facts - Syphilis (Detailed) [Internet]. [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis-detailed.htm>
116. Towns JM, Leslie DE, Denham I, Azzato F, Fairley CK, Chen M. Painful and multiple anogenital lesions are common in men with *Treponema pallidum* PCR-positive primary syphilis without herpes simplex virus coinfection: a cross-sectional clinic-based study. *Sex Transm Infect.* 2016 Mar 1;92(2):110–5.
117. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jan;18(1):205–16.
118. Stepanova A, Marsch WC. [Plaques opalines: a rare form of secondary syphilis of the oral mucous membrane]. *Hautarzt.* 2006;57(6):514–7.
119. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005 Dec 1;81(6):448–52.
120. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal.* 2019 Jun 1;33(5):e22890.
121. Pillay A. Centers for Disease Control and Prevention Syphilis Summit-Diagnostics and Laboratory Issues. *Sex Transm Dis.* 2018 Sep 1;45(9S Suppl 1):S13–6.
122. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS.* 2006 Nov 25;17(11):768–71.
123. Gall H. [Modern syphilis serology. Immunology, tests and their validity]. *Fortschr Med.* 1982 Nov 1;100(42):1944–52.
124. Dang Q, Feng J, Lu X, Zhang X, Xu H, Liu C, et al. Evaluation of specific antibodies for early diagnosis and management of syphilis. *Int J Dermatol.* 2006 Oct 1;45(10):1169–71.
125. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA.* 2014 Nov 12;312(18):1905–17.
126. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021

- Mar 1;35(3):574–88.
127. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BSN. The Jarisch-Herxheimer reaction: Revisited. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(4):231–7.
 128. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587–613.
 129. Foschi C, Zagarrigo M, Belletti M, Marangoni A, Re MC, Gaspari V. Genital and extra-genital *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in young women attending a Sexually Transmitted Infections (STI) clinic. *New Microbiol.* 2020 Jul 1;43(3):115–20.
 130. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe AK, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: High prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–14.
 131. Dewart CM, Bernstein KT, Degroote NP, Romaguera R, Turner AN. Prevalence of Rectal Chlamydial and Gonococcal Infections: A Systematic Review. *Sex Transm Dis.* 2018 May 1;45(5):287–93.
 132. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, Almonte A, Cu-Uvin S, Lonks JR, et al. Extragenital Infections Caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: A Review of the Literature. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016.
 133. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Lamparella VJ. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(4):280–4.
 134. Yang CJ, Chang SY, Wu BR, Yang SP, Liu WC, Wu PY, et al. Unexpectedly high prevalence of *Treponema pallidum* infection in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected patients with early syphilis who had engaged in unprotected sex practices. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Aug 1;21(8):787.e1-787.e7.
 135. Towns JM, Leslie DE, Denham I, Wigan R, Azzato F, Williamson DA, et al. *Treponema pallidum* detection in lesion and non-lesion sites in men who have sex with men with early syphilis: a prospective, cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Sep 1;21(9):1324–31.
 136. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e143.