

KLAUS JANSEN UND GYDE STEFFEN, BERLIN

STI in Zeiten von PrEP

Aktuelle Daten aus der MSM-Screening-Study

Ein Drittel der Studienteilnehmer hatte eine STI, wobei PrEP-Anwender am häufigsten betroffen waren. Eine konsequente Testung als Kassenleistung und sinnvolle Behandlung ist notwendig, um die Ausbreitung von STI einzudämmen.

Im Jahr 2016 wurde in Deutschland die Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) gegen HIV zugelassen. In der Zulassung wird dabei auch der regelmäßige Gebrauch von Kondomen empfohlen. Dennoch muss man davon ausgehen, dass ein Grund zur Anwendung der PrEP der Verzicht auf Kondome ist. Ob der häufigere Kondomverzicht und risikoreicheres Sexualverhalten bei PrEP zu einem Anstieg anderer STI wie Chlamydien, Gonokokken, Syphilis u.a. führt, wird seit der Einführung der PrEP diskutiert. Als Argument gegen einen Anstieg von STI bei PrEP-Anwendern wird die empfohlene regelmäßige und recht engmaschige Testung auf das Vorliegen zumindest einiger STI angeführt, was zu einer raschen Diagnose

und Behandlung von STI und damit mittel- und langfristig zu einer Verminderung der STI-Prävalenz führen können. Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien sehen augenblicklich eine Untersuchung auf Syphilis alle 3 Monate, auf Chlamydien und Gonokokken an drei Lokalisationen alle 3-6 Monate vor.¹ Die Kosten hierfür werden von den Krankenkassen aber nicht übernommen, soweit keine Symptome oder ein konkreter Verdacht auf eine STI vorliegen, und stellen Behandlerinnen und Behandler damit vor große Herausforderungen in Bezug auf deren Budget.

ZIEL: VERSORGUNG GESTALTEN

Um für die Ausgestaltung von Angeboten in der STI-Versorgung von MSM eine gute Evidenzlage zu schaffen, führte das RKI im Jahr 2018 die MSM-Screening-Study durch, um die aktuelle Prävalenz von *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Trichomonas vaginalis* bei MSM in Deutschland sowie damit zusammenhängende Risikofaktoren zu bestimmen und damit geeignete Interventionen planen zu können. Hierbei standen die PrEP und die systematische getrennte Analyse der verschiedenen STI-relevanten Lokalisationen (Genital, Pharynx, Rektum) besonders im Fokus.

METHODISCHES VORGEHEN

Die MSM-Screening-Study ist eine deutschlandweite, multizentrische Querschnittsstudie, die in Zusammenarbeit mit 13 infektiologischen Schwerpunkt-

praxen mit MSM-freundlichem Angebot durchgeführt wurde (Abb. 1). Eingeschlossen wurden HIV-positive und HIV-negative Männer, die sich als MSM definierten, mindestens 18 Jahre alt waren, deren HIV-Status bekannt war und die in den zurückliegenden zwei Wochen keine Antibiose erhalten hatten. Die Zentren wurden gebeten, jeden in der Sprechstunde vorstellig werdenden MSM unabhängig von dessen Risikoprofil um eine Studienteilnahme zu bitten. HIV-positive MSM wurden überrekrutiert, um eine ausreichende statistische Power zur Berechnung der STI-Prävalenz getrennt für HIV-positive wie HIV-negative MSM zu gewährleisten.

4FACH-TEST

Die beteiligten Zentren führten ein Screening auf *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Trichomonas vaginalis* durch. Die Auswahl der vier Erreger erfolgte vor dem Hintergrund von deren vermuteter epidemiologischer Relevanz sowie einer möglichst gut in den Zentren umzusetzenden Logistik auf Basis von selbstentnommenen Abstrichen (Pharynx und Rektum) und Urin.* Für die Studie wurden eigens Laien-gerechte, Bild-basierte Selbstentnahme-Anleitungen entwickelt. Die Studienteilnehmer entnahmen sich Abstriche aus Pharynx und Rektum und gaben Urin ab, die Proben wurden nicht gepoolt. Zur Diagnostik wurden PCR-basierte APTIMA® STI-Assays verwendet. Die Diagnostik wurde im Konsiliarlabor

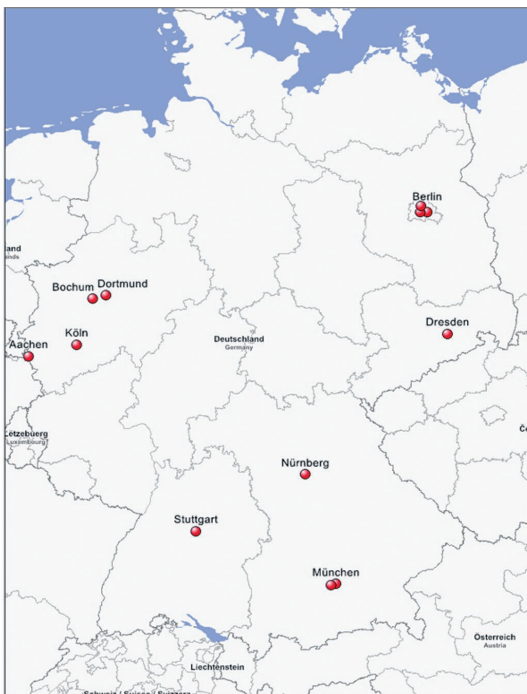


Abb. 1 Studienzentren der MSM-Screening-Study

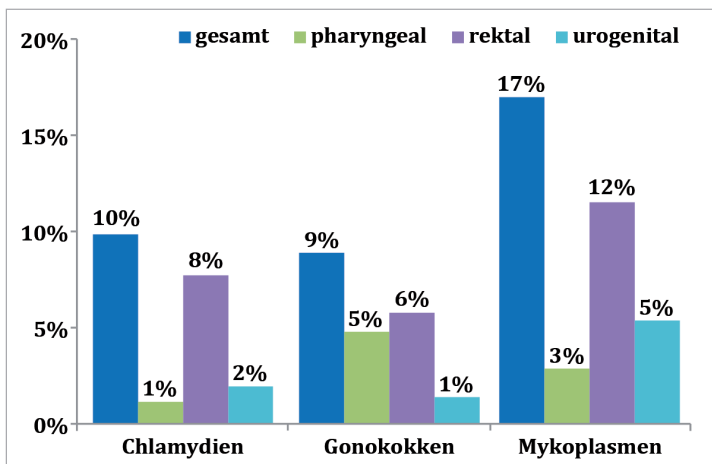


Abb. 2 STI-Prävalenz, nach Erreger und Lokalisation

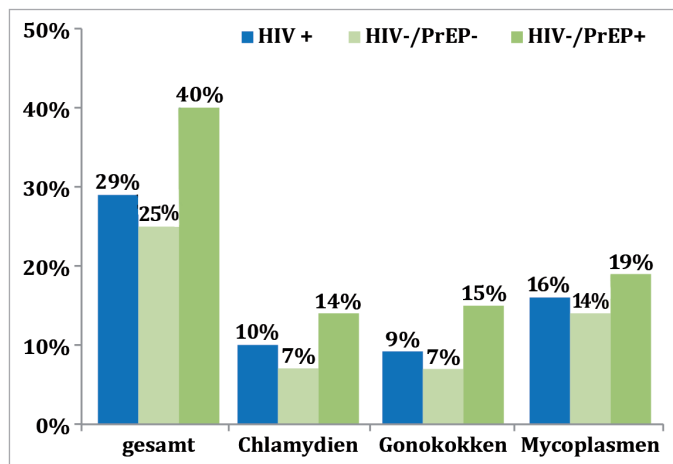


Abb. 3 STI-Prävalenz, nach HIV/PrEP-Status und Erreger

für Syphilis, Labor Krone, Bad Salzuflen, durchgeführt. Anhand eines Fragebogens wurden Informationen zu Soziodemographie, zu einer evtl. HIV-Infektion, zu klinischen Symptomen, zu sexuellem Verhalten der letzten sechs Monate, zu Substanzgebrauch und zum PrEP-Gebrauch erhoben. Für die Analyse bildeten wir drei Personengruppen auf Grundlage des HIV-Status und des PrEP-Gebrauchs der Studienteilnehmer (HIV-positive MSM, HIV-negative MSM mit PrEP-Gebrauch und HIV-negative MSM ohne PrEP-Gebrauch). Zur Analyse von Risikofaktoren für den Erwerb mindestens einer der gemessenen STI berechneten wir multivariate logistische Regressionsmodelle (mit Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI)).

STUDIENPOPULATION

Zwischen dem 20.2.2018 und dem 2.7.2018 wurden 2.303 MSM eingeschlossen. Hiervon waren 50,5% HIV-positiv, das mediane Alter lag bei 39 Jahren (Spanne: 18-71). Die mediane Anzahl von Sexpartnern in den letzten sechs Monaten betrug fünf (Spanne 0-820). 71,7% der Studienteilnehmer berichteten von kondomlosen Analverkehr (aktiv und/oder passiv) in den letzten sechs Monaten, 43,0% gaben an, vor und/oder während des letzten Sexkontakts sogenannte

Partydrogen (Crystal, Speed, Kokain, Ecstasy, Badesalze/Spice, GBL/GHB) genutzt zu haben. 27,6% der HIV-negativen MSM nutzten eine HIV-PrEP.

78,9% der Studienteilnehmer gaben an, bereits früher eine STI gehabt zu haben, 32,1% der in der Studie STI-positiv getesteten Teilnehmer berichteten von STI-spezifischen Symptomen im Vorfeld der in der Studie diagnostizierten STI.

EIN DRITTEL MIT STI

Mindestens eine der gemessenen STI wurde bei 30,1% der Studienpopulation diagnostiziert. Mycoplasmen wurden bei 17,0% aller Teilnehmer gefunden, gefolgt von Chlamydien mit 9,9% und Gonokokken mit 8,9% (Abb. 2). Trichomonaden wurden insgesamt nur bei 2 Teilnehmern diagnostiziert. Infektionen mit Chlamydien, Gonokokken und Mycoplasmen wurden am häufigsten rektal diagnostiziert, bei Chlamydien und Mycoplasmen gefolgt von urogenitalen Infektionen, bei Gonokokken gab es auch einen höheren Anteil pharyngealer Infektionen (Abb. 2). Bei 16,7% der STI-positiv getesteten Studienteilnehmer wurde eine Koinfektion mit mehreren Erregern diagnostiziert. Im Einzelnen waren dies 4,6% mit einer Koinfektion mit Chlamydien und Gonokokken, 6,1% mit Chlamydien und Mycoplasmen, 4,0% mit Gonokokken und

Mykoplasmen und weitere 2,0% mit allen drei Erregern.

Bei 11,1% der STI-positiv getesteten Studienteilnehmer wurde ausschließlich pharyngeal eine STI diagnostiziert, bei 13,7% ausschließlich urogenital, bei 50,7% ausschließlich rektal sowie bei 24,5% an mehreren Lokalisationen.

Bei insgesamt 32,1% aller Diagnosen berichteten die positiv getesteten Teilnehmer von STI-bezogenen Symptomen, 33,5% bei pharyngealer Lokalisation, 31,8% bei einer rektalen Lokalisation und 44,6% bei einer urogenitalen Lokalisation der STI.

Die Gesamt-STI-Prävalenz unterschied sich so gut wie nicht zwischen HIV-negativen und HIV-positiven MSM (30,7% vs. 29,4%). Dies galt auch bei einzelner Betrachtung von Chlamydien (10,1% vs. 9,6%) und Gonokokken (8,6% vs. 9,2%), bei Mycoplasmen wiesen HIV-negative MSM eine etwas erhöhte Prävalenz auf (18,4% vs. 15,5%).

Stratifizierte man die HIV-negativen MSM nach PrEP-Gebrauch, traten deutliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen zutage. Die HIV-negativen MSM mit PrEP-Gebrauch wiesen nun mit 40,2% die mit Abstand höchste Gesamt-STI-Prävalenz auf, gefolgt von HIV-positiven MSM mit 29,4% und HIV-negativen MSM ohne PrEP-Gebrauch mit 25,0% (Abb. 3). Diese Ver-

teilung ergab sich auch bei Analyse der einzelnen STI (Abb. 3) sowie der verschiedenen Lokalisationen (Abb. 4).

BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE

Im Rahmen der MSM-Screening-Study wurden insgesamt hohe STI-Prävalenzen bei MSM gefunden. Mit ca. zwei Dritteln war ein hoher Anteil der STI-positiven MSM symptomlos. Für die Studie wurden infektiologische Zentren mit MSM-freundlichen Angebot ausgewählt, die für MSM in diesen Städten oftmals auch eine Art Hausarzt-Funktion übernehmen. MSM suchen diese Praxen daher nicht nur wegen HIV/STI-bezogener Anliegen auf. Durch die Rekrutierung möglichst aller MSM, die im Studienzeitraum die Praxen aufsuchten, wurde versucht, nicht nur MSM mit einem hohen Risikoprofil für STI in die Studie einzuschließen und damit durch die MSM-Screening-Study ein möglichst breites epidemiologisches Bild für MSM in Deutschland abzubilden. Die Praxen berichteten nach Durchführung der Studien, nicht verstärkt MSM mit einem erhöhten STI-Risiko eingeschlossen zu haben, um für diese eine kostenlose Diagnostik im Rahmen der Studie abdecken zu können. Auch wenn solche Rekrutierungseffekte hin zu Personen mit einem erhöhten Risikopro-

fil nicht gänzlich ausgeschlossen werden können, zeigte die MSM-Screening-Study für MSM in deutschen Großstädten generell hohe STI-Prävalenzen, insbesondere für Mycoplasmen.

MEHR STI BEI PrEP

Die STI-Prävalenzen unterschieden sich anders als in früheren Studien nicht zwischen HIV-positiven und HIV-negativen MSM, relevant war hier vielmehr die Kombination des HIV-Status mit dem PrEP-Gebrauch. HIV-negative MSM mit PrEP-Gebrauch wiesen die mit Abstand höchsten STI-Prävalenzen für alle gemessenen STI auf. Die Studie zeigte, dass die höheren Prävalenzen in dieser Gruppe gegenüber HIV-positiven MSM zumindest zum Teil durch Unterschiede in STI-relevantem sexuellen Risikoverhalten begründet waren. Von HIV-negativen MSM mit PrEP-Gebrauch wurden am häufigsten verschiedene Sexualpraktiken berichtet, die in der multivariaten Analyse unabhängig voneinander mit einem erhöhten STI-Risiko einhergehen.

Die Studie zeigt, dass PrEP-Gebrauch eine sehr wichtige Indikation für eine angemessene STI-Testung darstellt. Anders als in den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien, die augenblicklich nur

eine regelmäßige Testung von Chlamydien, Gonokokken und Syphilis vorsehen, ergibt sich aus der hohen gemessenen Prävalenz von *Mycoplasma genitalium* ebenfalls der Bedarf nach einer regelmäßigen Testung auf diesen Erreger, dessen Krankheitspotential mittlerweile gut belegt ist.²⁻⁴ Dabei ist die Kostentragung der STI-Testung durch die Krankenkassen ein überaus wichtiger Faktor zur Umsetzung effektiver Screening-Maßnahmen. Eine privat durch die PrEP-Gebraucher zu bezahlende STI-Testung stellt in der Realität sicher keine aus Public Health-Sicht befriedigende Test-Abdeckung sicher.

STI-TEST ALS KASSENLEISTUNG

Hier wird eine geeignete Umsetzung der STI-Testung auf Grundlage des wohl 2019 in Kraft tretenden „Terminservice- und Versorgungsgesetzes“⁴⁵ eine entscheidende Rolle spielen. Eine adäquate STI-Testung stellt im Rahmen der PrEP die zentrale Grundlage für eine möglichst frühe und damit effektive Diagnose und Behandlung von STI für PrEP-Gebraucher dar und damit ein wichtiges Instrument zur Vermeidung ansteigender STI-Prävalenzen. Die Beratung von PrEP-Usern sollte vor dem Hintergrund der Studienergebnisse dabei insbesondere die Benutzung von Kondomen als wichtige Möglichkeit zur Vermeidung von STI sowie den Gebrauch von Party-Drogen adressieren.

Die in der MSM-Screening-Study gefundenen STI-Prävalenzen zeigen zudem, dass eine Risiko-adaptierte STI-Testung auch wichtig für HIV-negative MSM ohne PrEP-Gebrauch sowie HIV-positive MSM ist. Eine zentrale Grundlage für eine Testung ist dabei eine ausführliche Sexual-Anamnese, mit deren Hilfe Risikofaktoren identifiziert und die Notwendigkeit und Häufigkeit einer STI-Testung individuell festgelegt werden können.

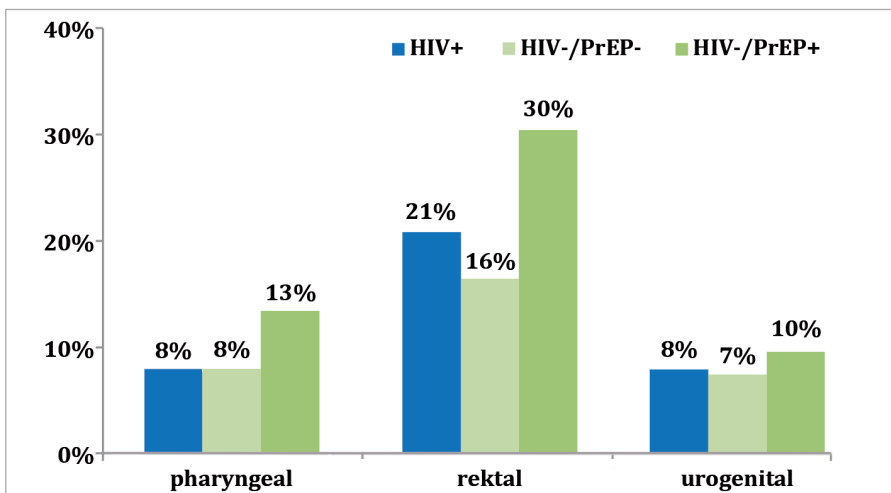
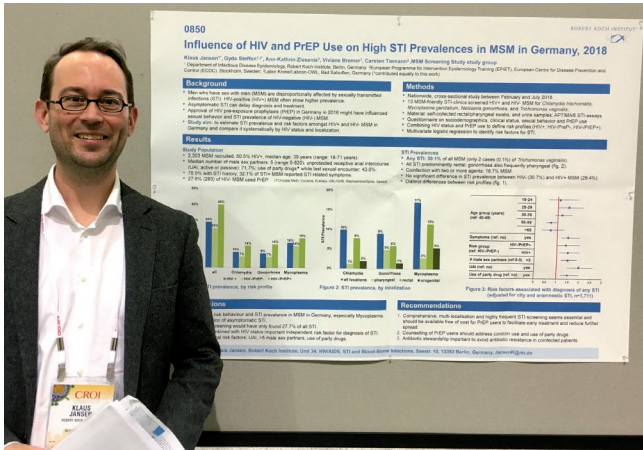


Abb. 4 STI-Prävalenz, nach HIV/PrEP-Status und Lokalisation



Der Autor Klaus Jansen vor seinem Poster auf der CROI

TREATMENT AS PREVENTION

Die Studienergebnisse zeigen ebenfalls, dass eine allein urogenitale STI-Diagnostik den größeren Teil der Infektionen nicht erkennen würde, insbesondere bei Vorliegen asymptomatischer Infektionen. Aktuell findet vor dem Hintergrund von zum Teil recht hohen STI-Prävalenzen und -Inzidenzen vor allem bei PrEP-Nutzern eine Debatte über die Behandlungsbedürftigkeit der gefundenen Infektionen statt. Die Behandlung symptomatischer Infektionen steht dabei außer Frage, es wird allerdings diskutiert, ob der Nutzen oder der Schaden bei Behandlung aller asymptomatischer Infektionen überwiegen, besonders wenn diese pharyngeal lokalisiert sind. Ein Argument für eine Behandlung aller gefundenen asymptomatischen Infektionen ist die Vermeidung von Folgeschäden für den einzelnen Patienten. Zudem könnten damit vorhandener Erreger-Reservoir effektiver beseitigt werden, wodurch die kumulative Erregerlast in der Zielgruppe und damit die Infektionswahrscheinlichkeit insgesamt gesenkt würde. Auch die Vermeidung der Entstehung von Antibiotika-Resistenzen durch eine möglichst umfassende Therapie wird als Argument genannt, insbesondere für Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* und *Mycoplasma genitalium*.

Ein Argument gegen eine Therapie aller asymptomatischen Infektion und insbesondere von pharyngealen Infektionen ist, dass diese häufiger selbstlimitierend sind. Der bei rezidivierender Therapie erhöhte Antibiotika-Verbrauch mit den damit verbundenen Nebenwirkungen auf individueller Ebene wird kritisch gesehen, evtl. auch in Hinblick auf eine Veränderung des Mikrobioms. Weiterhin wird diskutiert, ob bei nicht adäquater, häufiger Antibiotika-Therapie (z.B. zu geringe Dosen, zu geringe Compliance etc.) Resistenzen nicht gerade erst generiert werden.

RISIKO FÜR RESISTENZ?

Zu vielen dieser Argumente liegt uns noch keine ausreichende Datengrundlage vor, um diese endgültig zu bewerten. Sicherlich bestehen hier auch Unterschiede je nach Erreger. So gilt etwa der Pharynx für Gonokokken aufgrund der bei diesen vorhandenen vielfältigen Mechanismen zur Induktion einer Antibiotika-Resistenz als wichtiges Reservoir, in dem es z.B. durch Plasmidtausch mit anderen auch kommensalen bakteriellen Erregern leichter zur Entstehung einer Antibiotika-Resistenz kommen kann als für andere STI. Auch die Auswirkungen von Antibiotika-Gaben zur Behandlung einer diagnostizierten STI (z.B. Azithromycin-Gabe zur Behandlung von Chlamydien) auf eine andere vorliegende, aber nicht diagnostizierte STI (z.B. Mycoplasmen oder Gonokokken), die eine höhere Dosierung des eingesetzten Medikaments nötig machen würde, kann eine Induzierung oder Verstärkung von

Resistenzen bewirken und macht die therapeutische Situation zusätzlich komplex. Ebenso bleibt weiter zu beobachten, wie sich die aktuell bereits problematische Resistenzlage bei *Mycoplasma genitalium* entwickelt und welche Konsequenzen hieraus für die Behandlung zu ziehen sind.

Die Ergebnisse der MSM-Screening-Study zeigen, dass vor Beginn einer Antibiose eine möglichst detaillierte STI-Diagnostik an allen Lokalisationen durchgeführt werden sollte, um Fehlbehandlungen von Koinfektionen mit einem anderen Erreger zu vermeiden.

Für die Autoren:

Dr. Klaus Jansen, Gyde Steffen
Robert Koch-Institut
Fachgebiet für HIV, Hepatitis und andere
sexuell oder durch Blut übertragbare Erreger
Seestraße 10 · 13353 Berlin
E-Mail: JansenK@rki.de

Publikation: Jansen K, Steffen G, Ziesenis AK, Bremer V, Tiemann C. Influence of HIV and PrEP use on High STI Prevalences in MSM in Germany, 2018. CROI 2019

* Da *Trichomonas vaginalis* zeitgleich aus dem gleichen Probenmaterial auf der gleichen Plattform mitbestimmt werden konnte, wurde dieser Erreger in die Analysen mit aufgenommen, obwohl nur eine geringe Prävalenz bei MSM angenommen wurde. Auf die Abnahme von Blut wurde aus logistischen Gründen verzichtet, daher konnte der serologische Status zu Syphilis, Hepatitis B und C nicht bestimmt werden.

¹ Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe. 2018.

² Bradshaw, C.S., et al., Syndromic management of STIs and the threat of untreatable *Mycoplasma genitalium*. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18(3): p. 251-252.

³ Bradshaw, C.S., J.S. Jensen, and K.B. Waites, New Horizons in *Mycoplasma genitalium* Treatment. *J Infect Dis*, 2017. 216(suppl_2): p. S412-S419.

⁴ Jensen, J.S., *Mycoplasma genitalium*: yet another challenging STI. *Lancet Infect Dis*, 2017. 17(8): p. 795-796.

⁵ Bundesministerium für Gesundheit. Schnellere Termine, mehr Sprechstunden, bessere Angebote für gesetzlich Versicherte: Erste Lesung des Terminservice- und Versorgungsgesetzes im Bundestag (13. Dezember 2018). 2018 20.2.2019; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/terminservice-und-versorgungsgesetz.html>.