

AWMF-Leitlinie 059/002

Diagnostik und Therapie der Syphilis

der Deutschen STD-Gesellschaft (DSTDG)

Gliederung

1. Definition

2. Epidemiologie

3. Diagnostik

3.1 Klinische Diagnostik

3.1.1 Frühsyphilis, Primärstadium

3.1.2 Frühsyphilis, Sekundärstadium

3.1.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium

3.1.4 Spätsyphilis, Tertiärstadium

3.2 Histologie der Syphilis

3.3 Labordiagnostik: Direkter Erregernachweis

3.3.1 Dunkelfeldmikroskopische Untersuchung

3.3.2 Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren

3.4 Serologische Tests

3.4.1 Nicht treponemenspezifische Antikörpertests

3.4.2 *Treponema pallidum*-spezifische Antikörpertests

3.5 Serologische Grunddiagnostik

3.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion

3.7 Serologische Befunde bei Zweitinfektion oder Reaktivierung

3.8 Serologie in der Schwangerschaft

3.9 Serologische Diagnostik der konnatalen Syphilis

4. Neurosyphilis

4.1 Klinik

- 4.2 Pathologie
- 4.3 Diagnostik
 - 4.3.1 Serologische Diagnostik

5. Syphilis in der Schwangerschaft

- 5.1 Klinik
- 5.2 Prävention der vertikalen Transmission
- 5.3 Zusammenfassung

6. Syphilis connata

- 6.1 Pathogenese
- 6.2 Klinik
- 6.3 Diagnostik
 - 6.3.1 Serologie
 - 6.3.2 Liquor-Diagnostik
 - 6.3.3 Erregernachweis
 - 6.3.4 Bildgebende Diagnostik
 - 6.3.5 Weitere Laboruntersuchungen
- 6.4 Prophylaxe
- 6.5 Zusammenfassung

7. Syphilis bei HIV-Infektion

- 7.1 Klinik und Verlauf
- 7.2 Diagnostik
- 7.3 Zusammenfassung

8. Therapie der Syphilis

- 8.1 Grundlagen
- 8.2 Therapie der Frühsyphilis
- 8.3 Therapie der Spätsyphilis
- 8.4 Therapie der Neurosyphilis
 - 8.4.1 Theoretische Grundlagen
 - 8.4.2 Praktisches Vorgehen bei syphilitischem ZNS-Befall, Therapieindikation
 - 8.4.3 Therapiekontrolle
 - 8.4.4 Zusammenfassung
- 8.5 Therapie bei Penicillinallergie
- 8.6 Therapie in der Schwangerschaft
- 8.7 Therapie der Syphilis connata
- 8.8 Therapie bei HIV-Infektion
- 8.9 Partnertracing

9. ICD-10 Ziffern

10. Symbole zur wissenschaftlichen "Evidenz" der Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

1. Definition

Die Syphilis ist eine nahezu ausschließlich sexuell übertragene, in mehreren klinischen Stadien verlaufende, chronische Infektion durch die Spirochaete *Treponema pallidum*. Zunächst handelt es sich um eine regionale Erkrankung mit typischer Primärläsion (Papel, Ulkus) an der Eintrittspforte (> 90% genitoanale Schleimhaut) und indolenter regionaler Lymphadenopathie (Primärsyphilis). Nach 9-12 Wochen und Abheilung der Primärläsion folgt das Sekundärstadium mit Bakteriämie, Allgemeinsymptomen und einem sehr breiten und variablen Spektrum von Haut- und Schleimhautsymptomen. Unbehandelt rezidivierend-chronischer Verlauf der Sekundärsyphilis bis zu einem Jahr, dann Übergang in eine mehrjährige, evtl. jahrzehntelange Latenzphase, in der die noch bestehende Krankheitsaktivität ausschließlich serologisch nachzuweisen ist (Syphilis latens). Entwickelt sich in der sich anschließenden Spätphase eine hypererge Reaktion gegen die Erreger, können die durch granulomatöse Reaktionen gekennzeichneten Symptome der Tertiärsyphilis auftreten. Aus therapeutischen Gründen wird im deutschsprachigen Raum die primäre und sekundäre Syphilis bis 1 Jahr post infectionem als Frühsyphilis bezeichnet. Alle späteren Krankheitsphasen oder eine latente Syphilis unbekannter Dauer werden als Spätsyphilis zusammengefaßt. Wegen diagnostischer und/oder therapeutischer Besonderheiten werden die Neurosyphilis sowie die Syphilis bei Neugeborenen (Syphilis connata), Schwangeren und bei erworbener Immundefizienz/HIV-Infektion gesondert besprochen.

2. Epidemiologie

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) unterliegen der direkte und indirekte Nachweis einer *Treponema pallidum*-Infektion einer nichtnamentlichen Meldepflicht nach § 7 Abs. 3 IfSG direkt an das Robert Koch-Institut. Meldepflichtig sind die Leiter der Einrichtungen, in denen die Diagnostik durchgeführt wurde. Um alle benötigten Informationen für die Meldung zu erhalten, ist der Arzt, der das Untersuchungsmaterial eingeschickt hat, verpflichtet, den Meldepflichtigen (Laborleiter) zu unterstützen. Um belastbare Angaben über die epidemiologische Entwicklung in Deutschland machen zu können, die eine wesentliche Voraussetzung für wirksame Präventionsmaßnahmen bilden, ist es wichtig, dass alle Ärzte bei der Erfüllung dieser Meldepflicht mitwirken. Alle ab 2001 beim RKI eingegangenen Meldungen werden systematisch auf Doppelmeldungen und auf die Einhaltung der Kriterien der Falldefinition geprüft.

Falldefinition für die nichtnamentliche Erfassung von labordiagnostisch gesicherten *Treponema pallidum*-Infektionen nach § 7 Abs. 3 IfSG

Klinisches Bild: Vereinbar mit Syphilis.

Hinweis: Jeder erstmalige Nachweis einer behandlungsbedürftigen Infektion mit *Treponema pallidum* ist unabhängig vom klinischen Erkrankungsstadium meldepflichtig!

Labordiagnostischer Nachweis: Ein positiver Befund mit mindestens einer der nachfolgend aufgeführten Methoden

- Mikroskopischer direkter Erregernachweis durch Dunkelfeldtechnik oder Fluoreszenzmikroskopie (DFA-TP) aus dem Reizsekret
- *Treponema pallidum*-AK-Nachweis im Screeningtest (TPHA, TPPA oder EIA), ggf. gesichert durch Bestätigungstest (FTA-abs, EIA oder Immunoblot)

und - einem VDRL Titer >1:4 (KBR>1:8)

oder - Tp-IgM-Nachweis durch IgM-ELISA, IgM-Immunoblot oder 19S-IgM-FTA-abs *

* Bei Vorliegen der ärztlichen Angabe eines **typischen klinischen Bildes einer kontagiösen Frühsyphilis** (z.B. Primäraffekt, Syphilis-typisches Exanthem) kann auch ein inkomplettes Antikörpermuster ausreichen.

Seit dem Inkrafttreten des IfSG Anfang 2001 bis Ende Dezember 2007 wurden insgesamt 20.032 Fälle gemeldet, die die Referenzfalldefinition erfüllen. Parallel zur Einführung des neuen Meldesystems für Syphilis mit In-Kraft-Treten des IfSG im Jahr 2001 wurde ein deutlicher Anstieg der gemeldeten Syphilisinfektionen in Deutschland beobachtet. Die ausschließliche Zunahme der gemeldeten Fälle bei Männern bei gleichbleibender Zahl der Meldungen bei Frauen sowie die anhaltende Zunahme der Syphilis-Meldungen bis 2004 (3.356) belegt, dass der Anstieg der Meldungen nach Umstellung auf das neue Meldeverfahren nicht nur auf einen höheren Erfassungsgrad der Syphilis-Fälle zurückzuführen ist, sondern eine tatsächliche Zunahme von Syphilis-Infektionen insbesondere in einigen Ballungsräumen widerspiegelt (Hamouda & Marcus 2005). Vergleichbare Zunahmen der Syphilisinzidenz im selben Zeitraum werden auch aus den meisten anderen EU-Ländern und Nordamerika, insbesondere aus Kalifornien berichtet (Kingston & Higgins 2004a). Seit 2005 stabilisieren sich die Meldezahlen bundesweit auf einem Niveau zwischen 3.100 und 3.300 pro Jahr. Im Jahr 2007 wurden dem RKI 3.258 Syphilis-Fälle gemeldet, die die Referenzdefinition erfüllten. Damit war die Zahl der gemeldeten Fälle etwas höher als im Vorjahr (RKI 2008a).

Regional zeigen sich in den letzten Jahren uneinheitliche Trends: in einigen Bundesländern oder Regionen stieg die Zahl der gemeldeten Fälle weiter oder wieder an und in anderen Bundesländern waren zum Teil deutliche Rückgänge der gemeldeten Fallzahlen zu verzeichnen. Bundesweit lag die Syphilis-Inzidenz bei 4,0 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die höchsten Inzidenzen wurden in den Stadtstaaten Berlin (13,2) und Hamburg (8,4) registriert. In den beiden relativ dicht bevölkerten Flächenländern Nordrhein-Westfalen (5,0) und Hessen (4,5) sowie in Sachsen (4,0) wurden höhere Inzidenzen beobachtet als im Bundesdurchschnitt. Die vergleichsweise hohen Inzidenzen in Nordrhein-Westfalen und Hessen sind wesentlich durch die hohen Fallzahlen in den Städten Köln und Düsseldorf sowie in Frankfurt/Main bedingt.

Für 2.401 Fälle (74%) der 2007 gemeldeten Fälle lagen Angaben zum Infektionsland vor; bei 93% dieser Fälle wurde Deutschland angegeben. Die am häufigsten genannte ausländische Infektionsregion war Europa, wobei westeuropäische Länder häufiger von Personen mit homosexuellem Infektionsrisiko, zentral- und osteuropäische sowie

Balkanländer häufiger von Personen mit heterosexuellem Risiko genannt wurden. Beide Regionen nahmen aber gegenüber dem Vorjahr an Bedeutung etwas ab, während Südostasien sowie Nord- und Lateinamerika als Infektionsregionen an Bedeutung leicht zunahmen.

Der Anteil der Fälle bei Frauen sank auf Grund der deutlich steigenden Infektionszahlen bei Männern von 16% im Jahr 2001 auf 8% im Jahr 2007. Entsprechend lag die Syphilis-Inzidenz bei Männern mit 7,4 Fällen/100.000 Einwohner knapp 12-mal höher als bei Frauen mit 0,6. Der Gipfel der Inzidenz wurde bei Männern in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen (17,4) erreicht, aber auch die Altersgruppen der 25- bis 29-Jährigen (14,4) und der 40- bis 49-Jährigen (13,8) waren ähnlich stark betroffen. Bei Frauen wurde der Gipfel der Inzidenz in den Altersgruppen der 25- bis 29-Jährigen (2,1) sowie der 20- bis 24-Jährigen (1,9) erreicht, gefolgt von der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen (1,2).

Angaben zum Infektionsrisiko lagen für 72% der Meldungen vor. Bei diesen Meldungen stieg der Anteil der Fälle, die vermutlich über sexuelle Kontakte zwischen Männern übertragen wurden, auf 80% an. Der Anteil der bei Heterosexuellen diagnostizierten Fälle ging von 22% (2006) auf 20% zurück. Unter der Annahme, dass diese Verteilung für alle Fälle zutrifft, werden 4 von 5 aller in Deutschland gemeldeten Syphilis-Fälle über sexuelle Kontakte zwischen Männern übertragen. Hierzu trägt bei, dass das Internet zunehmend als anonyme sexuelle Kontaktquelle genutzt wird (Kingston & Higgins 2004b) und dass unter "safer sex" subsummierte Sexualpraktiken wie Oralverkehr ohne Ejakulation oder oral-anale Kontakte zwar das HIV-Übertragungsrisiko reduzieren, nicht aber die Übertragung von Bakterien wie Treponemen, Gonokokken und Chlamydien (Marcus et al. 2003). Die beobachtete Entwicklung deutet darauf hin, dass sich die Syphilis unter homosexuellen Männern bundesweit auf einem erhöhten endemischen Niveau stabilisiert, wobei es außerhalb der Metropolen (Berlin, Hamburg, München, Köln, Frankfurt/Main) in mittleren Großstädten und ländlichen Regionen zu regionalen Ausbrüchen mit deutlichen Inzidenzsteigerungen kommt.

Da nachgewiesen ist, dass die Zirkumzision beim Mann das Erkrankungsrisiko für HIV-Infektionen vermindert, untersuchten Weiss et al. (2006) anhand eines Literaturreviews, ob dies auch für die Syphilis zutrifft. Sie konnten dazu 26 geeignete Studien finden, die im Mittel ein vermindertes Erkrankungsrisiko von 0,67 (95% CI 0,54-0,83) beschrieben.

Die Zahl der bei Neugeborenen bzw. Kindern diagnostizierten Fälle von konnataler Syphilis lag in den Jahren 2001 bis 2006 zwischen 7 und 4 Fällen pro Jahr. Im Jahr 2007 wurden lediglich noch 3 Fälle einer konnatalen Syphilis berichtet. Durch das gesetzlich vorgeschriebene Screening in der Frühschwangerschaft werden in Deutschland und anderen Industriestaaten auch Schwangere mit einer asymptomatischen Syphilis identifiziert und behandelt, bevor es zu einer vertikalen Transmission von *Treponema pallidum* kommen kann (Carey 2003). Insgesamt spricht die niedrige Zahl konnataler Syphilis-Fälle für die hohe Wirksamkeit des Syphilis-Screenings bei den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen.

Bei 77% der Meldungen lagen aussagekräftige Angaben des Labors oder des behandelnden Arztes zur klinischen Symptomatik bzw. zum Infektionsstadium vor. Bei den Meldungen mit klinischen Angaben handelte es sich bei 35% der Diagnosen um ein Primärstadium, bei 34% um ein Sekundärstadium und bei 29% um eine Infektion im Stadium der Früh- oder Spätlatenz (Vergleichswerte 2006: 35%, 35% und 27%). Ein zunehmendes Problem bei der epidemiologischen Bewertung stellt die Einordnung als Reinfektion oder Reaktivierung dar. In einigen Städten werden 50%

der Neumeldungen als Reinfektion eingestuft. Erkrankungen im Tertiärstadium machen weniger als 5% der Meldungen aus.

In der am stärksten betroffenen Altersgruppe (20-50 Jahre) ist das Risiko für einen Mann, sich bei gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten mit einer Syphilis zu infizieren etwa 200-300 mal höher als bei heterosexuellen Kontakten. Aktuell haben ca. 30-40% der homosexuellen Männer mit Syphilis gleichzeitig eine HIV-Infektion und ca. 30% der HIV-infizierten homosexuellen Männer haben Syphilis-Antikörper (unveröffentlichte Daten aus der KABA/STI – Studie des RKI 2008). Das Risiko, bereits vor Eintritt in das Tertiärstadium eine Neurosyphilis zu entwickeln, wird bei gleichzeitig mit HIV und *T. pallidum* Infizierten mit 1,7 % angegeben (CDC 2007). Ein regelmäßiges halbjähriges Screening (klinische Untersuchung, Syphilisserologie, GO, Chlamydien) auf weitere sexuell übertragene Erkrankungen sollte bei allen HIV-Infizierten durchgeführt werden.

Jeder Syphilispatient sollte gründlich über die möglichen Übertragungswege des Erregers und präventive Maßnahmen informiert werden. Alle in Frage kommenden Sexualpartner des Patienten sollten beraten, untersucht und ggf. behandelt werden. Bei einer primären Syphilis sollten dies die Partner der vergangenen 3 Monate sein, bei sekundärer oder frühlater Syphilis ist ein Zeitraum von bis zu 2 Jahren zu berücksichtigen. Gefährdete wie auch Ärzte sollten auf das mögliche Auftreten verdächtiger Symptome nicht nur an den Genitalien und im Anal-/Rektalbereich, sondern auch an den Lippen, im Mund- und Rachenbereich eingestellt sein (RKI 2003a).

Zusätzlich zu primärpräventiven Maßnahmen kann durch eine Verbesserung und Vereinfachung der Testangebote und durch die möglichst frühe und richtige Diagnosestellung (z.B. durch Szene-nahe und aufsuchende Diagnostikangebote) die Dauer der Kontagiosität von Syphilis-Patienten reduziert werden (RKI 2003b). Vor allem STD-Untersuchungs- und Beratungsstellen in Großstädten verfügen über große Erfahrungen und durch das IfSG gegebene Möglichkeiten, Angehörigen von Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko spezielle Beratungs-, Untersuchungs- und Behandlungsangebote zu machen. Die auf die HIV-Übertragung zugeschnittenen Safer-Sex-Botschaften sind nur bedingt gegenüber der Syphilis wirksam. Weitere Botschaften und Maßnahmen, um die Syphilis-Verbreitung einzudämmen, sind neben dem konsistenten Kondomgebrauch u.a. häufigere Untersuchungen, um Infektionen frühzeitig zu entdecken und schneller behandeln zu können, und ein aggressiveres therapeutisches Management (z.B. wie in der Richtlinie des CDC beschrieben durch vorbeugende Therapie bei Kontaktpersonen, die sich noch innerhalb des diagnostischen Fensters befinden). Schließlich sollte die im §19 IfSG festgeschriebene Verpflichtung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, besonders gefährdeten Gruppen Beratung, Untersuchung und ggf. auch ambulante Behandlung für STIs anzubieten, wenn nötig auch aufsuchend und anonym, flächendeckender als bisher umgesetzt werden (RKI 2008b).

3. Diagnostik

Die Diagnostik der Syphilis besteht aus der klinischen und ggfls. auch der histopathologischen Analyse der vielfältigen Haut- und Schleimhautbefunde unter Berücksichtigung evtl. bestehender allgemeiner und /oder neurologischer Krankheitszeichen (Liquordiagnostik), dem direkten Erregernachweis bei frühen erregerreichen Läsionen und dem Nachweis von Anti-Treponemen-Antikörpern im Serum.

3.1 Klinische Diagnostik

3.1.1 Frühsyphilis, Primärstadium

Die ersten klinischen Erscheinungen entstehen im Durchschnitt nach etwa drei Wochen an der Eintrittsstelle des Erregers, vorwiegend im Genitalbereich. Die Inkubationszeit wird von der Zahl der übertragenen Erreger, dem Immunstatus des Individuums und etwaigen interkurrenten Erkrankungen beeinflusst und kann zwischen 10 Tagen und 3 Monaten variieren.

Das erste Zeichen ist ein dunkelroter Fleck oder ein Knötchen, das rasch in eine Erosion übergeht. Dies ist der so genannte Primäraffekt. Ausdehnung und Tiefe des Defekts nehmen allmählich zu, nach ein bis zwei Wochen zeigt er sein typisches Aussehen: ein scharf begrenztes, flaches Geschwür mit gelblich belegtem Grund und derbem, nicht unterminiertem Randwall. Charakteristisch ist die Schmerzlosigkeit. Später wird die ödematöse Schwellung, die den Primäraffekt umgibt, deutlicher und aufgrund eines massiven zellulären Infiltrates sehr derb (induratives Ödem). Daher stammt die Bezeichnung "harter Schanker". Der Primäraffekt hat nicht immer sein klassisches Aussehen als induriertes und schmerzloses Ulkus. Dieses Merkmal hat nach DiCarlo and Martin (1997) nur eine Sensitivität von 31%. Auch multiple, schmerzhafte Ulzera sind zu sehen.

Der typische Verlauf wird durch Superinfektionen verändert. Die Ulzeration kann größer sein, es können mehrere Primäraffekte nebeneinander entstehen und Ulzerationen aus anderer Ursache (Herpes simplex Virus-Infektion, Ulcus molle) können neben einem Primäraffekt auftreten. Bei Immundefekten, z.B. bei der HIV-Krankheit, hat der Primäraffekt oft einen anderen Charakter. Die Inkubationszeit ist kürzer, die Ulzeration greift rascher um sich und ist ausgeprägter.

An den Primäraffekt schließt sich eine Lymphangitis an; im Verlaufe der folgenden Wochen entwickeln sich regionäre Lymphknotenschwellungen. Auch sie sind schmerzlos, derb, fluktuieren nicht und schmelzen nicht ein. Bei analen Ulzera ist die Lymphknotenschwellung oft nicht zu bemerken, da die paraaortalen Lymphknoten betroffen sind (Lautenschlager 2006). Üblicherweise sitzt der Primäraffekt an den Genitalorganen, beim Mann häufig im Sulcus coronarius, bei der Frau an den kleinen Labien oder auch an der Cervix uteri. Etwa 10% der Primäraffekte sind extragenital lokalisiert, zumeist im Mund, an den Mamillen oder am Anus. Alle Ulzerationen erleichtern die Übertragung des HIV (Schmid 1990). Bei 60 bis 70% der Erkrankten bleibt der Primäraffekt die einzige Krankheitserscheinung der Syphilis (Todd & Krause 2003).

3.1.2 Frühsyphilis, Sekundärstadium

Meist erst nach Abheilung des Primäraffekts, in 15% noch während seines Bestehens, kommt es zur hämatogenen Ausbreitung der Erreger. Selten entsteht der Primäraffekt im Krankheitsverlauf nicht oder es kommt aufgrund einer hämatogenen Infektion sofort zu Erscheinungen des Sekundärstadiums. Dieses Phänomen wurde früher bei Transfusionen von erregerrhaltigem Blut beobachtet, heute kann eine Organtransplantation die Ursache sein (Wolf et al. 2006). Das Intervall zwischen Primäraffekt und sekundären Symptomen wird auch als zweite Inkubationsperiode bezeichnet. Die folgende Beschreibung der Hautsymptome darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß nahezu alle Organsysteme im zweiten Stadium der Syphilis betroffen sind, erkennbar an der Lymphadenopathie und an allgemeinen Krankheitserscheinungen.

Die Hauterscheinungen stellen sich meist als nicht-juckendes Exanthem dar, gerade bei dunkler Hautfarbe kann auch Juckreiz vorhanden sein. Es hat zuerst einen rein makulösen Charakter und ist vor allem an Stamm und Flanken lokalisiert (Roseola

syphilitica),. Nach einigen Tagen werden aus den Flecken Knötchen (papulöses Exanthem). Die Knötchen wandeln sich bei Mitbeteiligung der Epidermis teilweise in Schuppen um (squamöse oder psoriasiforme Exantheme). Die Effloreszenzen haben eine gelblich-bräunlich-rötliche Farbe, auf Glasspateldruck bleibt ein bräunliches Infiltrat. In allen Effloreszenzen sind Erreger vorhanden und evtl. auch nachweisbar, bei Erosionen auch auf der Hautoberfläche.

Die Hauterscheinungen haben keine bevorzugte Lokalisation. Charakteristisch ist der Befall der Handflächen und Fußsohlen. Daneben ist die Mundschleimhaut in Form der Plaques muqueuses (Verdickungen des Epithels und Infiltrate) betroffen und die Tonsillen schwellen entzündlich-ödematös an (Angina specifica). Oft kommt es zu einem mottenfraßähnlichen Haarausfall (Alopecia syphilitica).

Die Beteiligung anderer Organe äußert sich in lang anhaltender Schwellung der tastbaren Lymphknoten der Zervikal- und Axillarregion. Als besonders typisch wird der epitrochleare Lymphknoten herausgestellt, der mit dem "dermatologischen Händedruck" palpirt wird, wobei während des Händeschüttelns die andere Hand den Ellenbogen umfasst. Weitere Krankheitserscheinungen sind Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Blässe, Leberschwellung mit Nachweis entsprechender Laborwerte und Anämie. Klinische Zeichen von Seiten des Nervensystems fehlen meist bis auf Kopfschmerzen, die Untersuchung des Liquors ergibt aber Hinweise auf eine entzündliche Reaktion im ZNS im Sinne einer Meningitis.

3.1.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium

Bestehen die Krankheitszeichen der Syphilis bereits länger als ein Jahr, spricht man aus therapeutischen Gründen (längere Behandlungsdauer erforderlich) von Spätsyphilis. Wenn die Erscheinungen des zweiten Stadiums zurückgehen und bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten erneut aufflammen (Rezidivexantheme), zeichnen sie sich durch größere Infiltrate von geringerer Anzahl aus. Typisch sind hierbei die perianal und perigenital gelegenen Papeln (Condyloma lata). Im Rezidivstadium werden auch die Erscheinungen des Nervensystems klinisch als Meningoencephalitis syphilitica manifest.

3.1.4 Spätsyphilis, Tertiärstadium

Der Abstand von der Erstinfektion kann zwischen 12 Monaten und 10 Jahren betragen. Der Unterschied zum Sekundärstadium ist nicht scharf. Er wird am deutlichsten bei histologischer Untersuchung sichtbar: während im frühen zweiten Stadium plasmazelluläre Infiltrate das Bild beherrschen, kommt es im dritten Stadium zu typischen spezifischen Granulomen mit Lymphozytenwällen, Epitheloidzellsäumen und zentraler Nekrose.

Die Hauterscheinungen der Spätsyphilis bestehen aus wenig disseminierten, destruierenden Effloreszenzen. Es zeigen sich zum einen langsam zunehmende, infiltrative serpiginöse oder ulzeröse oberflächliche Veränderungen (tuberonodöse, tuberoserpiginöse Syphilome), zum anderen subkutan gelegene Infiltrate, die gelegentlich einschmelzen und nach außen durchbrechen (Gummen). Aus diesen läßt sich mit einer Öse ein dünnes, fadenziehendes entzündliches Sekret ("gummiartig" → Begriff Gumma) entnehmen.

Im Vordergrund steht bei der Tertiärsyphilis die Erkrankung des zentralen Nervensystems. Bei der infiltrierend-destruierenden Entzündung der Hinterhörner des Rückenmarks kommt es zu Ataxie, Areflexie, Parästhesien, lanzinierenden Schmerzen und Störungen der Blasen- und Darmreflexe (Tabes dorsalis). Der vorwiegende Befall des Großhirns führt zu Demenz, psychiatrischen Episoden, Krämpfen und Koma

(progressive Paralyse). Sind die Hirngefäße betroffen, so treten zerebrale Ischämien auf (meningovaskuläre Neurosyphilis. Details siehe Kap. 4). Die kardiovaskuläre Syphilis kommt bei etwa 10% der unbehandelten Patienten vor. Die Aortitis kann zu einem Aneurysma dissecans, meist der Aorta ascendens, führen. Bei Blutdruckerhöhungen kann dieses einreißen und zum plötzlichen Tod durch Verbluten führen. Die anderen großen Arterien können durch entzündliche Plaques verengt sein, es liegen dann klinische Zeichen wie bei einer Arteriosklerose vor.

3.2 Histopathologie

Entsprechend dem variablen klinischen Bild der Syphilis im Sekundärstadium findet sich ein unterschiedlich ausgeprägtes, häufig lichenoides lymphohistiozytäres Infiltrat mit reichlich Plasmazellen, die Epidermis kann spongiotisch aufgelockert sein mit einzelnen Granulozyten bis hin zu einer ausgeprägten granulozytär-serös durchtränkten Parakeratose. Das Vorhandensein von intraepidermalen Granulozyten ist ein relativ sicheres Kriterium für nachweisbare Spirochäten. Zum histologischen Erregernachweis gibt es zwei morphologische Methoden. Zum einen die Versilberungstechniken nach Levaditi, Warthin-Starry oder Dieterle. Sie sind sowohl in der Färbetechnik als auch bei der Beurteilung anspruchsvoll (Differenzialdiagnose der zahlreichen unspezifischen Silberniederschläge) und zeitaufwendig (Ölimmersion erforderlich) und daher als Routinemethoden nicht zu empfehlen. Die Methode nach Warthin-Starry scheint wesentlich häufiger falsch negativ zu sein als die Methode nach Dieterle. Daneben ist ein paraffingängiger Antikörper für die Immunhistologie verfügbar (Biocare Medical), der bei geringem Zeitaufwand im direkten Vergleich mit den Versilberungsmethoden häufiger und sicherer positive Nachweise ergibt (W. Bräuninger, persönliche Mitteilung 2007). Die Mitführung einer Positivkontrolle wird empfohlen. In den späten Stadien der Syphilis (späte Sekundärsyphilis und Tertiärsyphilis) sind häufig keine Erreger mehr im Gewebe vorhanden. Ein negativer histopathologischer Erregernachweis schließt demnach die Diagnose Syphilis nicht aus. Dies gilt, wie neuere Untersuchungen (Behrhof et al. 2007) zeigen, auch für optimierte PCR Verfahren, deren Ergebnisse (bei etwas höherer Sensitivität) weitgehend mit denen der Immunhistologie übereinstimmen.

3.3 Labordiagnostik - Direkter Erregernachweis

3.3.1 Dunkelfeldmikroskopische Untersuchung des Reizsekretes, das aus dem Ulkus des Primäraffektes oder von nässenden Effloreszenzen des Sekundärstadiums gewonnen wird. Die Differenzierung pathogener von apathogenen Treponemen ist mit der direkten Immunfluoreszenz unter Verwendung monoklonaler FITC-markierter Antikörper möglich.

3.3.2 Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren

Der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren mittels PCR in Abstrichen, Gewebebiopsaten, Blut, Liquor cerebrospinalis, Amnionflüssigkeit oder Augenkammerwasser ist grundsätzlich möglich. Bei hoher Spezifität wird die Sensitivität der Methode jedoch unterschiedlich bewertet. Da die Indikationen für die Anwendung der Nukleinsäure-Amplifikationstechniken derzeit nicht ausreichend geklärt sind, sollten diese Methoden nur bei speziellen Fragestellungen in Speziallaboratorien als ergänzende Verfahren angewendet werden (MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998).

3.4 Serologische Tests

3.4.1 Nicht-treponemenspezifische Antikörpertests

Standardverfahren sind der Veneral-Disease-Research-Laboratory-Test (VDRL-Test), der Rapid-Plasma-Reagin-Test (RPR-Test) und in Deutschland auch die Cardioli-pin-KBR. Die wesentliche Antigenkomponente ist neben Lezithin und Cholesterin das Cardioli-pin. Dieses Antigen findet sich nicht nur in der Zellwand von Treponemen, sondern ist Bestandteil der Mitochondrienmembran menschlicher, tierischer und pflanzlicher Zellen. Ein positiver Cardioli-pin-Antikörperbefund ist daher nicht beweisend für eine Treponemeninfektion, sondern ein Hinweis auf einen gewebedestruierenden Prozess, gilt aber bei der Syphilisdiagnostik als wichtiger und bewährter Marker der Entzündungsaktivität. Lipoidantikörper finden sich ca. 4-6 Wochen nach der Infektion im Serum, erreichen bei ausbleibender Therapie ihr Maximum im Sekundärstadium und sinken dann im Latenzstadium wieder ab. Nach erfolgreicher Therapie wird der Cardioli-pin-Antikörperbefund in der Regel negativ. Falsch-positive Reaktionen sind assoziiert mit anderen bakteriellen und viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Malignomen (Bundesgesundheitsamt 1979, Larsen et al. 1995, MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998).

3.4.2 *Treponema pallidum*-spezifische Antikörpertests

Eine Abgrenzung der Syphilis von anderen Treponematosen ist mit den *T. pallidum*-spezifischen Antikörpertests nicht möglich, da zwischen den Erregern von Syphilis (*T. pallidum* spp. *pallidum*), Yaws bzw. Frambösie (*T. pallidum* spp. *pertenue*), Bejel bzw. endemische Syphilis (*T. pallidum* spp. *endemicum*) und Pinta (*Treponema carateum*) eine weitgehende Identität der Antigenstrukturen besteht (MIQ 2001).

Treponema pallidum-Hämagglutinationstest (TPHA), *Treponema pallidum*-Partikelagglutinationstest (TPPA):

Bei diesen Tests sind Treponemenantigene (Ultraschallhomogenate oder Detergenzienextrakte von *T. pallidum*) an Erythrozyten oder Gelatinepartikel gebunden. Die Ergebnisse werden als positiv gewertet, wenn in einer Serumendverdünnung von 1:80 (nach Reagenzienzugabe) eine Agglutination auftritt. Der Test wird 2-3 Wochen nach Infektion positiv und bleibt auch nach adäquater Therapie meist lebenslang positiv. Falsch-positive Befunde sind selten, die Spezifität wird mit 96 - 99% angegeben. Eine Quantifizierung der Testresultate durch Titerbestimmung wird empfohlen (Larsen et al. 1995, MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998).

Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-ABS-Test):

Der FTA-ABS-Test ist ein indirekter Immunfluoreszenztest. Testantigen sind auf Objektträgern fixierte Treponemen. Die Testspezifität wird erreicht durch vorherige Absorption potentiell kreuzreagierender Antikörper durch Vorinkubation der Serumproben mit *Treponema phagedenis* (Reiter-Stamm). Der Test erfasst simultan IgG- und IgM-Antikörper und wird ungefähr ab der dritten Woche nach Infektion positiv. Eine differenzierte Bestimmung von IgG- oder IgM-Antikörpern ist durch Testmodifikationen möglich. In der Frühphase der Syphilis gilt der Test als derjenige mit der höchsten Sensitivität. Die Ergebnisse werden in der Regel qualitativ angegeben. Die Spezifität beträgt ca. 94-99%. Falsch positive Resultate werden vor allem bei Patienten mit hohen Titern von Borrelienantikörpern beobachtet (Backhouse & Nesteroff 2001, Larsen et al. 1995, MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998).

IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (IgM-FTA-ABS-Test):

Dieser Test ist eine Modifikation des FTA-ABS-Tests zur Bestimmung von IgM-Antikörpern und für die Serodiagnostik der Syphilis nur bedingt geeignet, da falsch-negative und falsch-positive Befunde möglich sind.

19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest (19S-IgM-FTA oder 19S-IgM-FTA-ABS-Test):

Diese Modifikation des FTA-ABS-Tests weist spezifische IgM-Antikörper nach Abtrennung der IgM- von der IgG-Fraktion des Serums nach. Die Isolierung der IgM-Antikörperfraktion erfolgt chromatographisch oder in der Praxis oft durch Vorinkubation der Serumproben mit Anti-IgG-Serum (RF-Absorbens). Die Spezifität beträgt fast 100 %. Die Befunde können quantitativ (Titer) angegeben werden. Nach adäquater Therapie werden die Befunde in der Regel negativ (MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998).

Enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA, EIA):

Bei diesen Bindungsassays werden Extrakte oder auch Partialantigene von *T. pallidum* als Antigene eingesetzt. Vorteilhaft ist die automatische Durchführung unter standardisierten Bedingungen. Unterschiedliche Modifikationen ermöglichen den simultanen Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern (polyvalenter ELISA) sowie die getrennte quantitative Bestimmung von IgG- oder IgM-Antikörpern. Bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität ist der polyvalente ELISA alternativ zum TPHA-/TPPA-Test als Screeningtest geeignet (Larsen et al. 1995, MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998, Schmidt et al. 2000).

IgG- und IgM-Westernblot:

Mit der Blottechnik kann beurteilt werden, gegen welche Partialantigene von *T. pallidum* Antikörper gerichtet sind. Die meisten Blots präsentieren die als *T. pallidum*-spezifisch akzeptierten Antigene Tp 47, Tp 17 und Tp 15 sowie zusätzlich das TmpA-Antigen. Der IgG-Blot ist als alternativer Bestätigungstest zum FTA-ABS-Test gut geeignet. Die Spezifität beträgt ca. 99 %. Der diagnostische Stellenwert der IgM-Blots ist derzeit noch nicht abschließend zu beurteilen. Bei ebenfalls sehr hoher Spezifität schränkt der nur qualitative Antikörpernachweis die Anwendung insbesondere für das Monitoring der Antikörperkinetik nach Therapie ein. Befunddiskrepanzen zwischen 19S-IgM-FTA-Test, IgM-EIA und Immunoblot sind möglich (Backhouse & Nesteroff 2001, MIQ 2001, Müller Hagedorn 1998, RKI 2003, Schmidt et al. 2000).

3.5 Serologische Grunddiagnostik

Bei Verdacht auf Syphilis sollte zunächst eine erregerspezifische Suchreaktion durchgeführt werden. Als besonders geeignet hat sich hierfür der TPHA-/TPPA-Test erwiesen. Alternativ kann eine Methode mit vergleichbarer Sensitivität, z. B. der ELISA, angewendet werden. Bei negativem Resultat entfallen weitere Untersuchungen. Es kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Probennahme entweder keine Treponemeninfektion vorgelegen oder diese sich noch im seronegativen Frühstadium befunden hat. In besonderen Fällen kann versucht werden, die im Verlaufe der Infektion früh auftretenden treponemenspezifischen IgM-Antikörper gezielt zu erfassen (Singh & Romanowski 1999). Bei weiter bestehendem Verdacht auf Frühsyphilis ist die Untersuchung im Zeitabstand von 1-2 Wochen, ggf. mehrfach zu wiederholen. Bei positivem oder zweifelhaftem Ausfall der Syphilis-Suchreaktion ist die Serumprobe zunächst mit einem zweiten, für *T. pallidum* spezifischen Test (Syphilis-Bestätigungstest) zu untersuchen. Bewährt hat sich hierfür der international gebräuchliche FTA-ABS-Test. Alternativ können der IgG-FTA-ABS-Test, der IgG-Westernblot oder auch der IgG-ELISA angewendet werden. Sind

Suchreaktion und Bestätigungstest positiv, gilt eine Treponemeninfektion als serologisch gesichert. Erforderlich sind dann die quantitative Cardiolipin- und T. pallidum-spezifische IgM-Antikörperbestimmung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und ggf. der Behandlungsbedürftigkeit. Bei unbehandelten Patienten gelten ein positiver Lipoidantikörperbefund und /oder ein positiver spezifischer IgM-Antikörperbefund als Hinweis auf Behandlungsbedürftigkeit (Bundesgesundheitsamt 1979, Larsen et al. 1995, MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998, RKI 2003, Singh & Romanowski 1999).

3.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion

Da es unter Therapie zu signifikanten Titeränderungen kommen kann, sollte der serologische Befund zwei bis vier Wochen nach Abschluss der Antibiotikatherapie als Ausgangswert für nachfolgende Verlaufsuntersuchungen kontrolliert werden. Sinnvoll ist die quantitative Antikörperbestimmung z. B. mit dem TPHA-/TPPA-Test, dem VDRL-Test oder der Cardiolipin-KBR und dem 19S-IgM-FTA-Test oder dem IgM-ELISA. Die erneute Untersuchung mit Bestätigungstests ist unnötig. Für die weiteren Verlaufskontrollen werden im ersten Jahr nach Therapie dreimonatige Intervalle empfohlen. Nach Erstinfektion gilt ein Abfall des Lipoidantikörpertiters um drei bis vier Titerstufen innerhalb eines Jahres als Hinweis auf eine effektive Therapie. Zu beachten ist jedoch, dass die Antikörperkinetik sehr variabel verlaufen kann. Je größer das Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn ist, desto langsamer erfolgt der Abfall der Antikörper (Singh & Romanowski 1999). Dies gilt gleichermaßen für Verlaufskontrollen der spezifischen IgM-Antikörper im 19S-IgM-FTA-Test oder IgM-ELISA. Während nach Therapie einer Syphilis im Primär- oder Sekundärstadium die Lipoid- und spezifischen IgM-Antikörper innerhalb weniger Monate unter die Nachweisgrenze der jeweiligen Methoden absinken können, kann nach Therapie einer Syphilis in der Spätlatenz oder im Tertiärstadium der Befund über Jahre positiv bleiben. Das Monitoring des TPHA-/TPPA-Titers nach Erstinfektion ist ebenfalls hilfreich. In der Regel ist über Jahre ein kontinuierlich rückläufiger Titer oder ein konstant persistierender Titer zu beobachten. Kommt es im Verlauf zu einem signifikanten Titeranstieg, ist ein Infektionsrezidiv oder eine Reinfektion wahrscheinlich (MIQ 2001, Müller Hagedorn 1998, RKI 2003, Singh & Romanowski 1999).

3.7 Serologische Befunde bei Zweitinfektion oder Reaktivierung

Mit Antikörperbestimmungen ist eine Unterscheidung zwischen Reinfektion und Reaktivierung nicht möglich. Die humorale Immunantwort erfolgt im Sinne eines Boostereffektes und bewirkt einen starken Anstieg des TPHA-/TPPA- und des Lipoidantikörpertiters. Die spezifische IgM-Antikörperkinetik hingegen ist sehr variabel. IgM-Antikörper können vollständig fehlen, zeitlich verzögert nachweisbar werden oder mit hohem Titer positiv sein. Nach Therapie kommt es meist wieder zu einer rückläufigen Lipoidantikörperkinetik, während der TPHA-/TPPA-Titer auf hohem Niveau über lange Zeit persistieren kann.

3.8 Serologie in der Schwangerschaft

Der Ablauf der Diagnostik und die daraus abzuleitende Befundinterpretation entsprechen den zuvor ausgeführten Grundsätzen. Ein positiver IgM-Antikörperbefund ist in der Regel eine Behandlungsindikation. Wichtig ist der Hinweis, dass ein negativer IgM-Antikörperbefund nicht in jedem Fall eine aktive Treponemeninfektion ausschließt. Bei spätlatenter Infektion finden sich oftmals hohe

TPHA-/TPPA-Titer und positive Lipoidantikörpertests, aber negative bzw. nicht signifikante IgM-Antikörperbefunde. Daher wird empfohlen, bei fehlender oder unklarer Behandlungsanamnese auch bei negativem IgM-Befund Schwangere mit einem TPHA-/TPPA-Titer $\geq 1:5.000$ und/oder einem positivem Lipoidantikörperbefund aus Sicherheitsgründen zu therapieren (RKI 2003, Enders et al. 2006).

3.9 Serologische Diagnostik der konnatalen Syphilis

Erforderlich ist die vergleichende Untersuchung der Serumproben von Mutter und Kind mit quantitativen Tests (TPHA-/TPPA, VDRL oder Cardioliipin-KBR, 19S-IgM-FTA-Abs-Test). IgG-Antikörper der Mutter sind in der Lage, die Plazenta zu passieren und sind somit im Serum des Neugeborenen nachweisbar. Diese Leihantikörper werden mit einer Halbwertszeit von ca. 21 Tagen eliminiert (Hagedorn 1983).

Abhängig von der initialen Titerhöhe werden die Syphilistests innerhalb weniger Monate, spätestens jedoch innerhalb des ersten Lebensjahres negativ. Hinweise auf eine konnatale Syphilis können sein: ein positiver IgM-Antikörperbefund im 19S-IgM-FTA-Test, im IgM-ELISA oder IgM-Blot, ein positiver Lipoid-IgM-Antikörperbefund (Bestimmung mittels Immunoblot), im Vergleich zum Befund der Mutter höhere Antikörpertiter beim Neugeborenen, oder eine Antikörperpersistenz bei Verlaufskontrollen während des ersten Lebensjahres (Hagedorn et al. 1983, Larsen et al. 1995, MIQ 2001, RKI 2003).

Serologische Diagnostik der Neurosyphilis siehe Kapitel 4.3

4. Neurosyphilis

4.1 Klinik

Die Neurosyphilis hat verschiedene Manifestationsformen. Seltener Syndrome, wie z.B. die syphilitische Amyotrophie, sind heute praktisch nicht mehr anzutreffen. Typische klinische Manifestationen sind hingegen die syphilitische Meningitis, die meningovaskuläre Syphilis, die Tabes dorsalis (heute selten) und die progressive Paralyse. Von einer asymptomatischen Neurosyphilis spricht man, wenn positive Syphilis-Serologie, lymphozytäre Liquorpleozytose, Liquorproteinerhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis, aber keine klinischen Symptome vorliegen (Ali & Roos 2002).

Der syphilitische ZNS-Befall im Sekundär- und Latenzstadium ist durch Meningismus, Kopfschmerz und Hirnnervenläsionen (fakultativ), seltener auch durch zerebrovaskuläre Ereignisse und psychiatrische Symptome gekennzeichnet (CDC 2007).

Die meningovaskuläre Syphilis manifestiert sich, bedingt durch eine obliterierende Endarteriitis, mit neurologischen Herdsymptomen. Besonders betroffen sind größere Arterien an der Hirnbasis, nämlich A. cerebri media und Äste der A. basilaris (Eckelhart et al. 2002). Als Prodromalzeichen gelten Kopfschmerzen und Persönlichkeitsänderungen. Die chronische meningeale Reaktion kann auch zu Hirnnervenausfällen führen. Die meningovaskuläre Syphilis entwickelt sich über 5 - 7 Jahre nach der Primärinfektion.

Die progressive Paralyse (Syn.: Dementia paralytica, engl.: general paresis) ist eine chronisch-progrediente Enzephalitis, charakterisiert durch langsam zunehmende kognitive Störungen, Pupillenanomalien, Sprechstörungen, Tremor von Zunge und

Hand sowie Inkontinenz. Sie tritt, ähnlich wie die Tabes dorsalis, 10-20 Jahre nach der Infektion klinisch in Erscheinung. Progressive Paralyse und Tabes dorsalis hat man als "parenchymatöse Neurosyphilis" zusammengefasst. Dabei ist die Tabes dorsalis eigentlich eine Erkrankung von Hinterwurzel und Spinalganglion (also eine chronische Polyradikulitis); das Rückenmarkparenchym wird erst sekundär im Rahmen einer Wallerschen Degeneration geschädigt. Typische Symptome der Tabes sind einschließende ("lanzinierende") Schmerzen in den Beinen, progredienter Verlust der propriozeptiven Afferenzen - erkennbar am abgeschwächten Vibrationsempfinden und Gangunsicherheit bei Lidschluß - sowie Pupillenstörungen, v. a. die reflektorische Pupillenstarre, die meist einseitig ist.

Syphilitische Gummen, d.h. umschriebene raumfordernde Granulome, werden seltener im Nervensystem angetroffen. Sie entwickeln sich im Rahmen einer (zellvermittelten) verzögerten Hypersensitivitätsreaktion. Zumeist sind sie von den Meningen ausgehend im Bereich der Hirnkonvexität lokalisiert und können mit Herdsymptomen oder epileptischen Anfällen in Erscheinung treten (Soares-Fernandes et al. 2007). Manchmal bleiben sie klinisch stumm. Bei polytopem Auftreten spricht man von gummatöser Neurosyphilis. Etwa seit 1970 wird diskutiert, ob die syphilitischen ZNS-Manifestationen ihr Erscheinungsbild geändert haben. Man hat Begriffe wie "modifizierte Neurosyphilis", "formes frustes" oder auch "Syphilis liquorpositiva tarda" geprägt (Lit. siehe Prange, 1987). Die damit gemeinten Verlaufsformen können unter dem Terminus "unklassifizierbare Neurosyphilis" subsummiert werden. Das Syndrom beschreibt eine leichte, uncharakteristische neurologische Symptomatik bei gleichzeitig typischem Liquorbefund (s.u.).

4.2 Pathologie

Untersuchungen von Lukehart et al. (1988) mit dem Rabbit-Inoculation-Test (RIT) erbrachten einen Erregernachweis im Liquor bei 30 % der Untersuchten im Primosekundärstadium; eine (zumeist symptomlose) Liquorpleozytose fand man in diesem Stadium sogar bei 40 % der Untersuchten. Da im natürlichen Verlauf der Syphilis nur 5 - 10 % der Erkrankten Jahre bis Jahrzehnte später eine Neurosyphilis entwickeln (Clark & Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964), ist offensichtlich eine Selbstheilung im ZNS möglich. Es ist allerdings unbekannt, wie dieser "Klärungsprozess" des ZNS von Syphilistreponemen zustande kommen soll.

Dementsprechend ist eine Antizipation der Personen, bei denen der Klärungsprozess eintreten wird, nicht möglich. Sicher erscheint nur, dass sich bei Koinfektion mit HIV häufiger eine Neurosyphilis entwickelt, d.h. der "Klärungsprozess" ist gestört (Scheck & Hook 1994, Marra et al. 2004). Aktuelle Beobachtungen an HIV-positiven Patienten mit syphilitischen ZNS-Manifestationen im Sekundär- bzw. Latenzstadium erbrachten, dass bei 30 % der Leitlinien-gerecht Behandelten (s.u.) die Symptome auch nach 6 Monaten persistierten, obwohl die Liquorbefunde einen Therapieeffekt belegten (Salhi & Heilpern 2008). Im Tertiärstadium fand man nicht nur bei Paralytikern, sondern auch bei Patienten mit meningovaskulärer Neurosyphilis kleinfleckige Demyelinisationsherde und „Fischers Plaques“ (= senile Plaques), deren apoptosefördernde Wirkung unstrittig ist (Obi et al. 2007). Dies könnte eine Erklärung für die oft zu registrierende fehlende klinische Besserung nach einer infektionsimmunologisch erfolgreichen Behandlung sein.

4.3 Diagnostik

Die Diagnose der Neurosyphilis basiert auf klinischen Befunden, serologischen Testergebnissen und der Liquoranalyse. Im angelsächsischen Schrifttum hat man die Liquorkriterien von Bracero et al. (1979) und Burke & Schaberg (1985) festgeschrieben, wonach eine Neurosyphilis vorliegt, wenn ein reaktiver Liquor-VDRL-Test und/oder eine erhöhte Liquorleukozytenzahl ($> 5c/\mu l$) sowie ein erhöhtes Liquorprotein ($> 40 \text{ mg/dl} = > 0,4\text{g/l}$) vorliegen (CDC Leitlinien 2003, Stoner 2007). Der Liquor-VDRL-Test - angeblich der beste derzeit verfügbare Test für die Diagnose einer aktiven Neurosyphilis - weist je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 22 - 70 % auf (Bracero et al. 1979, Luger et al. 1981) ($\Leftarrow \Rightarrow$). Wegen dieser diagnostischen Unschärfe wurden im deutschsprachigen Raum modifizierte Diagnosekriterien für den syphilitischen ZNS-Prozess gewählt. Danach leidet ein Patient wahrscheinlich an einer Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der folgenden Punkte 1. bis 3. und immer der Punkt 4 zutreffen:

1. Chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission.
2. Pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose ($> 4 c/\mu l$), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein $> 0,5\text{g/l}$ oder Albumin-Quotient $> 7,8$) und /oder IgG-dominanter Immunreaktion im ZNS.
3. Günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder pathologischen Liquorbefunden (v.a. Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotikatherapie.
4. Positiver Ausfall des TPHA-(oder TPPA-)Tests und des FTA-Abs-Test im Serum.

Ein syphilitischer ZNS-Befall liegt sicher vor, wenn eine lokale treponemenspezifische Antikörperproduktion, messbar über einen spezifischen Antikörper-Index (empfohlen: ITpA-Test oder TPHA-ASI), vorhanden ist. ITpA-Index und TPHA-ASI sagen nichts zur Aktivität der Infektion aus. Diese ist allerdings bei gleichzeitiger Liquor-Pleozytose und/oder positivem VDRL-Test im Liquor als gegeben anzunehmen.

4.3.1 Serologische Diagnostik

Weil der Krankheitserreger auf dem Blutwege in alle Organe gelangt, ist die Neurosyphilis keine isolierte Infektion des Zentralnervensystems (ZNS). Auch andere Organe sind betroffen. Als Ausschlussdiagnostik genügt bei entsprechendem klinischem Verdacht die Untersuchung des Serums. Zur Sicherung einer ZNS-Beteiligung ist die parallele Untersuchung von am gleichen Tag entnommenen Serum- und Liquor-Proben des Patienten erforderlich. Grundsätzlich sind alle Syphilis-Tests auch für die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis geeignet. Entscheidendes Diagnosekriterium ist der Nachweis einer spezifischen lokalen Antikörpersynthese im ZNS. Gut geeignet hierfür ist die TPHA-/TPPA-Titerbestimmung in Serum und Liquor und die nachfolgende Berechnung des erregerspezifischen Liquor/Serum-Antikörperquotienten (ITpA-Index). Ein positiver Lipoid- Antikörperbefund im Liquor gilt als zusätzlicher Hinweis auf eine aktive ZNS-Infektion.

Der Nachweis einer intrathekalen spezifischen Antikörpersynthese ist nicht mit der Diagnose einer aktiven Neurosyphilis gleichzusetzen, weil dieses Phänomen auch über Jahre, bei zahlreichen Patienten lebenslang, nachweisbar bleibt. Für die Beurteilung der möglichen Krankheitsaktivität sind auch unspezifische Parameter wie

Liquorpleozytose, erhöhtes Liquoreiweiß und Funktion der Blut-Liquor-Schranke zu berücksichtigen (MIQ 2001, Müller & Hagedorn 1998, Prange 1995, RKI 2003, Singh & Romanowski 1999).

Einen zuverlässigen und einfachen serologischen Test, der mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen einer Neurosyphilis anzeigt, hat man bislang nicht gefunden. Allerdings soll nach Stoner (2007) ein Titer von > 1 : 32 im Serum-Rapid-Plasma-Reagin (RPR)-Test eine höhere Aussagekraft als "Prädiktor" einer Neurosyphilis besitzen ($\Leftarrow \Rightarrow$). Nach Angaben dieses Autors sind in solchen Fällen Liquorgewinnung und -untersuchung angezeigt. Da der RPR-Test in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt wird, folgt das diagnostische Procedere beim Verdachtsfall auf Neurosyphilis den tradierten Vorgaben:

- Anamnese und neurologischer Status
- Syphilisserologie (TPPA- oder TPHA-Test, FTA-Abs-Test), Lipoidreaktionen (VDRL-Test oder Cardiolipin-KBR), Suche nach treponemenspezifischen IgM-Antikörpern im Serum (19S-IgM-FTA-Abs-Test, T.p.-IgM-ELISA, IgM-Westernblot)
- Liquordiagnostik (Tabelle 1): Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat, Albumin-, IgG- und IgM-Quotienten, Index für spezifische Antikörper (empfohlen: ITpA-Index oder TPHA-ASI)

ITpA-Index =

$$\frac{\text{TPHA-Titer (Liquor)}}{\text{Gesamt-IgG (Serum)}} \times \frac{\text{Gesamt-IgG (Liquor)}}{\text{TPHA-Titer (Serum)}}$$

(ITpA = Intrathekal-produzierte *Treponema pallidum*-Antikörper)

Bei fehlender Antikörperproduktion gegen *T.p.* im ZNS beträgt der ITpA-Index 1 (0,5 - 2,0). Ein Wert > 2,0 deutet auf eine spezifische Antikörpersynthese im ZNS hin, ein Wert > 3,0 beweist sie mit hoher Zuverlässigkeit (Sensitivität 84%, Spezifität 100%; Prange & Bobis-Seidenschwanz 1995). Falsch-negative Befunde kommen gelegentlich bei ZNS-Befall im Sekundärstadium und bei vaskulitischer Neurosyphilis vor. Cave: Da sich ITpA-Index und TPHA-ASI (= modifizierter ITpA-Index nach Reiber) nach der Therapie erst in Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten normalisieren, sind diese Antikörperspezifitäts-Indizes (ASI) nicht als Aktivitätsparameter geeignet.

- Bildgebende Verfahren (z.B. MRT): Erfassung von Gefäßveränderungen, Ischämiearealen, Hydrozephalus, Demyelinisierungsherden und Gummern (Brinar & Habek 2006, Peng et al. 2007, Soares-Fernandes et al. 2007); außerdem differenzialdiagnostischer Ausschluss anderer Krankheiten.
- Weitere diagnostische Verfahren wie EEG, evozierte Hirnpotenziale, EMG/NLG, spinales MRT, Nativ-Röntgen oder otologische Zusatzdiagnostik kommen je nach klinischer Symptomatik zum Einsatz.

Tabelle 1: Indikationen für die Liquordiagnostik bei positiven treponemenspezifischen Seroreaktionen (Modifiziert nach CDC 1998)

| | |
|----|--|
| 1. | Neurologische, psychiatrische, ophthalmologische oder otologische Symptomatik (streng indiziert bei unbekannter Vorgeschichte) |
| 2. | HIV-Infektion plus latente Syphilis |
| 3. | Klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis |
| 4. | Therapiekontrolle (in zunehmend größeren Abständen bis zur Normalisierung der Zellzahl) |
| 5. | Verdacht auf Therapieversagen oder Rezidiv (z.B. erneute IgM-Positivität) |

Tabelle 2: Liquorbefunde bei den verschiedenen Manifestationsformen der Neurosyphilis

| Krankheitsbild | Zellzahl (pro µl) | Zellbild | Totalprotein | ZNS-eigene IgG-Synthese | Oligoklonales IgG | IgM/A-Synthese | ITpA-Index* |
|---|-------------------|--|--------------|-------------------------|-------------------|----------------|--------------|
| Frühsyphilitische Meningitis (Stadium II) | bis 300 oder mehr | zumeist mononukleär, selten neutrophil | n → ↑ | 0 oder + | 0 oder (+) | 0 | n oder > 3,0 |
| Konatale Syphilis | bis 100 | Lymphozyten, Plasmazellen | n → ↑ | 0 oder (+) | 0 oder (+) | 0 | > 3,0 |
| Meningovaskuläre Neurosyphilis (St. III) Vaskulitische Variante | bis 100 | Mononukleär | (↑) → ↑ | (+) selten 0 | + selten 0 | ? | n oder > 3,0 |
| Meningitische Variante | bis 300 | Lymphozyten Monozyten Granulozyten | ↑ → ↑↑ | (+) → + | + | IgA(IgM) | > 3,0 |
| Tabes dorsalis | bis 50 (oft ≤ 5) | Mononukleär | n → ↑ | + | + | (IgA) (IgM) | > 3,0 |
| Progressive Paralyse | bis 100 | Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten | ↑ → ↑↑ | ++ | + | IgM (IgA) | > 2,0 |

Therapeutische Prinzipien bei Neurosyphilis: s. Kapitel 8.4

5. Syphilis in der Schwangerschaft

5.1 Klinik

Prinzipiell unterscheidet sich das klinische Bild der Syphilis bei der schwangeren nicht von dem bei der nicht-schwangeren Frau. Allerdings ist im Sekundärstadium der Syphilis die klinische Abgrenzung des syphilitischen Exanthems von Schwangerschaftsdermatosen gelegentlich schwierig.

Bei der unbehandelten Syphilis ist die diaplazentare Übertragung ab der 12. Schwangerschaftswoche möglich. Diese resultiert in Spätaborten oder in einer Syphilis connata. In Regionen mit einer hohen Syphilisprävalenz sind bis zu 50% aller Spätaborte durch die Syphilis bedingt (Goldenberg & Thompson 2003). Das vertikale Transmissionsrisiko wird von der Treponemenkonzentration im mütterlichen Blut determiniert und sinkt typischerweise mit der Länge der Zeit nach der primären Infektion. Es liegt bei fast 100% im ersten Jahr nach einer unbehandelten Infektion der Mutter und sinkt nach 4 Jahren auf < 5%.

Therapie der Syphilis in der Schwangerschaft siehe Kapitel 8.6.

5.2 Prävention der vertikalen Transmission

Durch das gesetzlich vorgeschriebene Screening werden alle am Vorsorgeprogramm teilnehmenden Schwangeren mit manifester oder latenter Syphilis bereits in der Frühschwangerschaft identifiziert und einer Behandlung zugeführt, bevor es zu einer vertikalen Infektion kommen kann. Nicht erfasst werden lediglich primäre Syphilisinfektionen in der Schwangerschaft, diese sind aber angesichts der insgesamt niedrigen Inzidenz sehr selten. Dennoch muss bei Schwangeren mit einem entsprechenden klinischen Bild oder Zugehörigkeit zu Risikogruppen auch bei negativen Screening-Befunden in der Frühschwangerschaft eine nochmalige Syphilisdiagnostik, spätestens bei Entbindung, erfolgen. Die niedrige Prävalenz der Syphilis hat in vielen Industriestaaten dazu geführt, dass die Syphilis connata nicht mehr als ein medizinisches Problem wahrgenommen wird. Dies birgt, wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde, die Gefahr eines nicht mehr konsequent durchgeführten Screenings und eines mangelhaften Managements von infizierten Schwangeren und Neugeborenen (Chakraborty & Luck 2007).

5.3 Zusammenfassung

Die Inzidenz der Syphilis bei Schwangeren stagniert in Deutschland auf niedrigem Niveau. Durch das im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien vorgeschriebene Screening werden nahezu alle unbehandelten Syphilisfälle bei Schwangeren entdeckt und einer Behandlung zugeführt, bevor es zu einer vertikalen Transmission kommen kann. Die Syphilis connata, [Handrick] wurde durch dieses Vorsorgeprogramm in Deutschland bis auf Einzelfälle eliminiert.

6. Syphilis connata

6.1 Pathogenese

Die Inzidenz der *S. connata* wird bestimmt von Inzidenz bzw. Prävalenz der primären und sekundären Syphilis bei Frauen im fertilen Alter. In Deutschland kommt die *S. connata* heute selten vor.

Die transplazentare Infektion des Feten durch *T. pallidum* kann in jedem Syphilisstadium der nicht oder ungenügend behandelten Mutter erfolgen. Die Übertragungsrate ist um so höher, je kürzer die seit der Infektion der Mutter vergangene Zeitspanne ist. Infiziert sich die Mutter während der Schwangerschaft, beträgt die Übertragungsrate bis 100 %. Eine Therapie der Syphilis in den letzten Schwangerschaftswochen reicht oft nicht aus, um die Infektion des Feten zu beherrschen.

Neben der transplazentaren Infektion ist auch eine Infektion des Kindes bei Passage der Geburtswege möglich. Eine Übertragung der Erreger durch Stillen kommt nur in Betracht, wenn sich an der Brust eine syphilitische Läsion befindet.

6.2 Klinik

Die intrauterine Infektion führt bei ausbleibender Therapie in 30 - 40 % der Fälle zu Abort, Totgeburt, Exitus letalis kurz nach Geburt oder Frühgeburt (Handrick et al. 2003). Ewa 50 - 70 % der infizierten Kinder sind bei Geburt unauffällig. Nur ein kleiner Teil zeigt unmittelbar post natum Symptome (meist Frühgeborene), z. B. respiratorischer Distress, Ödeme, Hydrops, Hepatosplenomegalie, Hauteffloreszenzen, geblähtes Abdomen, Anämie, Ikterus (Wu et al. 2006). Letale Verläufe kommen vor (Woznicová et al. 2007). Zu den Symptomen, die bei den bei Geburt unauffälligen Kindern in den folgenden 4-5 Monaten auftreten können, zählen Fieber, makulopapulöse oder vesikuläre Effloreszenzen (meist an Handinnenflächen und Fußsohlen), Petechien, Fissuren, Blässe, Ikterus, Ödeme, Hepatosplenomegalie, Rhinitis, nachlassende Trinkleistung, Schleimhautulzera, Pseudoparalyse (durch schmerzhafte Periostitis), Lymphknotenschwellung, Condylomata lata, Enteritis (therapieresistent, z. T. hämorrhagisch), Laryngitis (Heiserkeit) (Hargrove & Curtis 2006, Seger-Fritz & Bertram 2006).

Meningitis-Symptome treten meist erst zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat auf. Die ZNS-Beteiligung kann sich auch als Hydrozephalus, mit Hirnnervenausfällen oder Krampfanfällen manifestieren.

In Ausnahmefällen können klinische Symptome aber auch erst im Kleinkindalter (oder später) auftreten (*S. connata tarda*): z. B. Uveitis, Keratitis, Tonnenzähne, Schwellung der Kniegelenke, Veränderungen an Tibia, Gaumen, Stirn, Nase ("Sattelnase"), Taubheit, Rhagaden (perioral, perinasal, perianal), Hydrozephalus, Hirnnervenausfälle, Krampfanfälle. Eine *S. connata* kann in diesem Alter auch zufällig durch serologische Untersuchungen erkannt werden, da die Kinder bis dahin klinisch völlig unauffällig waren.

6.3 Diagnostik

Die Serodiagnostik bei der Neugeborensyphilis wird erschwert durch transplazentaren Transfer mütterlicher IgG-Antikörper (AK). Immer sollten eine Serumprobe von der Mutter und eine vom Neugeborenen sowie eine Liquorprobe des Kindes untersucht werden. Beim Kind sollte nur Venen- und kein Nabelschnurblut verwendet werden. Alle Untersuchungen (bei Mutter und Kind) sollten im selben Labor erfolgen (zur korrekten Erfassung von Titerveränderungen sowie für Titervergleiche).

6.3.1. Serologie (s. Kapitel 3.4, 3.5, 3.9)

- ⊖ TPHA/TPPA-Test:
Bei negativer Reaktion ist eine *S. connata* wenig wahrscheinlich. Bei sehr kurzem Zeitabstand zwischen Infektion und Entbindung kann es sein, dass noch keine Antikörper gebildet werden konnten, deshalb empfiehlt sich eine Kontrolle nach 2 - 4 Wochen (Dorfman & Glaser 1990).
Bei zweifelhaftem oder positivem Reaktionsausfall besteht der Verdacht auf *S. connata*. Diese kann durch den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper gesichert werden. Lassen sich keine IgM-AK nachweisen, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um passiv übertragene, mütterliche Antikörper. Unabhängig vom Ergebnis des IgM-AK-Nachweises empfehlen sich weitere Kontrollen bis zur vollständigen Negativierung.
- IgM-Nachweis
IgM-AK können die Plazentaschranke nicht überwinden. Deshalb spricht der Nachweis spezifischer IgM-AK beim Kind immer für eine immunologische Auseinandersetzung des Kindes mit *T. pallidum*. Michelow et al. (2002) fanden, dass ein positiver IgM-Blot (neben der PCR) am besten eine ZNS-Beteiligung vorhersagt.
- IgG-Nachweis
Der Nachweis spezifischer IgG-Ak kann hilfreich für die Abklärung grenzwertiger Befunde in der Diagnostik der erworbenen Syphilis oder bei der Bestimmung von Antikörper-Indices zur Diagnose einer Neurosyphilis sein. Aufgrund ihrer Plazentagängigkeit können spezifische IgG-AK bei Unkenntnis zu Problemen bei der Diagnostik der *S. connata* führen.
- ⊖ VDRL-Test:
Der Titer der lipoidalen Antikörper kann beim Kind deutlich höher sein als bei der Mutter (Wu et al. 2006, Zhou et al. 2007).

6.3.2 Liquor-Diagnostik (s. Kapitel 4.3)

Bei Kindern mit *S. connata* bzw. Verdacht sollte zum Ausschluss einer Neurosyphilis der Liquor cerebrospinalis untersucht werden (Beeram et al. 1996, Michelow et al. 2002).

Auch bei asymptomatischer Infektion kann eine ZNS-Beteiligung vorliegen. Für diese sprechen: Pleozytose, erhöhte Eiweißkonzentration und ein erhöhter AK-Index (ItpA-Index, TPHA-ASI). Mit dem Liquor muss immer eine gleichzeitig entnommene Serumprobe untersucht werden. Der spezifische AK-Index wird über Quotientenbildung aus Albumin, IgG, IgM und spezifischen Antikörpern unter Berücksichtigung der Schrankenfunktion ermittelt (Details s. Kapitel 4). EIA-Indices > 1, 5 sprechen für das Vorliegen einer ZNS-Beteiligung. Werden zur Indexberechnung Titer eingesetzt, beweisen erst Indices > 3 eine ZNS-Beteiligung (s. Kapitel 4.3).

6.3.3 Erregernachweis

- Histologischer bzw. mikroskopischer Erregernachweis (s. Kapitel 3.2 und 3.3.1).
- PCR (s. Kapitel 3.3.2)

Für Ausnahmefälle, die sich auf serologischem Wege nicht mit endgültiger Sicherheit klären lassen, stehen in Speziallaboratorien PCR-Techniken zur Verfügung. (Woznicová et al. 2007, Wu et al. 2006). Nach Michelow et al. (2002) ist eine positive PCR (Blut oder Serum) der beste Prädiktor einer ZNS-Beteiligung.

6.3.4 Bildgebende Diagnostik

Röntgenologisch erkennbare Knochenveränderungen finden sich bei 50 - 90 % der Kinder mit *S. connata*: metaphysäre Osteochondritis, diaphysäre Periostitis, seltener Osteomyelitis. In der Regel sind mehrere Knochen betroffen. Die Veränderungen sind meist bilateral und symmetrisch, sie sind relativ frühzeitig nachweisbar. Am häufigsten betroffen sind Radius, Ulna, Tibia, Femur, Humerus und Fibula (Basker et al. 2007, Hargrove & Curtis 2006).

Pathologische Knochenfrakturen wurden beobachtet (Chakraborty & Luck 2007).

Bei manchen Kindern erwiesen sich die Knochenveränderungen als einzige Hinweiszeichen einer *S. connata*.

Die röntgenologisch feststellbaren Knochenveränderungen sind hinweisend, aber nicht Syphilis-spezifisch. Sie erlauben keine Unterscheidung zwischen aktiver und überstandener Infektion. Auch der Röntgenbefund der Lunge bei Lungenbeteiligung der *S. connata* ist unspezifisch, z. B. flockige Eintrübungen (Basker et al. 2007). CT, MRT u. a. Untersuchungen kommen bei speziellen Fragesellungen zum Einsatz. Auch Leber-Verkalkungen wurden bei *S. connata* nachgewiesen.

6.3.5 Weitere Laboruntersuchungen

Bei Kindern mit *S. connata* findet man (mit abnehmender Häufigkeit): erhöhtes CRP, Anämie, erhöhte Transaminasen-Werte, Thrombozytopenie und Hyperbilirubinämie (Handrick et al. 2003, Wu et al. 2006). Manchmal kommt es zu einer Verbrauchskoagulopathie. Ein negativer Coombstest bei einem hydropischen Neugeborenen mit hämolytischer Anämie kann ein Hinweis auf *S. connata* sein (Basker et al. 2007).

6.4 Prophylaxe

Die beste Prophylaxe der *S. connata* ist die rechtzeitige Erkennung und adäquate Therapie der Syphilis bei Schwangeren (Enders et al. 2006). Negative serologische Befunde der Mutter im 3./4. Schwangerschaftsmonat schließen eine *S. connata* nicht aus, da es auch danach noch zu einer Infektion von Mutter und Kind kommen kann (Singh et al. 2007). Bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko sollten daher die Serotests auch am Beginn des 7. Schwangerschaftsmonats und bei Entbindung durchgeführt werden. Nicht wenige der Kinder mit *S. connata* haben aber Mütter, die als Schwangere niemals einen Arzt aufgesucht haben. In diesen Fällen sollten bei der Entbindung immer Mutter und Kind untersucht werden (Reddy et al. 2006, Walker & Walker 2007).

Bei Kindern mit *S. connata* besteht Ansteckungsgefahr, insbesondere bei Kontakt mit Blut und Wund- bzw. Nasensekret. Wenn die Penicillintherapie > 24 Std. erfolgt ist, gelten die Kinder nicht mehr als kontagiös.

Kinder mit spätmanifestierter *S. connata* gelten als nicht infektiös.

Therapie der Syphilis im Säuglings- und Kleinkindesalter siehe Kapitel 8.7

6.5 Zusammenfassung

Die konnatale Syphilis ist heute in Deutschland eine seltene Erkrankung. Das Spektrum der klinischen Manifestationen der konnatalen Syphilis reicht vom klinisch unauffälligen Neugeborenen bis zum septischen Schock. Das seltene Vorkommen und die höchst unterschiedliche, unspezifische klinische Symptomatik sind die Gründe dafür, dass die Diagnose oft mit Verzögerung gestellt wird.

7. Syphilis bei HIV-Infektion

7.1 Klinik und Verlauf

Die Manifestationen der Syphilis sind vielfältig. Ihr stadienhafter Verlauf unterscheidet sich bei HIV-positiven Patienten im Wesentlichen nicht von dem HIV-negativer Patienten (Rompalo et al. 2001, Schöfer 2004, Potthoff & Brockmeyer 2005). Es gibt allerdings mehr atypische und schwere Verläufe bei HIV-Koinfektion. Bei oralen und analen Ulzera, sowie bei einer Pharyngitis muss an Syphilis gedacht werden. Der Primäraffekt besteht häufig aus mehreren Ulzera (Abklatschphänomen) (Rompalo et al. 2001). Ebenfalls treten häufiger Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen auf. Weitere Symptome sind generalisierte Lymphknotenschwellung und Splenomegalie. Im Serum finden sich gehäuft Transaminasenerhöhungen. Zudem müssen oligosymptomatische Fälle berücksichtigt werden, bei denen trotz negativer VDRL-Tests im Liquor bei fehlender Klinik eine latente Syphilis zu Liquorveränderungen führt (Malessa et al. 1996). Die Entwicklung neurologischer Symptome scheint auch von der CD4+ Zellzahl abhängig zu sein. Marra et al. (2000) fanden 3,1 mal häufiger eine Neurosyphilis bei HIV-Infizierten mit weniger als 350 Helferzellen/ μ l als bei Nichtinfizierten. Zu beachten ist, dass eine früher durchgemachte Syphilis bei HIV-Patienten reaktiviert werden kann. In Fallberichten ist eine rasche Progression der Syphilis mit Übergang in das Tertiär- oder Neurosyphilisstadium beschrieben (O'Mahony et al. 1997). Bei den Hautveränderungen sieht man gehäuft Ulzerationen und Nekrosen, verbunden mit hohem Fieber und Abgeschlagenheit im Sinne einer Syphilis maligna (Körper et al. 2004). Die Ätiologie für das gehäufte Auftreten bei HIV-Koinfektion ist bisher nicht geklärt (Czelusta et al. 2000). Die Latenzperiode zwischen Stadium II und der Tertiärsyphilis ist bei HIV-positiven Patienten oft stark verkürzt (Hutchinson & Hook 1990, Musher et al. 1990, Potthoff & Brockmeyer 2005). Teils treten Symptome mehrerer Stadien nebeneinander auf.

Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion s. Kapitel 8.8

7.2. Diagnostik

Die Basisdiagnostik der Syphilis bei HIV-Infizierten unterscheidet sich nicht von der bei HIV-Negativen. Wichtig ist es, bei jedem Syphilispatienten einen HIV-Test durchzuführen und HIV-Patienten in regelmäßigen Abständen (ca. alle 6 Monate) auf das Vorliegen einer Syphilis zu untersuchen.

Die meisten HIV-infizierten Patienten mit gleichzeitiger Syphilis zeigen eine typische klinische Symptomatik und eine normale Serumreaktion. Bis zu 40% der Patienten mit primärer oder sekundärer Syphilis weisen pathologische Liquorveränderungen auf, so dass bei allen Syphilis/HIV-Koinfizierten eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden sollte (Brandon et al. 1993, Malessa et al. 1996, Marra et al. 2004). Zu beachten ist, dass die Serologie häufig unzuverlässig ist. Falsch negative Testergebnisse werden durch eine inadäquate Antikörperproduktion und eine

Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln erklärt. Auch übermäßig hohe VDRL-Antikörpertiter können über das Prozonophänomen zu einer Störung des Antigen-Antikörper-Gitternetzwerkes und somit zu negativen Testergebnissen führen (Smith & Holman 2004). Der VDRL-Test kann aufgrund der unspezifischen B-Zell-Aktivierung im Rahmen der HIV-Infektion falsch positiv ausfallen. Die Titer bleiben oft, trotz lege artis durchgeführter Therapie, lange erhöht (Musher et al. 1990). In Zweifelsfällen kann der FTA-ABS-Test weiterhelfen. McBroom et al. zeigten, dass eine HIV-Koinfektion nur einen geringen Effekt auf die kutane Antwort gegen *Treponema pallidum* während der Syphilis II hat. Histologisches und immunhistologisches Muster unterscheiden sich im Wesentlichen nicht (McBroom 1999). Jedoch können durchaus klassische histologische Veränderungen bei HIV-Infizierten fehlen und so zur Fehldiagnose führen. Bei einem oberflächlichen, perivaskulären, mononukleären Infiltrat mit einigen eosinophilen Leukozyten wird oft eine HIV-assoziierte papulöse Dermatitis diagnostiziert und eine mögliche Syphilis nicht bedacht (McBroom et al. 1999, Myint et al. 2004)

7.3 Zusammenfassung

Bei HIV/Syphilis-Koinfizierten sind Besonderheiten bei Diagnostik und Therapie zu beachten. Da die Labordiagnostik oft unzuverlässig ist, muss der erfahrene Behandler die klinische Symptomatik besonders berücksichtigen. Man findet gehäuft atypische und schwere Verläufe mit rascher Progredienz und häufiger ZNS-Beteiligung. Die Therapie erfordert besondere Sorgfalt und regelmäßige Kontrollen. Weitere Studien müssen zeigen, ob bei HIV/Syphilis-Koinfizierten intensivierete Therapieschemata mit Penicillin und ggf. alternativen Substanzen eine sichere Elimination von *Treponema pallidum* ermöglichen.

Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion siehe Kapitel 8.8.

8. Therapie der Syphilis

"Evidenz"-basierte klinische Studien zur Behandlung der verschiedenen Stadien der Syphilis wurden in den letzten 15 Jahren in nur sehr geringem Umfang durchgeführt. Weltweit wurden lediglich 6 randomisierte und kontrollierte Studien veröffentlicht (Paryani et al. 1994, Rolfs et al. 1997, Serragui et al. 1999, Rompalo et al. 2001, Hook et al. 2002, Riedner et al. 2005). Die nachfolgenden Therapieempfehlungen wurden anlässlich eines Leitliniensymposiums im Rahmen der 54. Jahrestagung der DSTDG (Marburg, 7.-8. Mai 2004) auf Expertenebene erarbeitet (Teilnehmer siehe Kapitel 10) und erstmals 2005 als Syphilisleitlinie der DSTDG veröffentlicht. Die jetzige aktualisierte Fassung bezieht zwischenzeitlich veröffentlichte klinische Studien, die aktualisierten internationalen Leitlinien und die Veränderungen auf dem Arzneimittelmarkt im deutschsprachigen Raum (z.B. das Verschwinden des Clemizol- und des Procain-Penicillins, Zulassung des Ceftriaxons) mit ein.

8.1 Grundlagen

Treponema pallidum ist auch nach 60 Jahren Behandlung mit Penicillin sensibel gegenüber diesem Antibiotikum. Nur bei Penicillinallergie ist ein Ausweichen auf andere Antibiotika (Cephalosporine, Makrolide, Tetracykline) erforderlich. Die als Raritäten zu betrachtenden Nachweise eines Penicillinase-produzierenden und eines Erythromycin-resistenten *T. pallidum*-Stammes (Norgard & Miller 1981, Stapleton et

al. 1985) spielten in den vergangenen 2 Jahrzehnten keine Rolle, jedoch mehrten sich die Hinweise auf eine zunehmende Makrolidresistenz der Treponemen, insbesondere auf Azithromycin (Mitchell 2006, Lukehart et al. 2004).

Wegen der langen Generationszeit der Treponemen ist eine Mindestbehandlungsdauer von 10 Tagen erforderlich. Da sich eine MHK für den Einsatz von Antibiotika gegen *T. pallidum* nicht bestimmen lässt, wird die Antibiotikakonzentration, die zu einer 50%igen Immobilisation der Treponemen führt, in vitro bestimmt. Zum Einsatz in vivo sollten die hierfür ermittelten Konzentrationen (für Penicillin G 0,002 µg/ml, für Amoxicillin 0,07 µg/ml und für Ceftriaxon 0,01 µg/ml) um den Faktor 10 überschritten werden (Korting et al. 1986).

Der für Benzylpenicillin (Penicillin G) erforderliche Serumspiegel von > 0,018µg/ml entspricht 0,03 IE/ml. Bei der Neurosyphilis ist zu beachten, dass mit der intramuskulären Gabe von Benzathin-Benzylpenicillin keine treponemiziden Wirkspiegel im ZNS erreicht werden. Bei Neurosyphilis (auch schon bei Verdacht) ist daher die regelmäßige, hochdosierte i.v. Gabe wasserlöslichen Penicillins über 14-21 Tage erforderlich.

8.2 Frühsyphilis

Bei der Frühsyphilis handelt es sich entweder um eine Primärsyphilis, Sekundärsyphilis oder eine latente Syphilis bis 1 Jahr post infectionem. Werden bei Sekundärsyphilis oder latenter Syphilis neurologische Auffälligkeiten festgestellt, ist immer eine Liquoruntersuchung zum Ausschluss einer Neurosyphilis anzustreben. Wird diese vom Patienten abgelehnt, ist wie bei Neurosyphilis hochdosiert intravenös zu behandeln (s. Kap. 8.4.) Die Besonderheiten der Benzathin-Benzylpenicillintherapie bei HIV-infizierten Patienten werden in Kap.8.8. besprochen).

| |
|---|
| <p>Empfehlung: Benzathin-Benzylpenicillin (Pendysin®, Tardocillin®) 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) (¶*)</p> <p>Bei Penicillinallergie: Doxycyclin 2x100mg/Tag p.o.; 14 Tage** oder Erythromycin 4x0,5g /Tag p.o., 14 Tage</p> <p>Weitere Alternativen: Ceftriaxon 1-2g/Tag i.v., Kurzinfusion 30 min, 10 Tage Ceftriaxon 1g/Tag i.m., 10 Tage Tetrazyklin 4x500mg/Tag p.o., 14 Tage</p> |
|---|

(* Pehamberger 1981, *+ Ghanem et al. 2006)

Cave: Bei erregerreicher Sekundärsyphilis Gefahr der Jarisch-Herxheimer-Reaktion!
Hierbei handelt es sich um eine kutane und allgemeine Reaktion auf Toxine zerfallender Treponemen. Die Reaktion setzt 2-8 Stunden nach Therapieeinleitung mit Zunahme, Intensivierung oder Neuauftreten eines Exanthems sowie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen ein. Die Behandlung (bzw. besser: die Prophylaxe!)

besteht aus einer einmaligen Gabe von 1mg/Prednisolonäquivalent/kg KG p.o.. Zur Prophylaxe wird das Glukokortikosteroid 30-60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe p.o. verabreicht.

Die orale Einmaltherapie mit 2g des langwirksamen Makrolid-Antibiotikums Azithromycin (Zithromax®, Gruber et al. 2000, Hook et al. 2002) zeigte besonders in Staaten der Dritten Welt mit einem hohen Anteil HIV-Infizierter unter den Syphilispatienten hohe Heilungsraten (bis 98% vs. 95% im Vergleich zu Benzathin-Benzylpenicillin, Riedner et al. 2005, Kiddugavu 2005), jedoch mehren sich Berichte über eine Resistenzentwicklung (Lukehart et al. 2004, Mitchell 2006), so dass eine generelle Therapieempfehlung für Azithromycin nicht gegeben werden kann. (⇐⇒).

8.3 Spätsyphilis

Bei der Spätsyphilis handelt es sich um alle Krankheitsstadien, die später als 1 Jahr post infectionem diagnostiziert werden (latente Syphilis, Tertiärsyphilis) oder um eine Syphilis unbekannter Dauer. Wie schon bei der Frühsyphilis (s. Kapitel 8.2) muss hier in besonderem Maße eine Neurosyphilis ausgeschlossen werden. Ist dies nicht möglich, erfolgt die Behandlung wie bei Neurosyphilis (s. Kap. 8.4). Auch eine kardiovaskuläre Syphilis (Mesaortitis syphilitica) mit ihrer Hauptkomplikation eines Aortenaneurysmas muss vor Therapieeinleitung mittels Röntgenthorax und abdominaler Sonographie ausgeschlossen werden.

Empfehlung:

Benzathin-Benzylpenicillin (Pendysin®, Tardocillin®)
2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) Tag 1, 8, 15

Bei Penicillinallergie:

Doxycyclin 2x100mg/Tag p.o. 28 Tage
Erythromycin 4x500mg/Tag i.v. 28 Tage

Alternativen:

Ceftriaxon (Rocephin® u.a.) 2g /Tag i.v. Kurzinfusion 30 min, 14 Tage

8.4 Neurosyphilis

Zur Behandlung der Neurosyphilis sind treponemizide Antibiotikaspiegel im Liquorraum erforderlich. Die Therapieempfehlungen der DSTDG zur Neurosyphilis entsprechen der Leitlinie Syphilis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008 (s. AWMF-online).

8.4.1 Theoretische Grundlagen

Eine Arbeitsgruppe der WHO hat als Therapiestandard für Frühsyphilis einen Serumspiegel von mindestens 0,03 I.E. Penicillin G/ml (entsprechend 0,018 µg/ml) über 7 bis 10 Tage gefordert (Idsoe et al. 1972). Diese Werte wurden später als Zielgröße für die Behandlung der Neurosyphilis übernommen. Damit gelten 0,018 µg Penicillin/ml auch als erforderliche Mindestkonzentration im Liquor; spezielle experimentelle Daten sind hierfür allerdings nicht verfügbar. Auch hinsichtlich der

Therapiedauer ist die Datenlage unzureichend: Die experimentell bestimmte Replikationszeit der Treponemen von 30 - 33 Stunden könnte im Krankheitsfalle, beispielsweise bei Neurosyphilis, wesentlich länger sein. Nach Zenker & Rolfs (1990) ist die Erfolgsquote der Therapie positiv mit der Therapiedauer korreliert und die Immobilisation von *T. pallidum* umso schneller und effektiver, je höher man die verabfolgte Dosis wählt. Eine Penicillinkonzentration im Liquor von 0,018 µg/ml ist durch Penicillindosen von 20 - 30 Mio I.E./d, verteilt auf 3 - 6 Einzelgaben, zu erreichen (Ducas & Robson 1982, Zenker & Rolfs 1990).

Für Ceftriaxon wird eine treponemizide Liquorkonzentration in der Größenordnung 0,1 µg/ml nach Verabfolgung von 2 g/d (Initialdosis 4 g/d) erreicht (Nau et al. 1993). Ceftriaxon und Penicillin G sind nach Marra et al. (2000) gleichwertige Substanzen zur Behandlung der Neurosyphilis (¶). Eine retrospektive Studie an HIV-infizierten Patienten mit asymptomatischer Neurosyphilis erbrachte indes für Ceftriaxon ein Therapieversagen von 23 % (Dowell et al. 1992).

Chloramphenicol und Doxycyclin wurden nur bei kleineren Patientengruppen untersucht, deshalb kann auf Grundlage der vorhandenen Daten keine definitive Therapieempfehlung gegeben werden (Quinn & Bender 1988, Clinical Effectiveness Group 2002) (⇐⇒).

8.4.2 Praktisches Vorgehen bei syphilitischem ZNS-Befall, Therapieindikation

Behandlungsbedürftigkeit einer Syphilis liegt bei positivem Ausfall einer Lipoidantikörperreaktion (in der Regel VDRL-Test) und/oder Nachweis treponemenspezifischer IgM-Antikörper im Serum (T.p.-IgM-ELISA oder 19S-IgM-FTA-Abs-Test) vor (RKI 2002). Bei aktiver Neurosyphilis im späten Tertiärstadium können der VDRL-Test und selten auch einmal der IgM-Antikörpernachweis negativ ausfallen. In solchen Fällen wird die Frage der Behandlungsbedürftigkeit nach Liquorbefund (Pleozytose; hoher TPPA-Titer) sowie nach klinischen Progredienzzzeichen entschieden.

Die Therapie der Wahl bei Neurosyphilis ist Penicillin G in kristalloider Lösung, intravenös verabreicht mit 18 - 24 Mio IE/d (3 - 4 Mio IE alle 4 Stunden) über 10-14 Tage (CDC-Leitlinien 2006; (¶)). Dieses Schema wird bei symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis sowie bei allen Formen der Syphilis mit HIV-Koinfektion (wenn eine Neurosyphilis nicht mittels Liquoruntersuchung ausgeschlossen wurde) angewendet. Als gleichwertig ist die in vielen Kliniken übliche i.v. Gabe von 3 mal 10 oder 5 mal 5 Mio IE Penicillin G anzusehen (RKI 2002) (¶). Bei Penicillinallergie ist eine Penicillin-desensibilisierung zu erwägen (s. Kapitel 8.5). Ein alternatives Therapieschema für Patienten mit vermutetem oder gesichertem syphilitischem ZNS-Befall stellt die tägliche i.v.-Verabfolgung von 2 g Ceftriaxon (Initialdosis 4 g) über 10 bis 14 Tage dar (Marra et al. 2000) (¶).

Als Therapie der dritten Wahl wird Doxycyclin (2 mal 200 mg/d für 28 Tage) empfohlen (Clinical Effectiveness Group 2002) (⇐⇒). Tetracykline sind jedoch bei Schwangerschaft und Kindern bis zu 8 Jahren kontraindiziert. Als wirksames Antibiotikum kann in solchen Fällen auch Chloramphenicol erwogen werden. Allerdings ist seine Effektivität bei Neurosyphilis nicht in kontrollierten Studien untersucht worden (⇐⇒).

8.4.3 Therapiekontrolle

Eine erfolgreiche Behandlung syphilitischer ZNS-Komplikationen ist erkennbar an:

1. Rückgang der Liquorpleozytose (sofern vorhanden) innerhalb mehrerer Wochen.

2. Normalisierung der Blut-Liquor-Schranke innerhalb weniger Monate; cave: kann bei HIV-Koinfektion dauerhaft gestört sein.
3. Verschwinden der treponemenspezifischen IgM-Antikörper im Serum in der Regel innerhalb von 6 bis 12 Monaten; längeres Persistieren wird beobachtet.
4. der VDRL-Test soll nach 3 Monaten auf ein Drittel des Ausgangswertes abgefallen und nach 12 Monaten negativ sein.

TPPA- und FTA-Abs-Test sind ebenso wie der ITpA-Index für die Therapiekontrolle ungeeignet. Liquorkontrollen werden solange durchgeführt bis die Pleozytose abgeklungen ist (mindestens halbjährlich); ein langsamer Rückgang der intrathekalen IgG-Synthese ist zu erwarten. (gemeint ist das Gesamt-IgG, nicht aber das treponemenspezifische IgG, welches im ITpA-Index gemessen wird).
Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopf- oder Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Tachykardie, Blutdruckanstieg- oder -abfall, Leukozytose und relative Lymphozytopenie, außerdem Krampfanfälle und/oder eine Verschlechterung der neurologischen Ausfälle, die 12 bis 24 Stunden nach Beginn der antibiotischen Behandlung auftreten, können Symptome einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion sein. Sie ist bei der Frühsyphilis häufig, bei Neurosyphilis aber nur in 1-2% der Fälle zu beobachten.

8.4.4 Zusammenfassung: Therapie der Neurosyphilis

Empfehlung (1. Wahl):

Penicillin G kristalloide Lsg.

6x 3-4 Mio IE/Tag i.v. , mindest. 14 Tage

oder (gleichwertig) " "

3x 10 oder 5x5 Mio IE/Tag i.v., mindestens 14 Tage *

oder Ceftriaxon

1x 2g/Tag i.v. über 10-14 Tage (initial 4g) **

Alternative (3. Wahl):

Doxycyclin 4x 200mg/Tag über 28 Tage (K.I.: Kinder, Schwangere) \longleftrightarrow ***

Bei Penicillinallergie siehe Kap. 8.5

*RKI (2002), ** Marra et al. (2000) ***Clinical Effectiveness Group 2002

8.5 Therapie bei Penicillinallergie

Penicillin ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der Syphilis in allen Krankheitsstadien. Kann es wegen schwerer allergischer Reaktionen nicht gegeben werden, kann je nach Krankheitsstadium und Begleitumständen (Schwangerschaft, Neugeborenenalter, Neurosyphilis etc.) auf Alternativen wie Doxycyclin, Tetrazyklin, Ceftriaxon oder Erythromycin ausgewichen werden. Beim Einsatz von Cephalosporinen muss in ca. 5-10% aller Fälle mit einer Kreuzallergie zu den Penicillinen gerechnet werden. Bei schwerem Krankheitsbild, insbesondere bei

Neurosyphilis, sollte vor der Wahl eines 3. Wahl-Präparates eher versucht werden, eine Penicillin-Desensibilisierung durchzuführen (Chisholm et al. 1997).

8.6 Therapie in der Schwangerschaft

Auch in der Schwangerschaft ist Penicillin Mittel der Wahl. Die Behandlung erfolgt stadiengerecht über 2-3 Wochen (siehe Kap. 8.2 Frühsyphilis, 8.3 Spätsyphilis, 8.4 Neurosyphilis). Die Verwendung von Benzathin-Benzylpenicillin ist die Standardtherapie, aber nicht unumstritten. In der Literatur wird mehrfach über Versagen von Benzathin-Benzylpenicillin in der Schwangerschaft berichtet. Zum Schutz des Feten muss bei Penicillinallergie unbedingt auf die fruchtschädigenden Tetracycline verzichtet und eine Penicillindesensibilisierung durchgeführt werden (Chisholm et al. 1997). Erythromycin-Estolat ist hepatotoxisch und kann zu einer Gestose führen. Erythromycin-Ethylsuccinat, E.-Stearat und E.-Glucoheptonat sowie Cephalosporine sind zwar in der Schwangerschaft erlaubt, aber unsicher in der Wirkung und sollten nach Mandelbrot & Marcollet (2004) nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Zhou et al. (2005) kommen in einer kleinen Studie (11 Patientinnen) zu einer positiven Beurteilung des Ceftriaxons (250mg/d i.m. über 7-10 Tage) in der Schwangerschaft. Die Erythromycinderivate sind ungenügend plazentagängig. Der Therapieerfolg muss während der Schwangerschaft serologisch gesichert werden. Zum intrauterinen Ausschluss von Stigmata der Syphilis connata müssen regelmäßige Ultraschallkontrollen des ungeborenen Kindes durchgeführt werden (Schrag et al. 2003).

8.7 Therapie der Syphilis connata

Neugeborene mit *S. connata* erhalten 200 000 - 250 000 IE/kg KG/Tag Penicillin G i.v., verteilt auf 2 (1. Lebenswoche) bzw. 3 (2.-4. Lebenswoche) Einzeldosen (ab 5. Lebenswoche 4 Einzeldosen) (Dorfman & Glaser 1990, Vécsei et al. 1999). Eine Herxheimer-Reaktion kommt bei Neugeborenen seltener vor als bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Therapiedauer beträgt 14 Tage (bei HIV-Patienten evtl. länger). Benzathin-Benzylpenicillin kann nicht empfohlen werden (keine ausreichenden Liquorspiegel; Michelow et al. 2002). Über Therapie-Versagen mit Benzathin-Benzylpenicillin bei *S. connata* wurde berichtet (Beck-Sague & Alexander 1987). Manche Neugeborene bzw. Säuglinge sind so schwer krank (Ateminsuffizienz, fulminante Hepatitis), dass sie auf einer Intensivstation behandelt werden müssen (Woznicová et al. 2007, Wu et al. 2006).

Bei effektiver Therapie sinken die Titer der Lipoid-Antikörper um mindestens 4 Stufen ab, daher kann der VDRL-Test zur Therapie-Kontrolle eingesetzt werden. Die behandelten Kinder sollten nach 3, 6 und 12 Monaten serologisch kontrolliert werden. Nach 6 (-12) Monaten sollten keine Lipoid-Antikörper mehr nachweisbar sein. Bei Kindern mit pathologischem Liquorbefund muss auch der Liquor kontrolliert werden. Bei frühzeitig diagnostizierter *S. connata* kommt es schneller zur Titernegativierung als bei Kindern, bei denen die Infektion erst im Kleinkindesalter festgestellt wurde.

8.8 Therapie bei HIV-Infektion

HIV-Patienten, insbesondere unter suffizienter antiretroviraler Therapie (HAART) und mit weitgehend erhaltener oder wieder hergestellter zellulärer Immundefunktion ($CD4 > 400/\mu l$), werden nach dem Standardtherapiekonzept stadiengerecht mit Penicillin behandelt (s. Kap. 8.2 - 8.5).

Allerdings ist die Therapie mit Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio i.E. i.m. als Einmalgabe, wie von den CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta,

USA) vorgeschlagen, aufgrund der häufigen neurologischen Komplikationen und des häufigen Therapieversagens (Berry et al. 1987, Myint et al. 2004, Parkes et al. 2004) unsicher. Unabhängig vom HIV-Status werden auch bei dreimaliger Gabe von Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio i.E. i.m. im Abstand von je einer Woche im Liquor keine therapeutisch ausreichenden Wirkstoffspiegel ($>0,03$ IE/ml) erreicht (Ducas & Robson 1982). Rolfs et al. untersuchten 541 Patienten mit Frühsyphilis, die Benzathin-Benzylpenicillin als Einmalgabe erhielten, einschließlich 101 HIV-positiver Patienten, die Benzathin-Benzylpenicillin als Einmalgabe i.m. erhielten. Es wurden 18% Therapieversager nach 6 Monaten festgestellt, hierbei eine erhöhte Anzahl an HIV-Patienten mit Syphilis im Stadium I (Rolfs et al. 1997). In aktuellen Studien wird die Benzathinpenicillingabe bei HIV-Infizierten überprüft. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese als Standardtherapie, insbesondere aufgrund der häufig schwierigen Stadienabgrenzung bei HIV-positiven Patienten, durchsetzen wird (Zwischenergebnisse zeigen eine Überlegenheit von Ceftriaxon 1g i.v. über 10 Tage gegenüber 1x bzw. 3x Benzathin-Benzylpenicillin (A. Potthoff, Münchner AIDS-Tage 2008). Nach dreimaliger Gabe wurde serologisch bei HIV⁺ und HIV⁻ Patientinnen ein gleich guter Therapieerfolg dokumentiert (Goeman et al. 1995). Da ab dem Stadium der Sekundärsyphilis bei Immundefizienz ein erhöhtes Risiko für eine Neurosyphilis besteht (s. Kap. 4.3, 7.2, 7.3), darf Benzathin-Benzylpenicillin bei solchen Patienten nur nach Ausschluss einer neurologischen Beteiligung verordnet werden. Benzylpenicillin-Procaïn, wie in mehreren internationalen Leitlinien vorgeschlagen, ist in Deutschland nicht mehr verfügbar (Körber et al. 2004, Parkes et al. 2004, Brown et al. 1985).

Bei asymptomatischen Patienten wurde Ceftriaxon i.m. mit Benzylpenicillin-Procaïn verglichen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei Ansprechraten von ca. 70% (Smith et al. 2000). Azithromycin stellt keine sichere Therapiealternative dar. Es wurden gehäuft Therapieversager gemeldet (CDC 2004, Katz 2008). Studien zur Doxycyclin-Therapie bei HIV/ Syphilis-Koinfizierten liegen nicht vor (Pao et al. 2002).

Bei klinischen Symptomen, die mit einer Neurosyphilis vereinbar sind, sollte immer wie bei einer manifesten Neurosyphilis (s. Kapitel 8.4) behandelt werden, ggf. trotz negativen Liquorbefunds (Hutchinson & Hook 1990). Die Bedeutung einer suffizienten Therapie der Neurosyphilis bei HIV-Infizierten wird durch die Untersuchungen von Marra et al. unterstrichen. Die VDRL-Titer in Liquor und Serum normalisierten sich bei HIV-Koinfizierten 2,5 mal seltener nach Therapie als bei HIV-Negativen. Bei CD 4⁺ T-Zellen $<200/\mu\text{l}$ normalisierte sich der VDRL-Titer 3,7 mal seltener als bei CD 4⁺ T-Zellen $>200/\mu\text{l}$ (Marra et al. 2000). Auch Koppermann et al. (2004) fanden gehäuft Liquorveränderungen bei Syphilispatienten, die zusätzlich mit HIV infiziert waren. Sie sahen unter adäquater Therapie mit Penicillin G i.v. über 21 Tage keine Therapieversager. Mit Benzathin-Benzylpenicillin werden keine treponemiziden Penicillinspiegel im Liquor erreicht, daher gilt diese Therapie als obsolet bei Neurosyphilis. Die Gabe von Benzylpenicillin-Procaïn wird kontrovers diskutiert (Parkes et al. 2004). Eine sichere Alternative bei Penicillinallergie besteht nicht. Eine Penicillingabe unter Glukokortikoidschutz mit 1mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht ist zu erwägen.

In Studien von Dowell et al. lagen die Ansprechraten auf intramuskulär verabreichtes Ceftriaxon bei HIV-Infizierten mit latenter Syphilis oder Neurosyphilis bei 65%, 9 Patienten wurden als Therapieversager eingestuft und bei einem Patienten zeigte sich eine zunehmende neurologische Symptomatik (Czelusta et al. 2000). Die Arbeitsgruppe von Marra zeigte Ansprechraten auf intravenös verabreichtes Ceftriaxon von 80% bei Neurosyphilis, so dass diese Substanz in dieser Applikation

eine mögliche Alternative bei klinisch relevanter Penicillinallergie darstellt (Marra et al. 2000).

Insgesamt müssen klinische Verlaufsbeobachtung und die regelmäßigen Therapiekontrollen bei HIV-Patienten mit besonders großer Sorgfalt durchgeführt werden (Hall et al. 2004). Dabei ist zu beachten, dass der Rückgang der Cardiolipinantikörper (VDRL-Test) bei HIV-Infizierten deutlich langsamer einsetzt als bei HIV negativen Patienten (Schöfer 1996).

Empfehlung:

Prinzipiell wie bei immunkompetenten Patienten stadiengerecht mit Penicillin!

Ab Sekundärsyphilis erhöhtes Risiko für Neurosyphilis:

⇒ Benzathin-Benzylpenicillin nur nach möglichst sicherem Ausschluss einer neurologischen Beteiligung (Klinik und Lumbalpunktion!)

Alternativ Ceftriaxon 2g über 10-14 Tage i.v.

⇒ Im Zweifelsfall (keine Liquordiagnostik): Therapie wie Neurosyphilis

Bei HIV-Patienten ist zu beachten, dass die Unterscheidung zwischen Frühsyphilis und Spätsyphilis aufgrund serologischer Unregelmäßigkeiten oft nicht sicher möglich ist. Im Zweifelsfall ist wie bei einer Spätsyphilis zu behandeln.

8.9. Partner-Tracing (Partner-Benachrichtigung)

Die relative Übertragungsrates der Syphilis ist vom Krankheitsstadium abhängig, Kahn et al. (2006) errechneten an Hand von lokalen Epidemien eine Häufigkeit von 4,3% bei primärer, 2,5% bei sekundärer und 1% bei frühlater Syphilis. Die Identifikation des Sexualpartners ist wichtig, um die Infektionskette zu unterbrechen und weitere Übertragungen zu verhindern. Dies kann durch die Information des Sexualpartners über den Patienten selbst (partner notification) oder durch Screening-Untersuchung der angegebenen Sexualpartner erreicht werden. Die Zahl der infizierten Partner ist insgesamt niedrig, mehr als 1 infizierte Person pro Krankheitsfall wird meist nicht entdeckt. Macke und Maher (1999) geben 0,03 bis 0,24 Infektionen als Ergebnis der Partner-Information, und 0,7 bis 11% der untersuchten Partner an. Für das selektive Screening der identifizierten Partner wurden geringere Kosten als für die Untersuchungen nach Partner-Information errechnet, unter Einschluss einer prophylaktischen Behandlung sinken die Kosten jedoch wieder (Reynolds et al., 2001). Dabei ist es offenbar gleichgültig, ob die Untersuchungen als Feld-Testung (vor Ort) oder nach Überweisung in eine Behandlungsinstitution durchgeführt werden (Macke and Maher, 1999).

Es bleibt jedoch offen, ob durch die Maßnahmen der Partner-Information die Inzidenz der Syphilis vermindert werden kann. Bei der Partner-Information ist zu bedenken, dass Frauen damit Gewalt seitens ihres Partners indizieren können (Diaz-Olavarrieta et al., 2007). Von 157 Patienten lösten 46,8% die Partnerschaften nach Partner-Information auf (Kissinger et al., 2003). Bei dem vorherrschenden Übertragungsweg

über gleichgeschlechtliche sexuelle Kontakte unter Männern ist die Partner-Benachrichtigung bei anonymen oder flüchtigen Kontakten oftmals schwierig. Da sich im Umfeld eines Syphilispatienten immer mindestens ein weiterer Syphilispatient (die Ansteckungsquelle) befindet, gilt die Befragung nach den Sexualpartnern und potentiellen Ansteckungsquellen als besonders wichtig, um weitere Übertragungen zu verhindern. Dies gilt umso mehr als 46-60% aller Sexualpartner von Syphilispatienten ebenfalls als infiziert diagnostiziert werden. Leidet ein Patient an einer primären Syphilis, so gelten alle Sexualpartner der letzten 3* Monate als potentielle Ansteckungsquellen, bzw. als möglicherweise vom Patienten infiziert. (*Die maximale Inkubationszeit der primären Syphilis beträgt etwa 90 Tage).

Bei Patienten mit sekundärer oder frühlatenter Syphilis müssen sich die Erfassung und möglichst auch die Untersuchung der Sexualpartner auf die vergangenen zwei Jahre erstrecken. Neben der klinischen Untersuchung muss eine Serodiagnostik, die bei Verdacht auf sehr frische Infektionen auch einen IgM-Nachweis beinhaltet, durchgeführt werden. Die Serodiagnostik sollte bei seronegativen Partnern nach 6 Wochen und 3 Monaten überprüft werden.

Ist eine regelmäßige serologische Nachkontrolle der potenziell infizierten Sexualpartner nicht gewährleistet, wird eine vorsorgliche Therapie aus epidemiologischer Indikation empfohlen.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

9. ICD-10 Ziffern

A51.0 Primärer syphilitischer Genitalaffekt

- A51.1 Analer Primäraffekt bei Syphilis
- A51.2 Primäraffekt bei Syphilis, sonstige Lokalisationen
- A51.3 Sekundäre Syphilis der Haut und der Schleimhäute
- A51.4 Sonstige sekundäre Syphilis
- A51.5 Latente Frühsyphilis
- A51.9 Frühsyphilis, nicht näher bezeichnet

A52.- Spätsyphilis

- A52.0+ Kardiovaskuläre Syphilis
- A52.1 Floride Neurosyphilis
- A52.2 Asymptomatische Neurosyphilis
- A52.3 Neurosyphilis, nicht näher bezeichnet
- A52.7 Sonstige floride Spätsyphilis
- A52.8 Latente Spätsyphilis
- A52.9 Spätsyphilis, nicht näher bezeichnet

A50.- Syphilis connata

- A50.0 Floride konnatale Frühsyphilis
- A50.1 Latente konnatale Frühsyphilis
- A50.2 Konnatale Frühsyphilis, nicht näher bezeichnet
- A50.3 Konnatale spätsyphilitische Augenkrankheit
- A50.4 Konnatale spätauftretende Neurosyphilis [Juvenile Neurosyphilis]
- A50.5 Sonstige Formen der floriden konnatalen Spätsyphilis
- A50.6 Latente konnatale Spätsyphilis
- A50.7 Konnatale Spätsyphilis, nicht näher bezeichnet
- A50.9 Syphilis connata, nicht näher bezeichnet

A53.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Syphilis

- A53.0 Latente Syphilis, nicht als früh oder spät bezeichnet

10. Symbole zur wissenschaftlichen "Evidenz" der Empfehlungen zur Diagnostik oder Therapie

| | |
|----|---|
| ↑↑ | Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt. |
| ↑ | Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z.B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt. |
| ↓↓ | Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt. |
| ↔ | Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse. |

Literaturverzeichnis:

- Ali L, Roos KL (2002) Antibacterial therapy of neurosyphilis, lack of impact of new therapies. CNS Drugs 16: 799-802
- Azimi PH, et al (1994) Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. J Pediatr 124: 649-653
- Backhouse JL, Nesteroff SI (2001) Treponema pallidum western blot: comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. Diagn Microbiol Inf Dis 39:9-14
- Basker M, Agarwal I, Bendon K S (2007) Congenital nephritic syndrome – a treatable cause. Ann Trop Paediatr 27: 87-90
- Beck-Sague C, Alexander ER (1987) Failure of benzathine penicillin G treatment in early congenital syphilis. Pediatr Infect Dis J 6: 1061-1064
- Beeram MR, Chopade N, Dawood Y, Siriboe St, Abedin M (1996) Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. J Pediatr 128: 125-129
- Behrhof W, Springer E, Bräuninger W, Kirkpatrick JC, Weber A. PCR-testing for Treponema pallidum in paraffin-embedded skin biopsies: test design and impact on the diagnosis of syphilis. J Clin Pathol 2007 Jun 8 [Epub ahead of print]
- Berry CD, Hooton TM, Collier A, Lukehart S (1987) Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 316:1587-1589
- Bracero L, Wormser GP, Bottone EJ (1979) Serologic tests for syphilis: a guide to interpretation in various states of disease. Mt Sinai J Med 46: 289-292
- Brandon WR, Boulous LM, Morse A (1993) Determining the prevalence of neurosyphilis in a cohort co-infected with HIV. Int J STD AIDS 4:99-101

- Brinar VV, Habek M (2006) Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet* 368: 2258
- Brockmeyer NH (2001) Syphilis. In : Petzoldt D, Gross G (Hrsg.) Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York S. 101-111
- Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH (1985) Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 253: 1296-1299
- Bundesgesundheitsamt (1979) Richtlinien 1979 für die Serodiagnose der Syphilis. *Bundesgesundheitsbl* 22:398-400
- Burke JM, Schaberg DR (1985) Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology* 35: 1368-1371
- Carey, J. 2003. Congenital syphilis in the 21st century. *Curr Womens Health Rep* 3:299-302
- Centers for Disease Control and Prevention (2004) Azithromycin treatment failures in syphilis infections- San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly* 53: 197-198
- Centers for Disease Control and Prevention (2003) Recommendations for public health surveillance of syphilis in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 2003 (<http://www.cdc.gov/std/SyphSurvReco.pdf>)
- Centers for Disease Control and Prevention (2006) Sexually transmitted disease treatment guidelines, *MMWR Weekly* 2006; 55 : 40-43
- Centers for Disease Control and Prevention (2007) Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men – four cities, United States, January 2002 – June 2004. *MMWR Weekly* 56 : 625-628
- Chakraborty R, Luck S, (2007) Managing congenital syphilis again? The more things change ... *Curr Op Infect Dis* 20:247-252
- Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, Bowes WA Jr (1997) Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 14:553-554
- Clinical Effectiveness Group (2002). UK national guidelines for the management of late syphilis (<http://www.bashh.org/guidelines.asp>.)
- Czelusta A, Yen Moore A, van der Straaten M, Carrasco D, Tying SK (2000) An overview of sexually transmitted diseases Part 3. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 3:409-432
- Díaz-Olavarrieta C, García SG, Feldman BS, Polis AM, Revollo R, Tinajeros F, Grossman D (2007) Maternal syphilis and intimate partner violence in Bolivia: a gender-based analysis of implications for partner notification and universal screening. *Sex Transm Dis.* 34 (7 Suppl):S42-6
- DiCarlo RP, Martin DH (1997). The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis.* 1997, 25:292-8
- Dilley JW, Klausner JD, Mc Farland W, Kellogg TA, Kohn R, Wong W, Louie BT, Taylor MM, Kerndt PR, Carlos J, Chavers CR, Bolan G, Holmberg SD, Greenberg AE, Byers RH, Buchacz KA, Patel P, King JB (2004) Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men- San Francisco and Los Angeles, California 1998-2002
- Dorfman DH, Glaser JH (1990) Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 323: 1299-1302
- Dowell ME, Ross PG, Musher DM et al. (1992) Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 93: 481-488

- Ducas J, Robson HG (1982) Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *JAMA* 246: 2583-2584
- Eckelhart H, Wimmer GM, Anzböck W, Kristoferitsch W (2002) Basilaristhrombose bei einem HIV-positiven Patienten mit meningovaskulärer Syphilis. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 3:23-25
- Enders M, Knaub I, Ghohl M, Pieper I, Bialek C, Hagedorn H-J (2006) Konnatale Syphilis trotz Mutterschaftsvorsorge? Eine Evaluierung von 14 Fällen. *Z Geburtsh Neonatol* 210:141-146
- Fonseca E, Garcia-Silva J, del Pozo J, Yebra MT, Cuevas J, Contrer F (1999) Syphilis in an HIV-positive patient misdiagnosed as leprosy. *J Cutan Pathol* 1:51-54
- Ghanem KG, Erbeling EJ, Wiener ZS, Rompalo AM (2007). Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 83:97-101. Epub 2006 Aug 30.
- Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM (2006). Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 42: e45-49.
- Goeman J, Kivuvu M, Nzila N, Behets F, Edidi B, Gnaore E, Van Dyck E, St Louis M, Piot P, Laga M (1995) Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. *Genitourin Med* 71:275-279
- Goh BT, Smith GW, Samarasinghe L et al. (1984) Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis* 60: 371-373
- Goldenberg R, Thompson C (2003) The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 189:861-873
- Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, Marra CM, Thompson S (1994) The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 331:1469-1473
- Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, Simonic E, Brajac I (2000). Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 12:240-243
- Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, Wiegel U (1983) Prophylaxe und Diagnostik der Syphilis connata aus immunologischer Sicht. *Dtsch Med Wschr* 108:142-145
- Hahn RD, Webster B, Weickhardt G et al. (1958) The results of treatment of 1086 general paralytics the majority of whom were followed up for more than 5 years. *J Chron Dis* 7:209-227
- Hall CS, Klausner JD, Bolan GA (2004) Managing syphilis in the HIV-infected patient. *Curr Infect Dis Rep* 6:72-81
- Hamouda O, Marcus U (2005) Syphilis auf dem Vormarsch. *Hautarzt* 56:124-132
- Handrick W, Seemann U, Blatz R, Nietzsche (2003) Lues connata. Eine retrospektive Analyse. *Pädiat prax* 63:277-284
- Handrick W, Blatz R, Spencker F-B (2006) Konnatale Syphilis – eine Übersicht. *Mikrobiologie* 16:83-86
- Hargrove A, Curtis N (2006) Syphilis returns to the suburbs. *Eur J Pediatr* 165:290-292
- Hoang MP, High WA, Molberg KH. (2004) Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol*;31:595-9
- Hook EW, Marra CM (1992) Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 326: 1060-1069

- Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K (2002) A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 29:486-490
- Hutchinson CM, Hook EW (1990) Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 74:1389-1416
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR (1972) Penicillin in the treatment of syphilis: the experience of three decades. *Bull World Health Org* 47 (Suppl 1): 1-68
- Jeerapaet P, Ackerman AB (1973) Histologic patterns of secondary syphilis. *Arch Dermatol*;107:373-7
- Kahn RH, Peterman TA, Arno J, Coursey EJ, Berman SM (2006) Identifying likely syphilis transmitters: implications for control and evaluation. *Sex Transm Dis*.33:630-635
- Katz KA, Klausner JD (2008) Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 21: 83-91
- Kent CK, Wolf W, Nieri G, Wong W, Klausner JD (2003) Internet use and early syphilis infection among men who have sex with men: San Francisco, California, 1999-2003 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:1229-1232
- Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ, et al. (2005) Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis* 32:1-6.
- Kingston MA, Higgins SP (2004a) Audit of the management of early syphilis at North Manchester General Hospital *Int J STD AIDS* 15(5):352-354
- Kingston MA, Higgins SP (2004b) Comparison of the serological response to treatment of early syphilis in HIV positive versus HIV negative individuals. *Sex Transm Infect* 80:152-153
- Kissinger PJ, Nicolai LM, Magnus M, Farley TA, Maher JE, Richardson-Alston G, Dorst D, Myers L, Peterman TA (2003). Partner notification for HIV and syphilis: effects on sexual behaviors and relationship stability. *Sex Transm Dis*. 30:75-82
- Körber A, Dissemmond J, Lehnen M, Franckson T, Grabbe S, Esser S (2004) Syphilis bei HIV-Koinfektion *JDDG* 2 :833-840
- Koppermann M, Körber A, Grabbe S, Esser S (2004) Diagnosis of neurosyphilis by cerebrospinal fluid in HIV-positive patients with primary or secondary infectious syphilis and CSF-repuncture after 12 months for therapy control after intravenous penicillin G treatment. The XV International AIDS Conference, Bangkok 2004, Abstract no. MoPeB3283
- Korting HC, Walther D, Riethmüller U et al. (1986) Comparative in vivo susceptibility of *Treponema pallidum* to ceftiozime, ceftriaxone and penicillin G. *Chemotherapy* 32: 352-355
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH (1995) Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1-21
- Lautenschlager S (2006) Cutaneous manifestations of syphilis : recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 7:291-304
- Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E (1981) Diagnosis of neurosyphilis: examination of cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 57: 232-237
- Lukehart SA, Godomes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, Engelman J, Mitchell SJ, Rompalo AM, Marra CM, Klausner JD. (2004) Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 351:154-158
- Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA et al. (1988) Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis und treatment. *Ann Intern Med* 109: 855-862
- Macke BA, Maher JE (1999) Partner notification in the United States: an evidence-based review. *Am J Prev Med*. 17:230-242

- Malessa R, Agelink MW, Hengge U, Mertins L, Gastpar M, Brockmeyer NH (1996) Oligosymptomatic neurosyphilis with false negative CSF-VDRL in HIV-infected individuals. *Eur J Med Res* 1:299-302
- Manavi K, McMillan A (2007) The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS* 18:814-818
- Mandelbrot L, Marcollet A (2004) Syphilis au cours de la grossesse. *Rev Prat* 54:392-395
- Marcus U, Kiehl W, Hamouda O (2003) Zur aktuellen Entwicklung der Syphilis in Deutschland. *Hautarzt* 54:1125-1130
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. (2000) A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 30: 540-544
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL et al. (2004) Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 189: 369-376
- McBroom RL, Styles AR, Chiu MJ, Clegg C, Cockerell CJ, Radolf J (1999) Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1: a comparative immunohistologic study. *Am J Dermatopathol* 5:432-441
- Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, Zeray F, Leos K, Alsaadi R, Sanchez P J (2002) Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 346: 1792 - 1798
- MIQ 16 (2001) Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Syphilis (erarbeitet von H.-J. Hagedorn). Urban & Fischer, München, Jena S 1-40
- Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD (2006) Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 42:337-45
- Müller F, Hagedorn HJ (1998) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1232-1241
- Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE (1990) Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Int Med* 113:872-881
- Myint M, Baschiri H, Harrington RD, Marra CM (2004) Relapse of secondary syphilis after benzathine penicillin G : molecular analysis. *Sex Transm Dis* 31:1956-199
- Nau R, Prange HW, Muth P et al. (1993) Passage of cefotaxime and ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 1518-1524.
- Norgard MV, Miller JN (1981) Plasmid DNA in *Treponema pallidum* : potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 213: 535
- Obi K, Tsuchiya K, Anno M, Ohta S, Nakamura R, Akiyama H (2007): Autopsy case of meningovascular neurosyphilis associated with Fischer`s plaques. *Brain and Nerv* 59:797-803
- O`Mahony C, Rodgers CA, Mendelsohn SS, Sissons G, McKay A, Devine J, Keeping IM (1997) Rapidly progressive syphilis in early HIV infection. *Int J STD AIDS* 8:275-277
- Pao D, Goh BT, Bingham JS (2002) Management issues in syphilis. *Drugs* 62:1447-1461
- Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U (2004) Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 15: 73-88
- Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M, Lawrence S (1994) Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr* 125:471-475
- Pehamberger H (1981) Single dose treatment of primary syphilis with Benzathine penicillin. *Wien Med Wochenschr* 131:213-215

- Peng F, Hu X, Zhong X, Wei Q, Jiang Y, Wu A, Pei Z (2007) CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *Eur J Radiol* (doi: 10.1016/j.ejrad.2007.05.018)
- Phelps RG, Knispel J, Tu ES, et al. (2000) Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol*;39:609-13
- Potthoff A, Brockmeyer NH (2005) Syphilis und HIV-Infektion. Besonderheiten der Diagnose, Klinik und Therapie. *Hautarzt* 56: 133-140
- Prange H. Neurosyphilis (1987) Weinheim: VCH-Verlag, edition medizin.
- Prange H, Bobis-Seidenschwanz I (1994/95) Zur Evaluierung serologischer Aktivitätskriterien bei Neurosyphilis. *Verh Dtsch Ges Neurol* 8: 789-791
- Prange H (1995) Neurosyphilis. In: Prange H (Hrsg) *Infektionskrankheiten des ZNS*. Chapman & Hill, London pp 237-250
- Quinn TC, Bender B (1988) Sexually transmitted diseases. In: Harvey AM, Johns RJ, McKusick VA et al. (Eds.) *The Principles and Practice of Medicine*. 22nd ed. Norwalk, CT Appleton & Lange gg1-663
- Reddy S, Bushore D, Levy A, Skinner R B (2006) Early diffuse alopecia in a neonate with congenital syphilis. *Pediatr Dermatol* 23:564-566
- Reynolds SL, Kapadia AS, Leonard L, Ross MW (2001) Examining the direct costs and effectiveness of syphilis detection by selective screening and partner notification. *J Public Health Med*. 23:339-345
- Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. (2005) Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 353:1236-1244
- RKI (2002) Neurosyphilis - Fallbericht, Bedeutung, Diagnostik und Prävention. *Epid Bull* ; 5: 35-36
- RKI (2003) Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis. *Epid Bull* 25/2003
- RKI (2008a) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007
- RKI (2008b) HIV/AIDS Halbjahresbericht II/2007. *Epid Bull Sonderausgabe A/2008*
- Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB (1964) The Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 114: 792-798
- Rolfs RT, Joesoef RM, Hendershot EF et al. (1997) A randomised trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 337: 307-314
- Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, Johnson R, Rolfs RT (2001) Clinical manifestations of early syphilis by HIV-status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 28:158-165
- Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook, EW (2001) Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 28:448-454
- Salhi B, Heilpern K (2008) Update on emerging infections: news from the Centers for Disease Control and Prevention. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men – four cities, United States, January 2002-June 2004. *Ann Emerg Med* 51:101-105
- Scheck DN, Hook EW (1994): Sexually transmitted diseases in the AIDS era: Part II neurosyphilis. *Infect Dis Clin N Am* 8:769-795
- Schmid GP (1990): Approach to the patient with genital ulcer disease. *Med Clin North Am* 74: 1559
- Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A (2000) Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol* 38:1279-1282

- Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E et al (1996): Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 72: 176
- Schöfer H (2004) Syphilis. Klinische Aspekte der *Treponema pallidum* Infektion. *Hautarzt* 55:112-119
- Schöfer H (2005) Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien - ein Vergleich. *Hautarzt* 56:141-150
- Schrag S, Arnold K, Mohle-Boetani J, Lynfield, R, Zell E, Stefon K, Noga H, Craig A, Sanza T, Smith G, Schuchat A (2003). Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* 102:753-760
- Seger-Fritz B, Bertram U (2006) Ungewöhnliche Parese bei einem 7 Wochen alten Säugling. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:251-254
- Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, Koup RA, Radolf JD, Norgard MV (2000) Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1:283-293
- Serragui S, Yahyaoui M, Hassar M, Chkili T, Bouhaddioui N, Soulaymani R (1999) A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis. *Therapie* 54:613-621
- Singh AE, Romanowski B (1999) Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 12:187-209
- Singh AES, Sutherland K, Lee B, Robinson JL (2007) Resurgence of early congenital syphilis in Alberta. *Can Med Assoc J* 177:33-36
- Smith NH, Musher DM, Huang DB, Rodriguez PS, Dowell ME, Ace W, White AC (2000) Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicilline. *Int J STD AIDS* 15:328-332
- Smith G, Holman RP (2004) The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 97:379-382
- Soares-Fernandes JP, Ribeiro M, Mare R, Magalhaes Z, Lourenco E, Rocha JF (2007) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in a patient with cerebral syphilitic gumma. *J Comput Assist Tomogr* 31:592-594
- Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ (1985) Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 2) S314-S317
- Stoner BP (2007) Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 44, Suppl 3:S130-S146
- Todd G, Krause W: Sexually transmitted diseases, in: *Pediatric Dermatology*, Eds. RO Hansen and Schacher, 3rd Edition. Elsevier, New York, N.Y. 2003
- Vécsei AKW, Vécsei PV, Dangel-Erlach E, Gadner H (1999) Lues connata: späte Diagnose trotz Screenings. *Wien Klin Wochenschr* 111: 410 – 413
- Walker GJA, Walker DG (2007) Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fet & Neonat Med* 12:198-206
- Walter T, Lebouche B, Miaillhes P, et al. (2006) Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 43:787-790
- Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ (2006) Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 82:101-109
- Wolf SC, Kempf VA, Tannapfel A, Petersen P, Risler T, Brehm BR (2006) Secondary syphilis after liver transplantation: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 20:644-649

- Workowski KA, Berman SM (2006) Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94
- Woznicová V, Smajs D, Wechsler D, Mateková P, Flasarová M (2007) Detection of Treponema pallidum subsp. pallidum from skin lesions, serum, and cerebrospinal fluid in an infant with congenital syphilis after clindamycin treatment of the mother during pregnancy. J Clin Microbiol 45:659-661
- Wu CC, Tsai CN, Wong WR, Hong HS, Chuang YH (2006) Early congenital syphilis and erythema multiforme-like bullous targetoid lesions in a 1-day-old newborn: detection of Treponema pallidum genomic DNA from the targoid plaque using nested polymerase chain reaction. J Am Acad Dermatol 55:S11-S15
- Zenker PN, Rolfs RT (1990) Treatment of syphilis 1989. Rev Infect Dis 12 (Suppl 6): 591-609
- Zhou P, Gu Z, Xu J et al. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. Sex Transm Dis 2005; 32: 495-8
- Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K (2007) Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. Sex Transm Dis 34:472-474

Verfahren zur Konsensbildung:

Autoren der Leitlinie:

Folgende Experten der Deutschen STD Gesellschaft (DSTDG) und des Robert-Koch-Instituts (RKI) Berlin waren an den Expertentreffen zur Diagnostik (Berlin) und Therapie (Marburg) und der schriftlicher Erarbeitung dieser Leitlinie beteiligt: N.H. Brockmeyer (Bochum), W. Bräuninger (Mainz), G. Gross (Rostock), H.-J. Hagedorn (Herford), W. Handrick (Frankfurt/Oder), O. Hamouda (Berlin), W. Krause (Marburg), U. Marcus (Berlin), D. Münstermann (Herford), H. Prange (Göttingen), H.U. Petry (Wolfsburg), A. Potthoff (Bochum), H. Schöfer (Frankfurt/M.). Die Leitlinie zur Syphilisdiagnostik und Therapie wurde unter der Federführung von H. Schöfer, Frankfurt/Main im Mai 2008 von der Expertengruppe schriftlich überarbeitet und abschließend im Konsensus aller beteiligten Experten verabschiedet.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer
 Zentrum der Dermatologie und Venerologie
 Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 D-60596 Frankfurt/M Tel #49-69-6301-6833 oder 5704
 Fax #49-69-6301-5981
 Email: Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Diese Leitlinie wurde ohne finanzielle oder **andere Formen der Unterstützung durch Dritte von den im Autorengremium genannten Experten erstellt.**

Erstellungsdatum:

10. Mai 2005

Letzte Überprüfung: Juli 2008

Nächste Überarbeitung geplant: Juni 2012