



AWMF-Register Nr.	059/002	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Diagnostik und Therapie der Syphilis

Aktualisierung und Aufwertung S2k 2014

Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

in Kooperation mit

Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes e.V. (BVÖGD), Beauftragte: Dr. Viviane Bremer, Berlin

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Beauftragter: Dr. Stefan Esser, Essen

Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (dagnä e.V.)
Beauftragter: Dr. Christoph Mayr, Berlin

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Beauftragte: Prof. Dr. N. Brockmeyer, Bochum und Priv. Doz. Dr. A. Nast, Berlin

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA), Beauftragter: Prof. F.R. Ochsendorf, Frankfurt/M.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Beauftragter: Prof. H.U. Petry, Wolfsburg

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Beauftragter: Prof. Andreas Sing, Oberschleißheim

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) Beauftragter: Dr. Siegbert Rieg, Freiburg

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Beauftragte: Prof. Hilmar Prange, Göttingen und Prof. Joerg Weber, Klagenfurt

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) Beauftragter: Prof. W. Handrick, Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) Beauftragter: Prof. P. Schneede, Memmingen

Deutsche STI Gesellschaft (DSTIG) Beauftragte: Prof. N. Brockmeyer, Bochum und Prof. H. Schöfer, Frankfurt/M.

Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) Beauftragter: Prof. T. Wichelhaus, Frankfurt/M.

ICD-10 Ziffern: A50, A51, A52, A53; A65, F02.8, G22, H58.8, I70.1, L99.8, M63.09, N29, Z22.4

Inhaltsverzeichnis

Diagnostik und Therapie der Syphilis Aktualisierung und Aufwertung S2k 2014	1
1 Geltungsbereich und Zweck	4
1.1 Ziel	4
1.2 Adressaten / Zielgruppe	4
2 Methode	4
3 Definition der Syphilis.....	5
4 Epidemiologie	6
5 Diagnostik	10
5.1 Klinische Diagnostik.....	10
5.2 Histopathologie	12
5.3 Labordiagnostik - Direkter Erregernachweis.....	13
5.4 Serologische Tests	14
5.5 Serologische Grunddiagnostik.....	17
5.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion.....	18
5.7 Serologische Befunde bei Reinfektion oder Reaktivierung	19
6 Neurosyphilis	20
6.1 Klinik	20
6.2 Pathologie der Neurosyphilis	21
6.3 Diagnostik der Neurosyphilis.....	22
7 Syphilis in der Schwangerschaft	25
7.1 Klinik	25
7.2 Diagnostik in der Schwangerschaft	26

7.3 Prävention der vertikalen Transmission.....	26
7.4 Zusammenfassung.....	27
8 Syphilis connata.....	27
8.1 Pathogenese	27
8.2 Klinik der Syphilis connata.....	28
8.3 Diagnostik der Syphilis connata.....	29
8.4 Prophylaxe	30
9 Syphilis bei HIV-Infektion.....	31
9.1 Klinik und Verlauf	31
9.2. Diagnostik	31
9.3 Zusammenfassung.....	32
10 Therapie der Syphilis	32
10.1 Grundlagen	33
10.2 Frühsyphilis.....	34
10.3 Spätsyphilis	35
10.4 Therapie der Neurosyphilis	35
10.5 Syphilistherapie bei Penicillinallergie	37
10.6 Therapie in der Schwangerschaft.....	37
10.7 Therapie der konnatalen Syphilis	38
10.8 Therapie bei HIV-Infektion	39
10.10 Prophylaxe.....	41
10.11 Partner-Tracking (Partner-Identifizierung).....	41
11 Gültigkeit	43
12 Literatur	45

1 Geltungsbereich und Zweck

Die aktuelle Leitlinie ist die Fortschreibung der 2005 veröffentlichten S1 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“. Die Entwicklungen sowohl in der Versorgung von Patienten mit Syphilis als auch in der Methodik der Leitlinienerstellung sind die Hauptgründe für die Aktualisierung und Aufwertung.

1.1 Ziel

Ziel sind konsentierende Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie an Syphilis Erkrankter aller Altersgruppen (mit und ohne zugrundeliegender Immundefizienz).

1.2 Adressaten / Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte in Praxis und Klinik, die mit der Erkennung und Behandlung der Syphilis befasst sind, insbesondere Dermatovenerologen, Gynäkologen, Urologen, HIV-Schwerpunktärzte, Neurologen, Infektiologen, Ärztinnen und Ärzte im öffentlichen Gesundheitsdienst, Pädiater und Allgemeinmediziner.

Die Zielgruppe sind alle an Syphilis Erkrankten unter besonderer Berücksichtigung ausgewählter Erkrankungssituationen, Lebensstadien und Lebensumstände bzw. Risikogruppen.

2 Methode

T. Weberschock

Es wird hier, kurz zusammengefasst, die Methode beschrieben. Eine ausführliche Darstellung findet sich im mitveröffentlichten Leitlinienreport.

Die Leitliniengruppe ist interdisziplinär (IDA) zusammengesetzt. Unter Leitung der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG) mit dem Beauftragten Prof. Dr. Helmut Schöfer (Leiter der Sektion Leitlinien der DSTIG) waren insgesamt 13 weitere Fachgesellschaften mit entsandten stimmberechtigten Teilnehmern vertreten. Auf eine Beteiligung von Patienten mit einer kurativ behandelbaren Geschlechtskrankung wurde verzichtet.

Allen Teilnehmern wurden im Vorfeld Empfehlungsvorschläge zu den Themenbereichen zugesendet, um Problemfelder zu identifizieren. Im Rahmen einer Präsenzveranstaltung der delegierten Leitlinienautorengruppe wurde jede Empfehlung durch einen nominalen Gruppenprozess konsentiert. Nach Präsentation der Evidenzlage aus Expertensicht wurden die Empfehlungsentwürfe dargestellt, einzeln kommentiert und abweichende Vorschläge aufgenommen. Anschließend erfolgte die Vorabstimmung über Diskussion und das Erstellen einer Rangfolge. Nach weiterer Diskussion erfolgte die endgültige Abstimmung über die jeweilige Empfehlung und ihre Alternativen. Ein Konsens wurde angenommen bei einem Votum von mehr als 75% der anwesenden Teilnehmer für die Empfehlung. Stimmberechtigt waren alle anwesenden Autoren der Leitlinien bis auf den Moderator. Es wurden alle Empfehlungen im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert. Alle konsentierten Empfehlungen sind in Kästen grau hinterlegt hervorgehoben. Die Literatur zu den einzelnen

Themen der Leitlinie wurde von den jeweils zuständigen Experten zur Verfügung gestellt und je nach Relevanz eingebracht.

3 Definition der Syphilis

Die Syphilis ist eine nahezu ausschließlich sexuell übertragene, in mehreren klinischen Stadien verlaufende, chronische Infektionskrankheit durch die Spirochäte *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 verläuft die Sekundärsyphilis bis zu einem Jahr chronisch-rezidivierend, dann geht sie in eine mehrjährige, evtl. jahrzehntelange Latenzphase über, in der die noch bestehende immunologische Aktivität ausschließlich serologisch nachzuweisen ist (Syphilis latens). Entwickelt sich in der sich anschließenden Spätphase eine entzündliche 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 nach dem Infektionszeitpunkt 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.

4 Epidemiologie

V. Bremer, O. Hamouda

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 das ärztliche Personal, das 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! Ein positiver TPHA/TPPA-Test ist alleine kein indirekter Nachweis des Krankheitserregers und damit nicht meldepflichtig.

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

- o Mikroskopischer direkter Erregernachweis durch Dunkelfeldtechnik oder Fluoreszenzmikroskopie (DFA-TP) aus dem Reizsekret oder PCR
- o *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) oder einer gesicherten Tertiärsyphilis kann auch ein inkomplettes Antikörpermuster ausreichen.

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 berichtet (Fenton 2004, Kingston & Higgins 2004a). Zwischen dem Jahr 2004 und 2008 stabilisierten sich die Meldezahlen für Syphilis bundesweit auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr. Im Jahr 2009 sank die Anzahl der dem RKI gemeldeten Syphilis-Fälle, die der Referenzfalldefinition entsprachen, auf 2.742 Fälle. Seit dem Jahr 2010 ist die Anzahl der gemeldeten Fälle wieder angestiegen von 3.034 in 2010 auf 4410 in 2012 (+45%). Wurden im ersten Halbjahr 2010 monatlich durchschnittlich 254 Fälle gemeldet, waren es im zweiten Halbjahr 2012 379 Fälle im Monat (RKI 2012, RKI 2013, Bremer et al. 2012). Die Inzidenz stieg im Jahr 2012 in 12 von 16 Bundesländern. Die höchsten Inzidenzen wurden in beiden Jahren in den Stadtstaaten Berlin (20,9 pro 100 000 Einwohner/Jahr), Hamburg (14,2) und Bremen (7,0) registriert. Höher als im Bundesdurchschnitt lag die Inzidenz im Jahr 2012 noch in Nordrhein-Westfalen (6,7) und in Hessen (6,4). Die Inzidenz nahm zwischen 2011 und 2012 insbesondere in Bundesländern mit bisher geringer Anzahl an gemeldeten Syphilis-Fällen zu. So verdoppelte sich die Inzidenz in Sachsen-Anhalt von 1,6 auf 3,4/100.000 Einwohner, in Rheinland-Pfalz stieg sie um zwei Drittel von 1,9 auf 3,1/100.000 Einwohner. Die Inzidenz war im Jahr 2012 am niedrigsten in Thüringen, Brandenburg, Schleswig-Holstein und Baden-Württemberg, mit unter 3 Fällen pro 100.000 Einwohner. Vergleichsweise hohe Inzidenzen von über 12 Fällen pro 100.000 Einwohner waren im Jahr 2011 außer in Berlin und Hamburg noch in den Städten Köln (28,4), München (22,9), Essen (19,4), Frankfurt am Main (18,5), Münster (16,8), Düsseldorf (15,2), Mannheim (14,9) und Offenbach (13,9) zu verzeichnen.

Für 71% der Patienten lagen im Jahr 2012 **Angaben zum Infektionsland** vor; bei 93% dieser Fälle wurde Deutschland angegeben. Die am häufigsten genannten weiteren Infektionsländer waren in Westeuropa Spanien und Griechenland, in Zentral- und Osteuropa die Tschechische Republik und Bulgarien sowie in Übersee Thailand, Kuba und Brasilien. Die meisten in Westeuropa und Amerika erworbenen Infektionen waren auf sexuelle Kontakte zwischen Männern zurückzuführen. Ein heterosexuelles Übertragungsrisiko überwog bei Infektionen aus Zentral- und Osteuropa, während in Südostasien beide Risiken etwa gleich häufig genannt wurden.

Der **Anteil der Fälle bei Frauen** lag bei 6,7% im Jahr 2012. Im Jahr 2001 lag der Frauenanteil bei den Syphilismeldungen noch bei 16%. Entsprechend lag 2012 die **Syphilis-Inzidenz bei Männern** mit 10,2 Fällen pro 100.000 Einwohner 14-mal höher als bei Frauen mit 0,7 Fällen pro 100.000 Einwohner.

In 2012 war die höchste Inzidenz bei Männern in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen zu beobachten. Die Altersgruppen der 40- bis 49-Jährigen und der 25- bis 29-Jährigen waren ähnlich stark betroffen. Bei Frauen wies die Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen die höchste Inzidenz auf, gefolgt von den Altersgruppen der 20- bis 24-Jährigen und der 30- bis 39-Jährigen.

Die **Inzidenz der konnatalen Syphilis** wird bestimmt von der Prävalenz der primären und sekundären Syphilis bei Frauen im fertilen Alter sowie von Umfang und Qualität des Syphilisscreenings bei Schwangeren. In den Industrieländern ist die konnatale Syphilis heute

selten (Meyer Sauter et al 2012, Enders & Hagedorn 2002). Die Zahl der bei Neugeborenen bzw. Kindern diagnostizierten Fälle von konnataler Syphilis lag in den Jahren 2001 bis 2004 gleichbleibend bei 7 Fällen pro Jahr. In den Jahren 2005 bis 2012 wurden jeweils zwischen 1 und 5 Fällen konnataler Syphilis bei Neugeborenen gemeldet. 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, Op de Coul et al. 2011). Insgesamt spricht die niedrige Zahl konnataler Syphilis-Fälle für die hohe Wirksamkeit des Syphilis-Screenings bei den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen. Man muss aber mit einer Dunkelziffer rechnen. Weltweit kommt es nach Berechnungen der WHO jährlich bis zu 1 Million Erkrankungen an konnataler Syphilis (einschließlich Aborte und Totgeburten) (WHO 2012).

Die **Inzidenz der Neurosyphilis** verläuft mit gewissem zeitlichen Versatz parallel zu den Neuinfektionen; Daten aus früheren Jahrzehnten lassen sich dahingehend interpretieren, dass die Inzidenz der Neurosyphilis etwa um den Faktor 0,07 niedriger liegt als die Inzidenz der Neuerkrankungen (Clark u. Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964, Prange u. Ritter 1981). Zur tatsächlichen Inzidenz der Neurosyphilis gibt es keine exakten Daten. **Angaben zum Infektionsrisiko** lagen im Jahr 2012 für 73% der Meldungen vor. Bei diesen Meldungen beträgt der Anteil der Fälle, die vermutlich über Männer, die Sex mit Männern hatten (MSM), übertragen wurden, 82%. Der Anteil der bei Heterosexuellen diagnostizierten Fälle lag bei 13%. Bei 26% der Syphilis-Meldungen von Männern liegen keine Informationen zum Übertragungsrisiko vor. Unter der Annahme, dass auch die überwiegende Mehrheit der männlichen Fälle ohne Angabe zum Infektionsrisiko durch MSM übertragen wurde, werden mindestens vier von fünf aller in Deutschland gemeldeten Syphilis-Fälle auf diesem Weg übertragen.

Bei 73% der Meldungen von 2012 lagen Angaben des Labors oder des behandelnden Arztes zur klinischen Symptomatik bzw. zum Infektionsstadium vor. Bei den Meldungen mit **Angaben zu klinischen Symptomen** handelte es sich bei 37% der Diagnosen um ein Primärstadium, bei 28% um ein Sekundärstadium und bei 33% um eine Infektion im Stadium der Früh- oder Spätlatenz. Ein zunehmendes Problem bei der epidemiologischen Bewertung stellt die Einordnung als Reinfektion oder Reaktivierung dar. Dabei ist anzunehmen, dass Reinfektionen bei MSM eine zunehmende Rolle spielen (Cohen 2012).

Der Anstieg der gemeldeten Syphilis-Infektionen geht in erster Linie auf MSM in Großstädten zurück. Es ist vorstellbar, dass die Anzahl der gestiegenen Syphilis-Infektionen auf eine höhere Bereitschaft der MSM, ungeschützte Kontakte einzugehen, zurückzuführen ist. Unter den über 55.000 Teilnehmern des deutschen Arms der EMIS (European MSM Internet Survey)-Studie (2010) gaben 25,4% der befragten Männer an, innerhalb der letzten 12 Monate ungeschützten insertiven Analverkehr mit Partnern mit unbekanntem oder diskordanten HIV-Serostatus gehabt zu haben. Unter HIV-positiven MSM war dieser Anteil mit 44,9% höher als bei HIV-negativen bzw. ungetesteten MSM (23,6%). Insgesamt berichteten 18,8% der HIV-negativen oder ungetesteten und 74,0% der HIV-positiven Teilnehmer, dass sie in den letzten 12 Monaten einen Bluttest auf sexuell übertragbare Infektionen (*sexually transmitted infections*; STI) hatten. Von denjenigen, die einen Bluttest erhalten hatten, hatten 5,9% der HIV-negativen oder ungetesteten und 16,5% der HIV-positiven MSM eine Syphilis-Diagnose erhalten (Bremer 2012). Diese Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, dass es eine Subgruppe von HIV-positiven MSM gibt, die eine höhere Bereitschaft zeigen, ungeschützte Kontakte einzugehen. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit,

Syphilis und andere STI weiterzugeben. 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). Risikofaktoren für eine Syphilis-Infektion sind rezeptiver Oralsex ohne Kondom, der Gebrauch von analem Sexspielzeug (Champenois 2012), aber auch eine größere Anzahl von Sexualkontakten, eine STI in der Vorgeschichte, und unregelmäßiger Kondomgebrauch bei Analsex (Mor et al. 2012). In der 2006 unter MSM durchgeführten Studie zu Wissen, Einstellung und Verhalten gegenüber STI (KABasSTI) gaben 2,4% der HIV-negativen und 15,8% der HIV-positiven MSM an, innerhalb der letzten 12 Monate mit einer Syphilis diagnostiziert worden zu sein (Schmidt & Marcus 2011).

Jeder Syphilispatient sollte gründlich über die möglichen Übertragungswege des Erregers und präventive Maßnahmen informiert werden. Ein regelmäßiges halbjähriges Screening (klinische Untersuchung, Syphilisserologie, GO, Chlamydien) auf weitere sexuell übertragene Erkrankungen sollte bei allen HIV-Infizierten durchgeführt 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 frühlatenter 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 STI-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).

5 Diagnostik

Die Diagnostik der Syphilis besteht aus der klinischen und ggf. auch der histopathologischen Analyse der vielfältigen Haut- und Schleimhautbefunde, den bildgebenden Untersuchungen von typischen Organveränderungen, der organotypischen Labordiagnostik einschließlich der Liquordiagnostik, dem direkten Erregernachweis bei frühen erregerreichen Läsionen und dem Nachweis von Anti-Treponemen-Antikörpern im Serum.

5.1 Klinische Diagnostik

W. Krause

5.1.1 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 und Martin (1997) nur eine Sensitivität von 31%. Auch multiple, schmerzhafte Ulzera können auftreten.

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).

5.1.2 Frühsyphilis, Sekundärstadium

Wenn keine Therapie erfolgt, kommt es meist erst nach Abheilung des Primäraffekts, in 15% noch während seines Bestehens, 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 erregerhaltigem Blut beobachtet, heute kann eine Infektion durch Organtransplantation verursacht werden (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 wie grippeartigen Symptomen, Fieber, Kopfschmerzen.

Die Hauterscheinungen stellen sich meist als nicht-juckendes Exanthem dar, 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. Sie sind an dunkler Haut oft schwer zu erkennen. 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“ palpiert 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.

5.1.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium

Bestehen die Krankheitszeichen der Syphilis bereits länger als ein Jahr, spricht man aus therapeutischen Gründen (längere Behandlungsdauer erforderlich) von Spätsyphilis. Die Erscheinungen des zweiten Stadiums können zurückgehen und bei etwa ¼ der Patienten erneut aufflammen (Rezidivexantheme), dann 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.

5.1.4 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.

Gummen treten auch an anderen Organen auf. Von besonderer klinischer Bedeutung sind die zerebralen Gummen wie überhaupt bei der Tertiärsyphilis Erkrankungen des zentralen Nervensystems im Vordergrund stehen (s. Kapitel 6 Neurosyphilis). Bei der infiltrierend-destruierenden Entzündung der Hinterwurzeln mit konsekutiver Schädigung der Hinterhörner und –stränge 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, psychotischen Episoden, Krämpfen und Koma (progressive Paralyse). Sind die Hirngefäße betroffen, so treten zerebrale Ischämien auf (meningovaskuläre Neurosyphilis, Details s. Kapitel 6 Neurosyphilis).

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.

5.2 Histopathologie

W. Bräuninger

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 Erregernachweis in histologischen Präparaten gibt es einen paraffingängigen Antikörper für den immunhistologischen Nachweis (Biocare Medical). Die Mitführung einer Positivkontrolle wird empfohlen. Die Versilberungstechniken nach Levaditi, Warthin-Starry oder Dieterle sind nicht mehr zu empfehlen. 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. Dabei ist die Methode nach Warthin-Starry wesentlich häufiger

falsch als die Methode nach Dieterle. Der Kit für die Silberfärbung nach Dieterle wird aber aus Strahlenschutzgründen wegen der Verwendung von Uranylнитrat nicht mehr vertrieben.

In den späten Stadien der Syphilis (späte Sekundärsyphilis und Tertiärsyphilis) sind häufig keine Erreger mehr im Gewebe vorhanden. Auch kann schon nach wenigen Gaben eines Antibiotikums sowohl immunhistologisch wie in der PCR bei eindeutiger klinischer und serologischer Syphilis der Erregernachweis negativ sein. Ein negativer histopathologischer bzw. molekularpathologischer Erregernachweis schließt demnach die Diagnose Syphilis nicht aus. Dies gilt, wie neuere Untersuchungen (Behrhopf et al. 2007) zeigen, auch für optimierte PCR Verfahren, deren Ergebnisse (bei etwas höherer Sensitivität) weitgehend mit denen der Immunhistologie übereinstimmen. Histopathologische Besonderheiten bei HIV-Koinfektion (McBroom 1999) siehe Kapitel 9.2. Diagnostik.

5.3 Labordiagnostik - Direkter Erregernachweis

H.-J. Hagedorn, D. Münstermann, M. Enders

5.3.1 Dunkelfeldmikroskopische Untersuchung (DFM)

Die dunkelfeldmikroskopische Untersuchung (DFM) erfolgt, indem Reizsekret aus dem Ulkus des Primäraffektes oder von nässenden Effloreszenzen des Sekundärstadiums gewonnen wird. Die Untersuchung muss direkt nach der Entnahme erfolgen, ein erfahrener Untersucher ist Voraussetzung. Nicht geeignet sind Abstriche aus der Mundhöhle oder dem Analkanal. Die typischen Dreh- und Knickbewegungen und die korkenzieherartige Morphologie der Organismen sind die entscheidenden diagnostischen Kriterien für *T. pallidum*. Die Nachweisgrenze beträgt ca. 1×10^5 Organismen/ml. Die Sensitivität und Spezifität der DFM erreichen 80 bis >95% bzw. 77 bis 100% abhängig von der Vorselektion der Fälle, die in den jeweiligen Studien untersucht wurden. Eine negative Dunkelfelduntersuchung schließt eine Syphilis nicht aus. Die DFM ist der einzige Test, der eine sofortige Diagnose, Behandlungsindikation und ggf. Partner-Identifizierung ermöglicht und somit die weitere Erregerübertragung verhindern kann (Lautenschläger 2006, MIQ 16 2012, Radolf et al. 2011). Alternative Verfahren zum Erregernachweis, die die Diagnose jedoch nur zeitverzögert zulassen, sind die Immunhistologie (s. Kapitel 5.2 Histopathologie) und die Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (s. Kapitel 5.3.2 Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren).

Bei klinischem Verdacht auf einen syphilitischen Primäraffekt oder eine oberflächlich erregerreiche (nässende) Läsion einer Sekundärsyphilis kann eine Dunkelfelduntersuchung durchgeführt werden.

5.3.2 Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren

Der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren mittels Amplifikationstechniken, z. B. mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist grundsätzlich aus jedem Untersuchungsmaterial möglich, z. B. aus Abstrichen, Gewebebiopsaten, Blut, Liquor cerebrospinalis, Amnion-

flüssigkeit oder Augenkammerwasser. Die Technik kann auch für Abstriche aus der Mundhöhle oder dem Rektum angewendet werden. Die Nachweisgrenze der PCR beträgt 1-65 Organismen, ist somit dem mikroskopischen Erregernachweis überlegen und erreicht bei der Syphilis im Stadium I eine Sensitivität von 78 bis 95% und im Stadium II bis zu 80% bei der Untersuchung von Abstrichmaterial aus erregerehaltigen Läsionen. Die Spezifität beträgt ca. 99%. Der Treponemen-DNA-Nachweis aus Blut bei immunkompetenten Erwachsenen führt in der Regel nicht zu zuverlässigen Resultaten und ist für die Routinediagnostik nicht geeignet. Der Stellenwert der Nukleinsäure amplifizierenden Techniken (NAT) als zusätzliches Untersuchungsverfahren im Rahmen der (Routine-)Syphilisdiagnostik in Deutschland kann derzeit nicht abschließend bewertet werden (MIQ 2012, Palmer et al. 2003, Radolf et al. 2011, Gayet-Ageron et al. 2012, Grange et al. 2012). Eine Anwendung der Treponemen-PCR könnte die differentialdiagnostische Abklärung der Ätiologie von Genital-Ulzera sein. Vorteile der Methode sind die hohe Spezifität und die grundsätzliche Möglichkeit zur Typisierung individueller *T. pallidum*-Stämme z. B. unter epidemiologischen Aspekten bzw. für wissenschaftliche Fragestellungen.

Bei Vorliegen eines Primäraffektes kann der Nachweis spezifischer Nukleinsäuren zum Erregernachweis durchgeführt werden.

5.4 Serologische Tests

5.4.1 Nicht-treponemenspezifische Antikörpertests

Standardverfahren sind der Veneral-Disease-Research-Laboratory-Test (VDRL-Test) und der in der Titerhöhe und Aussagekraft vergleichbare Rapid-Plasma-Reagin-Test (RPR-Test). Die in Deutschland ebenfalls häufig angewendete Cardiolipin-KBR entfällt zukünftig, da der Test nicht mehr verfügbar ist. Die wesentliche Antigenkomponente ist neben Lezithin und Cholesterin ein meist aus Rinderherzmuskulatur extrahiertes Lipoid (Cardiolipin). Dieses Antigen findet sich nicht nur in der Zellwand von Treponemen, sondern ist Bestandteil der Mitochondrienmembran menschlicher, tierischer und pflanzlicher Zellen. Ein positiver Cardiolipin-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 im Sekundärstadium in der Regel mit VDRL/RPR-Titern >1:8 ihr Maximum und sinken dann im Latenzstadium wieder ab. Ein rückläufiger Lipoidantikörpertiter nach Therapie gilt als Hinweis auf eine erfolgreiche Therapie. Im Zweifelsfall sollte die Bewertung von Verlaufskontrollen nur dann erfolgen, wenn die Probe im gleichen Testsystem (Hersteller) untersucht wurde (optimal im Parallelansatz mit der Vorprobe). Unspezifische (sogenannte biologisch falsch positive, Abk. BFP) Lipoidantikörperbefunde sind assoziiert mit anderen bakteriellen und viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Malignomen, Schwangerschaft und zunehmendem Lebensalter (Bundesgesundheitsamt 1979, LaFond & Larsen 2006, Larsen 1995, MIQ 2012, Radolf et al. 2011). Falsch negative Befunde können bei hoher Lipoidantikörperkonzentration und niedriger Serumverdünnung als sogenanntes Prozonphänomen auftreten (Beelar 1949).

5.4.2 *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* ssp. *pallidum*), Yaws bzw. Frambösie (*T. pallidum* ssp. *pertenue*), Bejel bzw. endemischer Syphilis (*T. pallidum* ssp. *endemicum*) und Pinta (*Treponema carateum*) eine weitgehende Identität der Antigenstrukturen besteht (MIQ 2012).

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

Bei diesen Tests sind Treponemenantigene (Ultraschallhomogenate oder Detergenzienextrakte von *T. pallidum*) an Erythrozyten oder Gelatinepartikel gebunden. Es werden simultan spezifische IgG- und IgM-Antikörper erfasst. 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 98 - 99% angegeben, die Sensitivität stadienabhängig zwischen 82 und 100% (MIQ 2012, Radolf et al. 2011). Eine Quantifizierung der Testresultate durch Titerbestimmung wird empfohlen (Hagedorn 2012, MIQ 2012).

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*. Der Test erfasst simultan IgG- und IgM-Antikörper und wird ungefähr ab der dritten Woche nach Infektion positiv. Eine separate 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 2012, Radolf et al. 2011).

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 nach Abtrennung der IgM- von der IgG-Fraktion des Serums treponemenspezifische IgM-Antikörper 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 sollten quantitativ (Titer) angegeben werden. Nach adäquater Therapie werden die Befunde in der Regel negativ (MIQ 2012).

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

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 (polyvalente Tests) sowie die getrennte quantitative Bestimmung von IgG- oder IgM-Antikörpern. Bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität sind polyvalente Immunoassays alternativ zum TPPA-/TPHA-Test als Screeningtest geeignet (French et al. 2008, Kingston et al. 2008, Larsen et al. 1995, MIQ 2012, Radolf et al. 2011, Schmidt et al. 2000).

IgG- und IgM-Western Blot:

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-(Tp 44.5-) 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, Hagedorn 2012, MIQ 2012, RKI 2003, Schmidt et al. 2000).

Syphilis-Schnelltests:

Zunehmend wird auch die Anwendung von Syphilis-Schnelltests als niederschwelliges Angebot zur raschen Abklärung einer möglichen Treponemeninfektion diskutiert. Die Antikörperdetektion erfolgt in der Regel mit immunchromatographischen Methoden unter Verwendung rekombinanter Treponemenantigene. Die Untersuchung von Vollblut, Blut aus heparinisierten Kapillaren, Plasma oder Serum ist möglich. Die Sensitivität und Spezifität von Schnelltests wurden abhängig vom eingesetzten Probenmaterial und Test zwischen 84,5 und 97,7% bzw. 84,5 und 99,1% ermittelt (Herring et al. 2006, MIQ 2012, Radolf et al. 2011). Die Testung von Serum ergibt die besten Resultate. In einer aktuellen noch unveröffentlichten Studie zur Beurteilung des Antikörperstatus mit dem Alere™Determine™Syphilis TP Test (Jansen K, Brockmeyer N et al. 2013, vorläufiger Endbericht zum Projekt „Evaluation der Testgüte eines Syphilis-Schnelltests in Kölner Testeinrichtungen) wurden die Sensitivität und Spezifität dieses Schnelltests für die Untersuchung von Serumproben mit 99,0% bzw. 99,3% bestimmt. Ein relevanter Teil der Syphilis-Schnelltestergebnisse (13,8%) fiel in der Blickdiagnostik sehr schwach aus. Hieraus können, abhängig von der Erfahrung und den Bedingungen der Testdurchführung, falsch negative Syphilis-Schnelltestergebnisse resultieren. Falsch negative Syphilis-Schnelltestergebnisse wurden nur bei Syphilis-Antikörper-Restbefunden beobachtet. Grenzwertige Befunde zeigten sich dagegen auch bei einer relevanten Zahl aktiver, behandlungsbedürftiger Treponemeninfektionen und in einigen Fällen auch erst nach mehr als 30 Minuten Inkubationszeit. Daher wurde für den Alere™Determine™ TP Test aus Sicherheitsgründen eine Inkubationszeit von 120 Minuten empfohlen, da ansonsten die Gefahr besteht, dass aktive infektiöse, in der Standarddiagnostik bereits positive, Syphilis-Erstinfektionen übersehen werden könnten. Ein negativer Schnelltest-Befund schließt eine hochinfektiöse Frühsyphilis nicht grundsätzlich aus. Ein

positiver Befund ohne Zusatzinformationen lässt keine Bewertung des aktuellen Infektionsstatus zu (MIQ 2012, RKI 2012). Schnelltests, die in ausreichend großen und validen Studien mit repräsentativer Patientenpopulation zu herkömmlichen Suchtests vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten aufweisen können eingesetzt werden.

Syphilis-Schnelltests (point-of-care test) mit einer den herkömmlichen Suchtests vergleichbaren Sensitivität und Spezifität können als Suchtests auf Syphilis-Antikörper eingesetzt werden.

5.5 Serologische Grunddiagnostik

Bei Verdacht auf Syphilis sollte zunächst eine erregerspezifische Suchreaktion durchgeführt werden. Als besonders geeignet hat sich hierfür der TPPA-/TPHA-Test erwiesen. Alternativ können Methoden mit vergleichbarer Sensitivität angewendet werden (Bundesgesundheitsamt 1979), z. B. ELISA oder Chemilumineszenztests (French et al. 2008, Kingston et al. 2008, MIQ 2012). Bei negativem Resultat entfallen im Allgemeinen 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, MIQ 2012). 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. Bei TPPA/TPHA-Screening können auch auf einem anderen Methodenkonzept basierende polyvalente Immunoassays (ELISA, Chemilumineszenz-Tests) und vice versa bei Immunoassay-Screening der TPPA/TPHA-Test zur Absicherung der Befundspezifität eingesetzt werden. Weiter kommen als Bestätigungstests in Betracht der IgG-FTA-Abs-Test, der IgG-Western Blot oder der IgG-ELISA.

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 Lipidantikörperbefund und /oder ein positiver spezifischer IgM-Antikörperbefund als Hinweis auf Behandlungsbedürftigkeit (Bundesgesundheitsamt 1979, French et al. 2008, Kingston et al. 2008, Larsen et al. 1995, MIQ 2012, Hagedorn 2012, RKI 2003, Singh & Romanowski 1999). Ein negativer IgM-Antikörperbefund schließt eine behandlungsbedürftige Syphilis nicht aus (siehe Kap. 7.2.1).

Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer, insbesondere auch asymptomatischer STI (serologische Diagnostik für HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen, Abstrichdiagnostik für Chlamydien und Gonokokken) angeboten werden.

Bei klinischem Verdacht oder zum Ausschluss einer Syphilis soll zunächst ein erregerspezifischer Suchtest durchgeführt werden. Geeignet hierfür sind TPPA, TPHA, TPLA oder andere polyvalente Immunoassays.

Ist der Suchtest reaktiv, soll ein spezifischer Bestätigungstest mit einem alternativen Antigenkonzept (FTA-Abs Test, IgM/IgG ELISA, IgG/IgM Westernblot, bei TPPA-/TPHA-Screening auch polyvalenter Immunoassay und vice versa bei Immunoassay-Screening auch TPPA-/TPHA) nachgeschaltet werden.

Bei positivem Bestätigungstest soll zur Unterscheidung einer Seronarbe von einer behandlungsbedürftigen Syphilis eine Bestimmung der Aktivitätsparameter (Cardiolipin-Antikörper, treponemenspezifisches IgM) durchgeführt werden.

Besteht der Verdacht auf eine sehr frühe Primärsyphilis (diagnostisches Fenster) soll gleichzeitig zum polyvalenten Suchtest ein spezifischer IgM-Test durchgeführt werden.

Besteht der Syphilisverdacht trotz negativem IgM-Nachweis (und negativem Syphilis-Suchtest) weiter, sollen beide Tests nach 2 Wochen wiederholt werden.

Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer STI (Serologien für HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C, Abstrichdiagnostik für Chlamydien und Gonokokken) angeboten werden.

5.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion

Da es unter Therapie noch zu signifikanten Titeranstiegen kommen kann (Holman et al. 2012), sollte der serologische Befund 3-4 Wochen nach Einleitung der Antibiotikatherapie (gleichzeitig mit der Überprüfung der Abheilung eventueller klinischer Befunde) als Ausgangswert für nachfolgende Verlaufsuntersuchungen kontrolliert werden. Sinnvoll ist die **quantitative** Antikörperbestimmung mit dem VDRL-/RPR-Test, dem 19S-IgM-FTA-Test oder dem IgM-ELISA und zusätzlich auch dem TPPA-/TPHA-Test oder einem anderen quantitativen (IgG-) Testverfahren, das treponemenspezifische Antikörper nachweist. Die erneute qualitative Untersuchung mit Bestätigungstests ist unnötig. Für die weiteren Verlaufskontrollen werden im ersten Jahr nach Therapie dreimonatige Intervalle empfohlen. Die Notwendigkeit weiterer Verlaufskontrollen über einen längeren Zeitraum ist dann ggf. im Einzelfall zu entscheiden.

Nach Behandlung einer Erstinfektion im Primär- oder Sekundärstadium wird ein Abfall des Lipidantikörpertiters um bis zu vier Titerstufen innerhalb eines Jahres als Hinweis auf eine adäquate Therapie angesehen (Workowski et al. 2010). Es ist jedoch zu beachten, dass dieses Kriterium nicht allgemeingültig ist, da die Antikörperkinetik sehr variabel verlaufen kann und abweichende Verläufe mit geringerem Titerabfall oder auch längerfristiger Lipidanti-

körperpersistenz in bis zu 15% der Frühsyphilisfälle vorkommen. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass je länger das Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn ist, desto langsamer der Abfall der Antikörper erfolgt (Brown et al. 1985, Romanowski et al. 1991, Rose et al. 1997, Singh & Romanowski 1999, Workowski et al. 2010, Sena 2011). 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 quantitative Monitoring treponemenspezifischer (IgG-) Antikörper (z.B. mittels TPPA-/TPHA-Test) 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 (Hagedorn 2012, MIQ 2012, Radolf et al. 2011, RKI 2003, Singh & Romanowski 1999).

Als Ausgangswert für die serologische Kontrolle des Therapieverlaufs soll 3-4 Wochen nach Therapieeinleitung ein quantifizierbarer und rasch ansprechender Aktivitätsparameter (abhängig vom Ausgangsbefund Lipoidantikörper-Titer im VDRL/RPR- und/oder im 19S-IgM-FTA-Test bzw. IgM-ELISA) bestimmt werden.

5.7 Serologische Befunde bei Reinfektion oder Reaktivierung

Mit Antikörperbestimmungen ist eine Unterscheidung zwischen den heute häufigen Reinfektionen und wahrscheinlich nur sehr selten vorkommenden Reaktivierungen 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 (MIQ 2012).

Diagnostik der Neurosyphilis siehe Kapitel 6.3 Diagnostik der Neurosyphilis

Besonderheiten der Syphilisdiagnostik bei Schwangeren (inklusive intrauterine Diagnostik) siehe Kapitel 7.2 Diagnostik in der Schwangerschaft

Besonderheiten der Syphilisdiagnostik bei Neugeborenen siehe Kapitel 8.3 Diagnostik der Syphilis connata

Besonderheiten der Syphilisdiagnostik bei HIV-Infektion siehe Kapitel 9.2. Diagnostik

6 Neurosyphilis

H. Prange, J. Weber

6.1 Klinik

Die Neurosyphilis hat verschiedene Manifestationsformen: die syphilitische Meningitis, die meningovaskuläre (Neuro-)Syphilis, die Tabes dorsalis und die progressive Paralyse. Von einer **asymptomatischen Neurosyphilis** spricht man nach internationalem Gebrauch, wenn positive Syphilis-Serologie, eine lymphozytäre Pleozytose und Liquorproteinerhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis, aber keine klinischen Symptome vorliegen (Ali & Roos 2002).

Im Sekundärstadium sind Meningitis, Polyradikulitis und selten vaskuläre Hirnstammsyndrome möglich. Die **syphilitische Meningitis** ist durch Meningismus, Kopfschmerz und Hirnnervenläsionen (fakultativ N. VIII, VII und III) gekennzeichnet.

Für das Tertiärstadium sind die nachfolgenden Manifestationsformen charakteristisch:

Meningovaskuläre Neurosyphilis (Syphilis cerebrospinalis) mit meningitischer und vaskulitischer Variante. Die meningitische Variante äußert sich in Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Optikusschädigung und selten Hydrozephalus. Die vaskulitische Variante geht mit Mono- oder Hemiparesen, Gesichtsfeldausfällen, Hirnstammläsionen, Schwindel, Hörverlust, spinalen Syndromen, symptomatischer Epilepsie (Tong et al. 2013) und hirnorganischen Psychosyndromen einher. Zugrunde liegt zumeist eine obliterierende Endarteriitis mit gehäuftem Befall der mittelgroßen Gefäße an der Hirnbasis (Eckelhart et al. 2002).

Paralytische Neurosyphilis (progressive Paralyse; Dementia paralytica; engl.: general paresis) ist eine chronisch-progrediente Enzephalitis mit kognitiven Defiziten, Kritik- und Urteilsschwäche, psychotischen Episoden, Sprechstörungen, Kopfschmerz und Schwindel, abnormer Pupillenreaktion, Zungentremor, epileptischen Anfällen, Reflexanomalien, schließlich schwerer Demenz, Harn- und Stuhlinkontinenz und Marasmus.

Tabische Neurosyphilis (Tabes dorsalis) ist primär eine chronisch progrediente dorsale Radikuloganglionitis mit sekundärer Rückenmarksschädigung (i. S. einer Wallerschen Degeneration). Die Syndromatik ist pathognomonisch mit Reflexverlust an den unteren Extremitäten, Pallanästhesie, Pupillenstörungen (zumeist reflektorische Pupillenstarre), Gangataxie, Überstreckbarkeit der Knie- und Hüftgelenke, Miktionsstörungen i. S. einer deafferenzierten Blase und Optikusläsion. Die Patienten klagen vor allem über einschießende („lanzinierende“) Schmerzen.

Syphilitische Gummien: umschriebene raumfordernde Granulome werden seltener angetroffen, entwickeln sich aber zumeist von den Meningen ausgehend an der Hirnkonvexität (Soares-Fernandes et al. 2007). Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation, kann aber länger stumm bleiben. Bei polytopem Auftreten spricht man von einer gummösen Neurosyphilis.

Unklassifizierbare Neurosyphilis beschreibt eine leichte, uncharakteristische neurologische Symptomatik bei gleichzeitig typischem Liquorbefund (Prange 1987)

Das Risiko bereits vor Eintritt in das Tertiärstadium eine Neurosyphilis zu entwickeln, scheint bei gleichzeitiger Infektion mit HIV bei 1,7 % zu liegen (CDC 2006)

6.1.1 Tabelle 1: Symptome bei ZNS-Beteiligung

Symptome bzw. Symptomkomplexe, die den Verdacht auf syphilitische ZNS-Beteiligung begründen (nach Prange 1987)

Meningovaskuläre Neurosyphilis	Progressive Paralyse	Tabes dorsalis	Sonstige Formen der Neurosyphilis
Hemisynndrome (apoplektiform oder schleichender Verlauf), Hemianopsie	Hirnorganisches Psychosyndrom	Beineigenreflexe abgeschwächt oder erloschen	Spastische Spinalparalyse
Hirnorganisches Psychosyndrom, Verwirrtheitssyndrom	Sprech- und Sprachstörungen	Vibrationsempfinden gestört, untere Extremität	Amyotrophie
Diffuse Stammhirnsynndrome mit Hirnnervstörungen (Nn. III, V, VI, VII und VIII)	Wesensänderung und/oder Psychotische Episoden	Pupillen-anomalie (vor allem reflektorische Pupillenstarre)	Zerebrale Fokalsymptome durch raumfordernde Gummen
Hirnnervenausfälle (V, VII, VIII)	Dyssynergie	Gangataxie	Zervikale Myelopathie
Isolierte Okulomotorius-Parese	Abnorme Pupillenreaktionen	Lageempfinden gestört	Hirnnervenausfälle bei Sekundärsyphilis
Akuter Hörverlust	Epilepsie	Blasenstörungen	Polyradikulitis
Passagere Seh- oder Hörstörungen	Chronische Kopfschmerzen	Augenmuskelparesen	Meningitische Symptome bei Sekundärsyphilis
Akute Vertigo mit oder ohne zerebellären Symptomen	Gestörtes Tiefenempfinden	Lanzinierende Schmerzen	Optikus-Neuritis
Disseminierte, vorzugsweise spinale Symptomatik	Gangunsicherheit im Dunklen	Überstreckbare Gelenke (Knie, Hüfte)	
Epileptische Anfälle (zumeist fokal)	Reflexanomalien, pathologische Reflexe	Thorakale Hyperpathie	
Subakute meningitische Symptome	Schwindel	Distale Paraesthesien	

6.2 Pathologie der Neurosyphilis

Bereits im Sekundärstadium ist eine Mitreaktion des ZNS möglich; Lukehart et al. (1988) demonstrierten einen Erregernachweis im Liquor mittels rabbit-inoculation-test (RIT) bei 30% der Untersuchten. Eine (zumeist symptomlose) Liquorpleozytose fand man in diesem Stadium bei 40% der Untersuchten. Da im natürlichen Verlauf der Syphilis nur 5–10% der Erkrankten Jahre bis Jahrzehnte später eine Neurosyphilis entwickeln (Clark u. Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964), ist offensichtlich eine Selbstheilung im ZNS möglich. Es ist allerdings unbekannt, wie dieser „Klärungsprozess“ des ZNS zustande kommt. Sicher erscheint nur,

dass sich bei Koinfektion mit HIV häufiger eine Neurosyphilis entwickelt und hier diese Elimination gestört zu sein scheint (Hook u. Marra 1992, Marra et al. 2004). Die 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 im ZNS nicht nur bei Paralytikern, sondern auch bei Patienten mit meningovaskulärer Neurosyphilis kleinfleckige Demyelinisationsherde und senile Plaques, deren apoptosefördernde Wirkung allgemein akzeptiert wird (Brinar & Habek 2006; Obi et al. 2007). Dies könnte eine Erklärung für die oft zu registrierende fehlende klinische Besserung nach der infektionsimmunologisch erfolgreichen Behandlung sein.

6.3 Diagnostik der Neurosyphilis

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 und Schaberg (1985) festgeschrieben, wonach eine Neurosyphilis vorliegt, wenn ein reaktiver Liquor-VDRL-Test zusammen mit einer erhöhten Liquorleukozytenzahl ($> 5 \text{ c}/\mu\text{l}$) und ein erhöhtes Liquorprotein ($> 40 \text{ mg/dl}$) vorliegen (CDC Leitlinien 2010; Stoner et al. 2007). Der Liquor-VDRL-Test weist je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 30–78 % auf (Singh et al. 1999). Bei Borreliose kann auch der TPHA falsch positiv ausfallen.

Wegen dieser diagnostischen Unschärfe wurden im deutschsprachigen Raum etwas modifizierte Diagnosekriterien für den syphilitischen ZNS-Prozess gewählt (Prange 2011). Danach leidet ein Patient **wahrscheinlich** an einer Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte 1–3 und immer der Punkt 4 gegeben sind:

1. Chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
2. Pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose ($> 4 \text{ c}/\mu\text{l}$), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein $> 500 \text{ mg/l}$ oder Albumin-Quotient $> 8,0$ (Felgenhauer et al. 1999) oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS
3. Günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika
4. Positiver Ausfall des TPPA- (oder TPHA-)Tests und eines spezifischen Bestätigungstests im Serum.

Ein Patient leidet **sicher** an einer Neurosyphilis, wenn eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion, messbar über einen spezifischen Antikörperindex* vorliegt. (*Empfohlen: Intrathekaler *Treponema pallidum* Antikörper-Index (ITpA) nach Prange und Müller oder TP-Antikörperindex (*Treponema pallidum*-Antikörperindex nach Reiber).

Ein positiver Titer von $> 1:32$ im nicht-treponemalen Serum-Rapid-Plasma-Reagin (RPR)-Test soll eine hohe Aussagekraft als „Prädiktor“ einer Neurosyphilis besitzen (Marra et al. 2004; Stoner et al., 2007). Vorgenannte Autoren empfehlen in solchen Fällen die Liquorgewinnung und -untersuchung. Da der RPR-Test in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt wird und die Daten der Arbeitsgruppe Marra einer weiteren Evaluierung bedürfen,

folgt das **diagnostische Procedere beim Verdachtsfall auf Neurosyphilis** den bekannten Vorgaben (Prange 2011):

- Anamnese und klinischer Neurostatus
- Syphilisserologie (TPPA- oder TPHA-Test, FTA-Abs-Test u.a.)
Lipoidreaktionen (VDRL-Test, Cardiolipin-KBR oder RPR-Test)
Suche nach treponemenspezifischen IgM-Antikörpern im Serum (19S-IgM-FTA-Abs-Test, TP-IgM-ELISA oder IgM-Westernblot)
- Liquordiagnostik (siehe 6.3.1 Tabelle 2: Liquorbefunde bei Neurosyphilis): Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat, Albumin-, IgG- und IgM-Quotient; als Index für spezifische Antikörper werden der ITpA-Index oder der TPHA-AI empfohlen (Prange et al. 1983; Reiber und Peter 2001)

$$\text{ITpA Index} = \frac{\text{TPHA Titer}_{\text{CSF}} \times \text{IgG}_{\text{serum}}}{\text{TPHA Titer}_{\text{serum}} \times \text{IgG}_{\text{CSF}}}$$

Bei fehlender Antikörperproduktion gegen *Treponema pallidum* (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 Reliabilität (Sensitivität 84%, Spezifität 100%; Prange & Bobis-Seidenschwanz 1995).

6.3.1 Tabelle 2: Liquorbefunde bei Neurosyphilis

Krankheitsbild	Zellzahl (pro µl)	Zellbild	Totalprotein	ZNS-eigene IgG-Synthese	Oligo-klonales 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
Koninatale 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

Der TP-Antikörperindex (Tp-AI nach Reiber) wird in identischer Weise wie der ITpA-Index bestimmt, aber über ELISA-Einheiten. Dadurch können bei entsprechender Verdünnung des Serums die Proben direkt verglichen werden mit dem Ergebnis einer höheren Empfindlichkeit (Grenzwert ≤ 1,5). Da sich ITpA-Index und TPHA-AI nach der Therapie erst im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten normalisieren, sind diese Antikörperspezifitätsindizes (AI) nicht als Aktivitätsparameter geeignet. Bei aktiver Neurosyphilis im späten Tertiärstadium können der

VDRL-Test und selten auch einmal der IgM-Antikörpernachweis (im Serum) negativ ausfallen.

6.3.2 Tabelle 3: Indikationen für Lumbalpunktion

Indikationen für Lumbalpunktion und Liquordiagnostik bei positiven treponemenspezifischen Seroreaktionen (nach DGN-Leitlinie 2013; AWMF –Reg. Nr. 030-101)

1. Neurologische, psychiatrische, ophthalmologische oder otologische Symptomatik (streng indiziert bei unbekannter Vorgeschichte)	2. HIV-Infektion plus Syphilis: Indikationen bei Komorbidität (oder relevanter Immundefizienz, CD4 <200 Zellen/ μ l) s. Kapitel 9.2. Diagnostik und 10.8 Therapie bei HIV-Infektion	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 Rezidivinfektion (z. B. erneute IgM-Positivität und/oder Wiederansteigen der VDRL-Titer $\geq$ 2 Stufen)
---	---	---	--	--

6.3.3 Zusätzliche Untersuchungen

- MRT: Erfassung von Ischämiearealen, Demyelinisierungsherden, Hydrozephalus und Gummen (MR-Spektroskopie); Ausschluss anderer Krankheiten;
- Weitere diagnostische Verfahren wie EEG, evozierte Hirnpotenziale, EMG/NLG, spinales MRT, Nativ-Röntgen wie auch ophthalmologische, otologische und neuorologische Zusatzdiagnostik kommen je nach klinischer Symptomatik zum Einsatz.

Die Differenzialdiagnostik richtet sich nach den Krankheitsstadien:

- Im Sekundärstadium sind „aseptische“ Meningitiden anderer Ätiologie auszuschließen. Koinfektionen von Syphilis und HIV sind wegen überlappender Risikogruppen von zunehmender Bedeutung. Bei Hirnnervenläsionen ist an Komplikationen durch Herpesvirusinfektionen (Herpes simplex, Varicella zoster, Zytomegalie, Epstein Barr) oder -Reaktivierungen zu denken (Diagnostik: Liquor-PCR; intrathekale Antikörpersynthese).
- Im Tertiärstadium richten sich die differenzialdiagnostischen Erwägungen nach der klinischen Manifestationsform:
 - o **Meningovaskuläre Neurosyphilis:** septisch-embolische Herdenzephalitis (Endokarditis ausschließen!), Zostervaskulitis (nach Zoster oticus), Borrelienvaskulitis, Vaskulitiden bei Mykoplasmen und selteneren Erregern, Vaskulitiden bei Autoimmunkrankheiten, tuberkulöse Meningitis.
 - o **Progressive Paralyse:** alle chronischen Enzephalitisverläufe einschließlich MS sowie Demenzprozesse (PML – Progressive Multifokale Leukenzephalopathie; CMV-Enzephalitis, Morbus Whipple).

- o **Tabes dorsalis:** funikuläre Spinalerkrankung bei B12-Avitaminose, „Pseudotabes“ diabetica, urämica, porphyrica und alcoholica.

Eine Neurosyphilis soll ausgeschlossen werden, wenn bei nachgewiesener Syphilis unklare neurologische Symptome, eine kardiovaskuläre Beteiligung oder Gummien festgestellt werden.

Auch wenn ein Therapieversagen oder ein Rezidiv der Syphilis diagnostiziert wird, soll eine Neurosyphilis ausgeschlossen werden.

Bei klinischem Verdacht auf eine Neurosyphilis sollen folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

1. neurologisch/psychiatrischer Status
2. Syphilisserologie mit Aktivitätsparametern im Serum (IgM-Antikörper, Cardiolipinantikörper)
3. Liquordiagnostik (mit Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Laktat und den Quotienten für Albumin, IgG und IgM)
4. Nachweis von Cardiolipin-AK und spezifischer Antikörpersynthese im ZNS (ITpA-Index oder TP-Antikörperindex nach Reiber)

Zur Behandlung der Neurosyphilis siehe Kapitel 10.4 Therapie der Neurosyphilis.

7 Syphilis in der Schwangerschaft

K.U. Petry

7.1 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%.

7.2 Diagnostik in der Schwangerschaft

7.2.1 Serologie in der Schwangerschaft

Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine Syphilis- (Lues-) Suchreaktion (s. Abschnitt 3.5) durchgeführt werden. Im Mutterpass wird lediglich die Durchführung, nicht aber das Ergebnis der Untersuchung dokumentiert (Mu-Ri 2012). Eine Indikation zur serologischen Diagnostik besteht auch bei entsprechenden klinischen Befunden und nach Risikokontakten. 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-Antikörperbefund Schwangere mit einem TPPA-/TPHA-Titer > 1:5.120. und/oder einem positivem Lipoidantikörperbefund aus Sicherheitsgründen zu therapieren (RKI 2003, Enders et al. 2006, MIQ 2012).

7.2.2 Diagnostik beim Feten (intrauterine Syphilis)

Auffällige Ultraschallbefunde (z. B. Plazentomegalie, Hepatomegalie, Aszites, Hydrops fetalis) sind bei diagnostizierter mütterlicher Syphilis als Hinweis auf eine intrauterine Infektion zu werten (Wendel 2002). Die invasive Pränataldiagnostik basiert auf dem Erregernachweis mittels NAT aus Fruchtwasser und Fetalblut sowie dem Nachweis von Cardiolipin-Antikörpern und Treponemen-spezifischen IgM-Antikörpern (19S-IgM-FTA-ABS-Test, IgM-Immunoblot) im Fetalblut.

Bei mütterlicher Syphilis sind auffällige geburtshilfliche Ultraschallbefunde (z. B. Plazentomegalie, fetale Hepatomegalie +/- Aszites, Hydrops fetalis) starke Hinweise auf eine fetale Syphilis.

Auf die Sicherung der Diagnose durch invasive Pränataldiagnostik (direkter Erregernachweis (NAT) aus dem Fruchtwasser und Fetalblut und/oder serologischem Nachweis spezifischer IgM- und Lipoidantikörper im Fetalblut) sollte verzichtet werden.

Therapie der Syphilis in der Schwangerschaft siehe Kapitel 10.6 Therapie in der Schwangerschaft

7.3 Prävention der vertikalen Transmission

Durch das in Deutschland 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 (Richtlinien des Bundesausschusses). Nach einer Metaanalyse lassen sich durch Screening und Therapie aller infizierten Schwangeren 97% der

Fälle von konnataler Syphilis verhindern (Blencowe 2011). 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 bei Frauen insgesamt niedrige Zahl von 300 +/- 30 Neuerkrankungen pro Jahr an Syphilis und die systematische serologische Untersuchung aller Schwangeren im Rahmen der Vorsorge haben dazu geführt, dass von 2001 bis 2004 jeweils nur 7 Neugeborene/Jahr in Deutschland mit einer konnatalen Syphilis gemeldet wurden, diese Zahl fiel von 2005 bis 2009 auf 2-5 Fälle pro Jahr, 2010 wurde nur ein Fall und 2011 wurden zwei Fälle gemeldet (RKI 2012). Die niedrige Prävalenz der Syphilis hat in vielen Industriestaaten dazu geführt, dass die Syphilis connata nicht mehr als ein medizinisches Problem wahrgenommen wird und - wie bereits in der Schweiz erfolgt - das Screening von Schwangeren eingestellt wird. Dies birgt, wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde, die Gefahr eines erst spät erkennbaren Wiederanstiegs der konnatalen Syphilis (Meyer Sauter 2012), eines nicht mehr konsequent durchgeführten Screenings und eines mangelhaften Managements von infizierten Schwangeren und Neugeborenen (Chakraborty & Luck 2007).

7.4 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 wurde durch dieses Vorsorgeprogramm in Deutschland bis auf wenige Einzelfälle/Jahr eliminiert.

Bei jeder Schwangerschaft soll möglichst früh im Rahmen der Schwangerenvorsorgeuntersuchungen eine Syphilis ausgeschlossen werden (Schwangeren-Screening).

Besteht Verdacht auf eine während der Schwangerschaft erworbene Frühsyphilis richtet sich die Diagnostik nach den Standardempfehlungen (siehe Kapitel 5 Diagnostik).

8 Syphilis connata

W. Handrick, M. Enders

8.1 Pathogenese

Die konnatale Syphilis ist Folge einer transplazentaren Übertragung der Erreger auf das Kind. Die Übertragungsrate ist umso höher, je kürzer die seit der Infektion der Mutter vergangene

Zeitspanne ist. Bei Infektion der Mutter während der Schwangerschaft beträgt die Übertragungsrate 50–100%. Selten werden die Erreger bei Passage der Geburtswege auf das Kind übertragen. Bei ausbleibender Therapie der Schwangeren kommt es in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium der Mutter in 3–20% zur Totgeburt, bei den lebend geborenen Kindern handelt es sich zum Teil um Frühgeborene (Kollmann & Dobson 2011). Die inadäquate Behandlung der Mutter ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine konnatale Syphilis. Therapieversager (d. h. konnatale Syphilis trotz Therapie der Mutter) werden vor allem dann beobachtet, wenn der Zeitabstand zwischen Therapiebeginn und Entbindung weniger als 6 Wochen beträgt, Therapiedauer und -dosis falsch gewählt sind oder die Schwangere mit einem nicht optimalen Antibiotikum (z.B. Makrolid, Oralpenicillin) behandelt wird. Weitere Risikofaktoren für eine konnatale Syphilis können Erstinfektion oder Reinfektion der Mutter nach der initialen Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung bzw. Fehlinterpretation serologischer Befunde sein (Enders et al 2006, Mabey & Peeling 2011, Tridapalli et al 2012, Zhou et al 2012). Das von WHO und CDC empfohlene Behandlungsschema mit Benzathin-Penicillin G ist bei den meisten (Alexander et al 1999), aber nicht bei allen Schwangeren mit Syphilis effektiv (Donders et al 1997, Rawstron et al 1991).

8.2 Klinik der Syphilis connata

50–70% der Kinder mit konnataler Syphilis sind bei Geburt klinisch unauffällig, nur einige Kinder (meist Frühgeborene) zeigen Symptome: Atemnotsyndrom, Ödeme (bzw. Hydrops), Hepatosplenomegalie, vorgewölbtes Abdomen, Hauteffloreszenzen, Ikterus und Blässe. Zu den Symptomen und Befunden, die bei den bei Geburt unauffälligen Kindern im Laufe der ersten 2. Lebensjahre auftreten können, zählen Fieber, nachlassende Trinkleistung, Hepatosplenomegalie, vorgewölbtes Abdomen, Enteritis, makulopapulöse und vesikuläre Hauteffloreszenzen, generalisierte Lymphknotenschwellung, Blässe, Ikterus, Ödeme, Rhinitis (Koryza), Pseudoparosteose (durch schmerzhafte Periostitis) sowie verschiedene ZNS-Symptome (Boot 1992, Handrick et al 2003, Ortiz-Lopez et al 2012). Insbesondere bei Vorliegen von nur bedingt richtungsweisenden Symptomen (zum Beispiel isolierte Pseudoparosteose) und unauffälliger Schwangerschaftsanamnese kann die Diagnose schwierig sein (Seeger-Fritz & Bertram 2006). Mukokutane Läsionen und Sekrete (z. B. Koryza) enthalten Spirochäten, die bei Kontakt übertragen werden können.

Spätmanifestationen (Beginn nach dem 2. Lebensjahr, meist in den ersten 2 Lebensdekaden) können verschiedene Organe betreffen, so ZNS (Hirnnervenausfälle, Krampfanfälle, Hydrozephalus), Augen (Uveitis, Keratitis), Ohren (Taubheit), Haut- und Schleimhäute (Rhagaden), Zähne (Tonnenzähne) und Knochen, z. B. Veränderungen an Gaumen, Stirn, Nase („Sattelnase“) und Tibia sowie Schwellung der Kniegelenke (Singhal et al 2011, Woods 2005). Diese Patienten sind nicht mehr kontagiös. Es gibt nicht wenige Publikationen über Patienten, bei denen erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter die Diagnose „konnatale Syphilis“ gestellt wurde (Handrick et al. 2010;2011). Ein Grund für die späte Stellung der Diagnose dürfte sein, dass diese Patienten aus verschiedenen Gründen mehrfach Antibiotika erhielten (z. B. wegen respiratorischer Infektionen), wodurch die Syphilissymptomatik abgeschwächt, die Syphilis aber nicht geheilt wurde.

8.3 Diagnostik der Syphilis connata

Die Diagnostik der konnatalen Syphilis basiert in erster Linie auf gleichzeitigen serologischen Untersuchungen bei Mutter und Kind (Larsen et al 1995). Dabei werden quantitative Tests (TPPA-/TPHA, VDRL-/RPR-Test oder Cardiolipin-KBR, 19S-IgM-FTA-Abs-Test, s.a. Kapitel 5.4 Serologische Tests) und Immunoblots miteinander verglichen. Der Erregernachweis aus kindlichen Proben mittels PCR (z.B. EDTA-Blut, Abstrichen von Läsionen bzw. Effloreszenzen) und Plazenta ist nicht ausreichend evaluiert.

Beim Neugeborenen können treponemenspezifische IgG-Antikörper von der Mutter stammen (diaplazentar übertragen) oder vom Kind als Antwort auf die Infektion gebildet werden. Daher müssen Neugeborene auch auf treponemenspezifische IgM-Antikörper (keine diaplazentare Übertragung) untersucht werden. Hierzu sollten möglichst 2 Testarten (z. B. 19S FTA-ABS-IgM und Immunoblot-IgM) herangezogen werden. Außerdem sollten parallel bei Mutter und Kind die Cardiolipin-Antikörper-Titer (quantitativer VRDL/ RPR) bestimmt werden. Ein 4fach höherer Cardiolipin-Antikörper-Titer beim Kind spricht ebenso wie der positive IgM-Nachweis für konnatale Syphilis.

Labordiagnostisch kann eine konnatale Syphilis zum Zeitpunkt der Geburt weder durch negative Erreger- noch negative Antikörpernachweise zu 100% ausgeschlossen werden (Woods 2005). IgG-Antikörper und Lipoidantikörper der Mutter sind in der Lage, die Plazenta zu passieren und sind somit im Serum des Neugeborenen mit vergleichbarem Titer nachzuweisen. Diese Leihantikörper werden mit einer Halbwertszeit von ca. 21 Tagen eliminiert (Hagedorn 1983). In Abhängigkeit von der Höhe ihrer Konzentration im kindlichen Blut bei Geburt sinken die mütterlichen Leihantikörper meist innerhalb von 6 (Cardiolipin-Antikörper) bzw. 12 Monaten (Treponemen-spezifische IgG-Antikörper) unter die Nachweisgrenze. Unter effektiver Therapie sollten bei Kindern mit konnataler Syphilis Cardiolipin-Antikörper nach 6 (-12) Monaten nicht mehr nachweisbar sein. Treponemen-spezifische IgG-Antikörper können unter Therapie negativ werden, aber auch über einen längeren Zeitraum (zum Teil lebenslang) persistieren (Rawstron et al 2001, Singh et al 2013, Chang et al 1995). Säuglinge sollen in regelmäßigen (vierteljährlichen) Abständen klinisch und serologisch nachuntersucht werden, bis mütterliche Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Hinweise auf eine konnatale Syphilis können sein:

- ein positiver IgM-Antikörperbefund im 19S-IgM-FTA-Test, im IgM-ELISA oder IgM-Immunoblot
- ein positiver Lipoid-IgM-Antikörperbefund (Bestimmung mittels Immunoblot)
- differente Bandenmuster, z. B. im Immunoblot bei Mutter und Kind
- im Vergleich zum Befund der Mutter 4-fach höhere Lipoidantikörpertiter beim Neugeborenen
- eine Antikörperpersistenz bei Verlaufskontrollen während des ersten Lebensjahres (Hagedorn et al. 1983, Larsen et al. 1995, MIQ 2012, RKI 2003).

Bei klinischen Auffälligkeiten postnatal oder im Verlauf, unzureichender Behandlung der Mutter in der Schwangerschaft oder fraglicher Compliance der Eltern im Hinblick auf die Nachuntersuchungen sollte die Indikation zur Therapie großzügig gestellt werden. Bei

Verdacht auf ZNS-Beteiligung wird der Liquor untersucht. Pleozytose, erhöhte Eiweißkonzentration, reaktiver Liquor-VDRL, erhöhter Antikörperindex und Erregernachweis mittels PCR (s. Kapitel 7 Syphilis in der Schwangerschaft) sprechen für eine ZNS-Beteiligung. Der CRP-Wert im Serum ist meist erhöht. Oft finden sich Anämie und Thrombozytopenie. Es handelt sich dabei am ehesten um eine hämolytische Anämie, die Thrombozytopenie gilt als Komplikation der Splenomegalie. Seltener kommt es zu einer Thrombozytose. Kommt es zu einer Panzytopenie, kann es sich um ein Hämophagozytosesyndrom handeln.

Erhöhte Transaminasenwerte dürften Folge der syphilitischen Hepatitis sein. Auch die alkalische Phosphatase kann erhöht sein. Bei Nierenbeteiligung kann es zu Proteinurie und Hämaturie kommen (Boot 1992).

Da sich bei 50 – 90% der Kinder Knochenveränderungen finden, spielt das Röntgen in der Diagnostik eine wichtige Rolle (Seger-Fritz & Bertram 2006). Diese Knochenveränderungen sind vielfältig und unspezifisch (Periostitis, Osteochondritis, lytische Läsionen). Sie betreffen in der Regel mehrere Knochen (oft bilateral und symmetrisch). Auch pathologische Frakturen können vorkommen (cave Fehldiagnose „Misshandlung“). Mittels Ultraschall lassen sich Splenomegalie und Aszites nachweisen. Als Differenzialdiagnosen kommen andere konnatale bzw. perinatale Infektionen, Hepatitis, Anämie, Hydrops anderer Genese und Misshandlung (Knochenveränderungen!) in Betracht.

8.4 Prophylaxe

Die beste Prophylaxe der Syphilis connata ist die rechtzeitige Erkennung und adäquate Therapie der Syphilis bei Schwangeren. Bei Kindern mit Syphilis connata im Frühstadium besteht Ansteckungsgefahr, insbesondere bei Kontakt mit Blut, nässenden Effloreszenzen bzw. Nasensekret. Wenn die Penicillintherapie > 24 Std. erfolgt ist, gelten die Kinder nicht mehr als kontagiös (Woods 2005).

Bei Verdacht auf Syphilis connata sollen beim Kind zwei unabhängige IgM Tests (z. B. 19S FTA-ABS-IgM und Immunoblot-IgM) und bei Kind und Mutter eine Bestimmung der Cardiolipin-Antikörper-Titer (VDRL/RPR) durchgeführt werden.

Ist einer der IgM Tests im kindlichen Blut positiv oder ist der Cardiolipin-Antikörper-Titer des Kindes 4-fach über dem mütterlichen Wert, ist von einer behandlungsbedürftigen Syphilis auszugehen.

Besteht bei klinischem Verdacht auf eine Syphilis connata serologisch kein Nachweis einer behandlungsbedürftigen Syphilis sollen vierteljährliche Laborkontrollen (19S FTA-ABS-IgM-Test und Immunoblot-IgM-, VDRL/RPR- und IgG-Antikörpertests) durchgeführt werden bis VDRL/RPR- und IgG-Antikörpertests aufgrund des Abbaus mütterlicher Antikörper negativ geworden sind.

Therapie der Syphilis connata siehe Kapitel

10.7 Therapie der konnatalen Syphilis.

9 Syphilis bei HIV-Infektion

N. Brockmeyer, A. Potthoff

9.1 Klinik und Verlauf

Die Manifestationen der Syphilis sind vielfältig. Ihr stadienhafter Verlauf unterscheidet sich bei HIV-positiven Patienten im Wesentlichen nicht von dem bei HIV-negativen Patienten (Rompalo 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 (Abklatzphänomen) (Rompalo 2001). Ebenfalls treten häufiger Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen auf. Weitere Symptome sind generalisierte Lymphknotenschwellung und Splenomegalie. Im Serum finden sich gehäuft Transaminasenerhöhungen (Jung 2012). Eine gleichzeitig vorliegende Hepatitis C sollte ausgeschlossen werden (Krznicaric 2012). Zudem müssen oligosymptomatische Fälle berücksichtigt werden, bei denen trotz negativer VDRL-Tests im Liquor bei fehlender Klinik eine latente Syphilis zu Liquorveränderungen führt (Malessa 1996). Die Entwicklung neurologischer Symptome scheint auch von der CD4+ Zellzahl abhängig zu sein. Marra (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 1997). Bei den Hautveränderungen sieht man gehäuft Ulzerationen und Nekrosen, verbunden mit hohem Fieber und Abgeschlagenheit im Sinne einer Syphilis maligna (Körper 2004). Die Ätiologie für das gehäufte Auftreten bei HIV-Koinfektion ist bisher nicht geklärt (Czelusta 2000). Die Latenzperiode zwischen Stadium II und der Tertiärsyphilis ist bei HIV-positiven Patienten oft stark verkürzt (Hutchinson & Hook 1990, Musher 1990, Potthoff & Brockmeyer 2005). Teils treten Symptome mehrerer Stadien nebeneinander auf.

9.2. 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 3-6 Monate) auf das Vorliegen einer Syphilis zu untersuchen.

Die meisten HIV-infizierten Patienten mit gleichzeitiger Syphilis zeigen eine typische klinische Symptomatik und eine reaktive Serumreaktion. Bis zu 40% der Patienten mit primärer oder sekundärer Syphilis weisen pathologische Liquorveränderungen auf, so dass bei allen Syphilis/HIV-Koinfizierten mit fortgeschrittener Immundefizienz (CD4-Zellzahl <200 Zellen/ μ l) auch ohne neurologische Symptomatik eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden sollte (Brandon et al. 1993, Malessa et al. 1996, Marra et al. 2004). Zu beachten ist, dass die Serologie nicht immer zuverlässig ist. Falsch negative Testergebnisse werden durch eine inadäquate Antikörperproduktion und eine in vivo Blockierung der IgM-Synthese bei sehr hohen IgG-Spiegeln, die gelegentlich auch bei HIV-negativen Syphilispatienten vorkommen, erklärt. Auch übermäßig hohe VDRL-Antikörpertiter können über das

Prozonenphänomen 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 1990). McBroom et al. (1999) zeigten, dass eine HIV-Koinfektion nur einen geringen Effekt auf die kutane Antwort gegen *Treponema pallidum* während der Sekundärsyphilis 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 1999, Myint 2004).

9.3 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 erfolgt wie bei Nicht-HIV-Infizierten (Cousins 2012, Muldon 2012) und erfordert besondere Sorgfalt und regelmäßige Kontrollen (alle 3 Monate). Der Ausschluss weiterer sexuell übertragbarer Erkrankungen (Serologien für HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C, Abstrichdiagnostik für Chlamydien und Gonokokken) soll angeboten werden.

Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion s. Kapitel

10.8 Therapie bei HIV-Infektion.

10 Therapie der Syphilis

H. Schöfer

Zur Behandlung der verschiedenen Stadien der Syphilis wurden weltweit nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt (Paryani et al. 1994, Rolfs et al. 1997, Serragui et al. 1999, Rompalo et al. 2001, Hook et al. 2002, Riedner et al. 2005, Cousins et al. 2012, Bai et al. 2012).

Schwachstellen dieser teilweise schon älteren Studien sind

1. kleine Fallzahlen (und eine dadurch fehlende Stratifizierung nach Kriterien wie Syphilisstadium, antiretroviraler Therapie, CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast – bei ca. 50% der Patienten besteht eine Syphilis und HIV-Komorbidität!)
2. hohe Raten von Patienten, die im Follow-up (besonders im Langzeit-Follow-up) verloren gehen und

3. das Fehlen allgemein anerkannter Parameter für den Therapieerfolg (Farhi et al. 2010).

Die Therapieempfehlungen der ursprünglichen Leitlinie wurden 2005 zunächst auf Expertenebene erarbeitet und 2008 unter Einbeziehung aller klinischen Studien und internationalen Leitlinien aktualisiert. Seither sind nur wenige weitere klinische Studien (Hook et al. 2010, Cousins et al. 2012, Manavi et al. 2007) und eine Cochrane Analyse zu Syphilistherapiestudien (Bai et al. 2012) veröffentlicht worden. Die Syphilisleitlinien der US-amerikanischen CDC wurden zuletzt 2010 (Workowski et al. 2008), die europäischen IUSTI (French et al. 2008) und die britischen BASSH Leitlinien 2008 (Kingston et al. 2008) aktualisiert.

10.1 Grundlagen

Treponema pallidum ist auch nach 70 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 (Norgard & Miller 1981) und eines Erythromycin-resistenten *T. pallidum*-Stammes (Stapleton et al. 1985) spielten in den vergangenen 3 Jahrzehnten keine Rolle, jedoch mehrten sich weltweit die Hinweise auf eine zunehmende Makrolidresistenz der Treponemen, insbesondere auf Azithromycin (Chen et al. 2012, Grimes et al. 2012, Muldoon et al. 2012, Katz et al. 2008). Als Ursache der Makrolidresistenz wurden Punktmutationen (A2058G oder A2059G) in beiden Strängen der 23S rRNA von *Treponema pallidum* nachgewiesen (Chen et al. 2013, A2058G Prevalence Workgroup 2012). Besonders hohe Resistenzraten wurden in verschiedenen Regionen Chinas (über 90%, Chen et al. 2012), aber auch in den USA (über 80%, Grimes et al. 2012) und England und Irland (93%, Muldoon et al. 2012) festgestellt. Eine klinische Vergleichsstudie (Hook EW3rd 2010) und eine 2012 veröffentlichte Cochrane Analyse (Bai et al. 2012) konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Effizienz der Syphilistherapie mit Benzathin-Penicillin G im Vergleich mit Azithromycin feststellen.

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 > 0,018 µg/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 Tage erforderlich.

Therapieversagen ist auch bei der klassischen Penicillintherapie in den international (und auch in dieser Leitlinie) empfohlenen Dosierungen häufig. In einer umfassenden Literaturanalyse aller Therapiestudien bei HIV-assoziiierter Syphilis zwischen 1980 und 2008 stellten Blank et al (2011) fest, dass bei der Standardtherapie der Frühsyphilis (2,4 Mill. Einheiten Benzathin-Penicillin G intramuskulär) mit einer Versagensquote von 6,9 bis 22,4% gerechnet werden muss. Bei der Spätsyphilis (3x2,4 Mill. Einheiten Benzathin-Penicillin G) lag die Versagerquote zwischen 19,4 und 31,1% und bei der Neurosyphilis (18-24 Mill. Einheiten

wässriges Penicillin/Tag intravenös) bei 27,3 bis 27,8%. Regelmäßige Therapiekontrollen (klinisch und serologisch) sind daher bei allen Syphilispatienten in ¼ jährlichen Intervallen über ein Jahr durchzuführen. Bei HIV-Infizierten wird eine regelmäßige Kontrolle der Syphilisserologie bei allen Laborkontrollen der antiretroviralen Therapie, d.h. über 1 Jahr hinaus, empfohlen.

10.2 Frühsyphilis

H. Schöfer

Bei der Frühsyphilis handelt es sich entweder um eine Primärsyphilis, Sekundärsyphilis oder eine latente Syphilis bis 1 Jahr nach der Infektion. 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. 10.4 Therapie der Neurosyphilis) Die Besonderheiten der Benzathin-Benzylpenicillintherapie bei HIV-infizierten Patienten werden in Kapitel

10.8 Therapie bei HIV-Infektion besprochen.

Die Frühsyphilis soll einmalig mit Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) behandelt werden.

Bei Penicillinallergie soll oral mit Doxycyclin* 2x100mg/Tag über 14 Tage behandelt werden. Alternativ kann bei Penicillinallergie Erythromycin 4x0,5g/Tag über 14 Tage gegeben werden.

Alternativ zur Behandlung mit Benzathin-Benzylpenicillin kann intravenös mit Ceftriaxon 2g/Tag als Kurzinfusion (30 min) über 10 Tage behandelt werden.

* Kontraindikationen bei Kindern <8 Jahren und Schwangeren beachten

Cave: Bei erregreicher Sekundärsyphilis Gefahr der Jarisch-Herxheimer-Reaktion! Hierbei handelt es sich um eine kutane und allgemeine Reaktion auf Toxine zerfallender Treponemen, die jeweils nur bei der ersten Penicillingabe auftritt. Die Reaktion setzt 2-8 Stunden nach Therapieeinleitung mit Zunahme, Intensivierung oder Neuauftreten eines Exanthems sowie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen ein (Differentialdiagnose: akute Arzneimittelreaktion). 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 (Gruber et al. 2000, Hook et al. 2010) 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). Es mehren sich jedoch Berichte über eine Resistenzentwicklung (Chen et al. 2013, Katz et al. 2008, s. Kapitel 10.1 Grundlagen), so dass eine generelle Therapieempfehlung für Azithromycin nicht gegeben werden kann.

Ab dem Sekundärstadium sollte zur Vermeidung der Jarisch-Herxheimer-Reaktion einmalig 30-60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe 1mg/Prednisolon-äquivalent/kg KG p.o. oder i.v. gegeben werden.

10.3 Spätsyphilis

H. Schöfer

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 10.2 Frühsyphilis) muss hier in besonderem Maße eine Neurosyphilis ausgeschlossen werden. Ist dies nicht möglich, erfolgt die Behandlung wie bei einer Neurosyphilis (s. Kap. 10.4 Therapie der Neurosyphilis). Auch eine kardiovaskuläre Syphilis (Mesaortitis syphilitica) mit ihrer Hauptkomplikation eines Aortenaneurysmas sollte bei der Spätsyphilis vor Therapieeinleitung mittels Röntgenthorax und abdomineller Sonographie ausgeschlossen werden. Allerdings zeigt eine Studie aus England, dass eine Röntgenthorax-Untersuchung bei asymptomatischen Patienten mit Spätsyphilis nicht erforderlich ist (Dabis et al. 2011).

Die Spätsyphilis soll dreimalig mit Benzathin-Benzylpenicillin (Pendysin®, Tardocillin®) 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) an Tag 1, 8 und 15 behandelt werden.

Bei Penicillinallergie soll oral mit Doxycyclin* 2x100mg/Tag über 28Tage behandelt werden. Alternativ kann bei Penicillinallergie Erythromycin 4x0,5g/Tag über 28 Tage gegeben werden.

Alternativ zur Behandlung mit Benzathin-Benzylpenicillin kann intravenös mit Ceftriaxon 2g/Tag als Kurzinfusion (30 min) über 14 Tage behandelt werden.

* Kontraindikationen bei Kindern <8Jahren und Schwangeren beachten

10.4 Therapie der Neurosyphilis

H. Prange, J. Weber

Zur Behandlung der Neurosyphilis sind treponemozide Antibiotikaspiegel im Liquorraum erforderlich. Die Therapieempfehlungen entsprechen der Leitlinie Neurosyphilis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2013 (AWMF-Reg.Nr. 030-101).

10.4.1 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 1981, Zenker & Rolfs 1990).

Für Ceftriaxon wird eine treponemozide Liquorkonzentration in der Größenordnung 0,1 µg/ml nach Verabfolgung von 2 g/d (Initialdosis 4 g/d) erreicht (Korting et al. 1986; Nau et al. 1993). Ceftriaxon und Penicillin G sind nach Marra et al. (2000) gleichwertige Substanzen zur Behandlung der Neurosyphilis. Nach Montes et. al. (2006) sollte die Therapiedauer auch mit Ceftriaxon 14 Tage betragen. Aufgrund der schlechten Datenlage können aktuell keine verlässlichen Aussagen hinsichtlich der zu empfehlenden Therapiedauer gemacht werden, da statt 14 Tagen Behandlungszeitraum ggf. auch 10 Tage ausreichend sein können. 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).

Die symptomatische und asymptomatische Neurosyphilis soll mit Penicillin G in kristalloider Lösung mit einer Tagesdosis von 4 x 6 Mio., 5 x 5 Mio. oder 3 x 10 Mio. IE über 14 Tage (mindestens 10 Tage) intravenös behandelt werden.

Alternativ kann bei Patienten mit vermutetem oder gesichertem syphilitischen ZNS-Befall die täglich einmalige intravenöse Dosis von 2g/Tag Ceftriaxon (Initialdosis 4 g) über 14 Tage gegeben werden.

Als Therapie der zweiten Wahl kann Doxycyclin* (2 x 200 mg/Tag für 28 Tage p.o.) gegeben werden.

*Kontraindikationen bei Kindern <8 Jahren und Schwangeren beachten.

10.4.2 Symptomatische Therapie

Epileptische Anfälle, lanzinierende Schmerzen, Hydrozephalus, psychotischen Episoden und Verwirrtheitssyndrome werden entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaften Neurologie, Psychiatrie und Algesiologie behandelt.

10.4.3 Therapiekontrollen

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 (messbar am Abfall des Albumin-Quotienten unter 8,0 oder des Gesamtproteins unter 500 mg/l).
3. Rückläufige IgM-Antikörperkinetik im Serum. Eine Befundnegativierung wird zumeist innerhalb von 18 Monaten beobachtet. Bei Reinfektion bzw. bei langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können treponemenspezifische IgM-Antikörper jedoch auch länger im Serum nachweisbar bleiben,
4. Rückläufige Lipoidantikörperkinetik (VDRL, Cardiolipin-KBR). Innerhalb des ersten Jahres wird oftmals ein Titerabfall um 3-4 Verdünnungsstufen beobachtet. Bei Reinfektionen bzw. langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können Lipoidantikörper jedoch auch länger nachweisbar bleiben.

TPPA- und FTA-Abs-Test sind ebenso wie der ITpA- bzw. TP-Antikörperindex (Tp-AI nach Reiber) für die Therapiekontrolle ungeeignet. Liquorkontrollen werden nach Abschluss der antibiotischen Behandlung, dann wiederholt in 6-monatigen Abständen (Prange 1987) so lange durchgeführt, bis die Pleozytose abgeklungen ist; ein langsamer Rückgang der intrathekalen IgG-Synthese ist zu erwarten. Gemeint ist hier das Gesamt-IgG, nicht aber das treponemenspezifische IgG, das im ITpA-Index gemessen wird.

10.5 Syphilistherapie bei Penicillinallergie

Penicillin ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der Syphilis in allen Krankheitsstadien. Kann es wegen schwerer allergischer Reaktionen (Allergien vom Soforttyp sind eine absolute Kontraindikation!) nicht gegeben werden, können je nach Krankheitsstadium und Begleitumständen (Schwangerschaft, Neugeborenenalter, Neurosyphilis etc.) Alternativen wie Doxycyclin, Ceftriaxon oder Erythromycin eingesetzt 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 und bei Syphilis in der Schwangerschaft, sollte vor der Wahl eines 3. Wahl-Präparates eher versucht werden, eine spezifische Immuntherapie gegenüber Penicillin durchzuführen (Chisholm et al. 1997 Wendel et. al 1985).

10.6 Therapie in der Schwangerschaft

K.U. Petry

Auch in der Schwangerschaft ist Penicillin das Mittel der Wahl. Die Behandlung erfolgt stadiengerecht über 2-3 Wochen (siehe Kap. 10.2 Frühsyphilis, 10.3 Spätsyphilis, 10.4 Therapie der Neurosyphilis). Die Verwendung von Benzathin-Benzylpenicillin ist weiterhin

die Standardtherapie. In der Literatur berichtete Fälle über ein Versagen von Benzathin-Benzylpenicillin in der Schwangerschaft sind selten und beziehen sich meist auf Fälle einer Ko-Infektion mit HIV (De Santis 2012). Nach einer aktuellen Übersicht sind auch in der Schwangerschaft bisher keine Fälle einer gut dokumentierten Penicillinresistenz bei Syphilis bekannt geworden (Stamm 2010). Zum Schutz des Feten muss auch bei Penicillinallergie unbedingt auf die fruchtschädigenden Tetracykline verzichtet werden. Es soll eine spezifische Immuntherapie gegenüber Penicillin (Penicillin-Desensibilisierung) durchgeführt werden (Chisholm et al. 1997). Erythromycin-Estolat ist hepatotoxisch und kann zu einer Gestose führen, Erythromycin-Ethylsuccinat, E.-Stearat und E.-Glucoheptonat sind ungenügend plazentagängig. Sie sind ebenso wie Cephalosporine 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 von Ceftriaxon (250mg/d i.m. über 7-10 Tage) in der Schwangerschaft.

Der Therapieerfolg muss während der Schwangerschaft serologisch gesichert werden. Zum intrauterinen Ausschluss von Stigmata der Syphilis connata sollen regelmäßige Ultraschallkontrollen des ungeborenen Kindes durchgeführt werden, um geburtshilflich relevante Befunde wie Hydrops fetalis nicht zu übersehen (Schrug et al. 2003).

In der Schwangerschaft soll die Frühsyphilis einmalig mit Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) und die Spätsyphilis dreimalig mit Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) an Tag 1,8 und 15 behandelt werden.

Die symptomatische und asymptomatische Neurosyphilis soll in der Schwangerschaft mit Penicillin G in kristalloider Lösung mit einer Tagesdosis von 4 x 6 Mio., 5 x 5 Mio. oder 3 x 10 Mio. IE über 14 Tage (mindestens 10 Tage) intravenös behandelt werden.

Bei Penicillinallergie soll eine spezifische Immuntherapie (Penicillin-Desensibilisierung) durchgeführt werden.

Tetracykline sind in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Makrolide sollen in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, da sie nicht plazentagängig und nicht ausreichend wirksam sind.

Ceftriaxon ist plazentagängig und wurde in kleinen Fallstudien erfolgreich zur Behandlung der Syphilis in der Schwangerschaft eingesetzt. Aufgrund der schwachen Datenlage sollte Ceftriaxon aber nur ausnahmsweise bei Penicillinallergie eingesetzt werden. CAVE Kreuzsensibilisierung!

10.7 Therapie der konnatalen Syphilis

W. Handrick, M. Enders

Neugeborene mit konnataler Syphilis erhalten 200 000-250 000 IE/kgKG/Tag Penicillin G intravenös verteilt auf 2 (1. Lebenswoche) bzw. 3 (2.-4. Lebenswoche) Einzeldosen (ab 5. Lebenswoche 4 Einzeldosen) (Dorfman & Glaser 1990, Vécsei et al 1999). Die Therapiedauer beträgt 14 Tage (bei HIV-Patienten evtl. länger). Bei Unterbrechung der Therapie für > 24 Stunden muss erneut für 10-14 Tage behandelt werden (Kollmann & Dobson 2011). Bei effektiver Therapie sinken die Lipoidantikörper kontinuierlich ab und sollten nach 6 (-12) Monaten nicht mehr nachweisbar sein. Persistenz oder Wiederanstieg der Lipoidantikörper sprechen für Therapieversagen. Bei frühzeitiger Diagnosestellung kommt es schneller zur Titernegativierung als bei später Diagnosestellung. Pathologische Liquorbefunde müssen kontrolliert werden. Die beste Prophylaxe ist die rechtzeitige Erkennung und adäquate Therapie der Syphilis der Schwangeren (siehe Kapitel 7 Syphilis in der Schwangerschaft und 10.6 Therapie in der Schwangerschaft).

Neugeborene mit konnataler Syphilis sollen mit 200 000-250 000 IE/kgKG/d Penicillin G über 14 Tage (HIV-Infizierte evtl. länger) intravenös behandelt werden.

Diese Tagesdosis soll in der 1. Lebenswoche auf 2 Einzeldosen, in der 2.-4. Lebenswoche auf 3 Einzeldosen und ab der 5. Lebenswoche auf 4 Einzeldosen aufgeteilt werden.

Bei Therapieunterbrechungen > 24 Stunden soll die komplette Therapie wiederholt werden (10-14 Tage)

10.8 Therapie bei HIV-Infektion

N. Brockmeyer, A. Pothhoff

HIV-Patienten, werden nach dem Standardtherapiekonzept stadiengerecht mit Penicillin behandelt (s. Kapitel 10 Therapie der Syphilis). Allerdings wurde bei allen Regimen häufiger ein Therapieversagen gesehen (Berry 1987, Myint 2004, Parkes 2004). Besonders gefährdet sind Patienten mit niedriger CD4 Zellzahl und höherem Alter (Palacios 2012). Unabhängig vom HIV-Status werden auch bei dreimaliger Gabe von Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. I.E. intramuskulär im Abstand von je einer Woche im Liquor keine therapeutisch ausreichenden Wirkstoffspiegel (>0,03 IE/ml) erreicht (Ducas & Robson 1982). Rolfs et al. (1997) untersuchten 541 Patienten mit Frühsyphilis, die Benzathin-Benzylpenicillin i.m. als Einmalgabe erhielten, einschließlich 101 HIV-positiver Patienten. Es wurden 18% Therapieversager nach 6 Monaten festgestellt, hierbei eine erhöhte Anzahl an HIV-Patienten mit Syphilis im Stadium I (Rolfs 1997).

Cousins et al. (2012) fanden keinen Unterschied zwischen Benzathin-Benzylpenicillin Einmalgabe und dreimaliger Applikation. 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. Kapitel 6 Neurosyphilis, 9.2. Diagnostik, 9.3 Zusammenfassung), sollte (wegen des erhöhten Risikos einer neurologischen Beteiligung) eine sorgfältige neurologisch/psychiatrische (siehe 6.1.1 Tabelle 1: Symptome bei ZNS-Beteiligung) Untersuchung erfolgen.

Benzylpenicillin-Procaïn, wie in mehreren internationalen Leitlinien vorgeschlagen, ist in Deutschland nicht mehr verfügbar (Körber 2004, Parkes, 2004, Brown 1985). Bei asymptomatischen Patienten wurde Ceftriaxon i.m. mit Benzylpenicillin-Procaïn verglichen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei Ansprechraten von ca. 70% (Smith 2000). Psomas et al (2012) beschrieben Ceftriaxon als Alternative zu Benzathin-Benzylpenicillin bei der Frühsyphilis. Spornraft-Ragaller et al. (2011) bestätigen eine vergleichbare Wirksamkeit von Ceftriaxon 1-2g i.v. für 10-21 Tagen mit intravenösen Hochdosis-Penicillingaben über mindestens 14 Tage. Azithromycin stellt keine sichere Therapiealternative dar. Es wurden gehäuft Therapieversager gemeldet (CDC 2004, Katz 2008). Randomisierte Studien zur Doxycyclin-Therapie bei HIV/ Syphilis-Koinfizierten liegen nicht vor (Pao 2002).

Bei klinischen Symptomen, die mit einer Neurosyphilis vereinbar sind, sollte immer wie bei einer manifesten Neurosyphilis (s. Kapitel 10.4 Therapie der Neurosyphilis) 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. (2000) 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/µl normalisierte sich der VDRL-Titer 3,7 mal seltener als bei CD 4+ T-Zellen > 200/µl (Marra et al. 2000). Auch Koppermann et al. (2004) fanden gehäuft Liquorveränderungen bei Syphilispatienten, die zusätzlich mit HIV infiziert waren. Sie sahen unter adäquater intravenöser Therapie mit Penicillin G 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, daher ist eine Penicillingabe unter Glukokortikoidschutz mit 1mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht zu erwägen.

In Studien von Dowell et al. (1992) lagen die Ansprechraten auf intramuskulär verabreichtes Ceftriaxon bei HIV-Infizierten mit latenter Syphilis oder Neurosyphilis bei 65%, neun Patienten wurden als Therapieversager eingestuft und bei einem Patienten zeigte sich eine zunehmende neurologische Symptomatik (Czelusta 2000). Die Arbeitsgruppe von Marra et al. (2000) 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.

Insgesamt müssen klinische Verlaufsbeobachtung und die regelmäßigen Therapiekontrollen bei HIV-Patienten mit besonders großer Sorgfalt durchgeführt werden (Hall 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, Ghanem 2007). Alle Therapieempfehlungen der Syphilis bei HIV infizierten Personen basieren auf einer schwachen Datenlage (Blank 2011).

Die Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion soll stadiengerecht wie bei HIV-negativen Patienten mit Benzathin-Benzylpenicillin durchgeführt werden (s. Kapitel 10.2 Frühsyphilis, Kapitel 10.3 Spätsyphilis).

Ab einer Sekundärsyphilis HIV-infizierter Patienten sollte (wegen des erhöhten Risikos einer neurologischen Beteiligung) eine sorgfältige neurologisch/psychiatrische (siehe 6.1.1 Tabelle 1: Symptome bei ZNS-Beteiligung) Untersuchung erfolgen. Ergeben sich Verdachtsmomente einer Beteiligung des ZNS, soll eine Neurosyphilis ausgeschlossen werden.

Besteht bei einer Syphilis eine schwere HIV-bedingte Immundefizienz (<200 CD4-Zellen/ μ l), sollte eine Lumbalpunktion auch ohne Vorliegen neurologischer Symptome durchgeführt werden.

Kann bei einem HIV-infizierten Patienten mit Verdacht auf Neurosyphilis keine Lumbalpunktion durchgeführt werden, soll wie bei einer Neurosyphilis behandelt werden (Penicillin G in kristalloider Lösung, Tagesdosis 4 x 6 Mio., 5 x 5 Mio. oder 3 x 10 Mio. IE über 14 Tage (mindestens 10 Tage) i.v. oder Ceftriaxon Tagesdosis 2g/Tag i.v. (Initialdosis 4 g) über 14 Tage (s. Kapitel 10.4 Therapie der 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 grundsätzlich wie bei einer Spätsyphilis zu behandeln.

10.10 Prophylaxe

Bei relevantem Kontakt zu potentiell erregerhaltigen Sekreten kann eine Postexpositionsprophylaxe mit Benzathin-Penicillin G 1x2.4 Mio Einheiten i.m. in Erwägung gezogen werden (Kollmann & Dobson 2011). Die Frage, ob ein asymptomatischer Sexualpartner eines Syphilispatienten auf jeden Fall behandelt werden sollte, oder ob eine Behandlung i.d.R. nur nach Serokonversion, bzw. einsetzender Klinik einer Syphilis erfolgen sollte, wird kontrovers diskutiert. In der Syphilisleitlinie der CDC 2010 wird eine vorsorgliche Therapie aller Partner eines Syphiliskranken (Früh-, Spät- oder frühlatente Syphilis) empfohlen, die in den letzten 90 Tagen mit dem Indexpatienten sexuelle Kontakte hatten.

10.11 Partner-Tracking (Partner-Identifizierung)

W. Krause

Die relative Übertragungsrate der Syphilis ist vom Krankheitsstadium und vom Behandlungsstatus 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 frühlatenter Syphilis. Wenn eine Behandlung nach den vorliegenden Leitlinien erfolgt ist, so ist davon auszugehen, dass nach Absinken des Penicillinspiegels unter die therapeutisch wirksame Gewebekonzentration (2 ng/ml, bei Benzylpenicillin erreicht 14 Tagen nach der Applikation) keine Kontagiosität mehr besteht.

Die Identifikation des Sexualpartners ist wichtig, um die Infektionskette zu unterbrechen und weitere Übertragungen zu verhindern. Dies kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht werden, die in der Literatur auch als Partner-Services zusammengefasst werden:

1. ein Mitarbeiter des Gesundheitsdienstes mit speziellem Training kann die Partnersuche übernehmen,
2. die infizierte Person informiert den Partner,
3. die infizierte Person und der Gesundheitsdienst arbeiten zusammen,
4. die Benachrichtigung wird durch einen anderen, in der ambulanten Krankenversorgung tätigen, Arzt unternommen.
5. die Mitarbeiter des Gesundheitsdienstes übernehmen die Suche und Identifizierung, wenn es der infizierten Person nicht gelingt, den Partner zu kontaktieren.

Aktuelle Versuche, internet-basierte Methoden der Partnersuche und -identifizierung einzusetzen, sind bisher noch nicht überzeugend (Plant et al. 2012). Institutionen des Gesundheitsdienstes sind hinsichtlich der Erfolgsrate der Partner-Identifizierung anderen Einrichtungen überlegen (Chen et al. 2009).

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.

Ein selektives Screening der Partner ist hinsichtlich der Behandlungskosten günstiger als die Behandlung nach Partner-Information (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 und Maher 1999). Eine neuere Studie (Estcourt et al. 2011) wies jedoch überzeugend nach, dass der Anteil von behandelten Kontakt-Partnern höher war, wenn eine sofortige Therapie angeboten wurde, als wenn nur eine Benachrichtigung der Partner erfolgte. Es bleibt jedoch offen, ob durch die Maßnahmen der Partner-Information die Inzidenz der Syphilis vermindert werden kann. Marcus et al. (2010) berichteten, dass in einer Studie nur 49,7% der identifizierten Partner behandelt wurden; der Anteil war höher bei jüngeren Patienten und bei solchen mit primärer Syphilis. Bei der Partner-Information ist zu bedenken, dass die Partner von Frauen darauf gewalttätig reagieren 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 sollen diese über die Notwendigkeit

einer Benachrichtigung ihrer Sexualpartner der letzten 12 Monate bezüglich einer möglichen Ansteckung informiert werden. 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.

Patienten mit einer Primärsyphilis sollen über die Notwendigkeit einer Benachrichtigung ihrer Sexualpartner der letzten 3 Monate bezüglich einer möglichen Ansteckung informiert werden.

Patienten mit einer Sekundärsyphilis sollen über die Notwendigkeit einer Benachrichtigung ihrer Sexualpartner der letzten 12 Monate bezüglich einer möglichen Ansteckung informiert werden.

11 Gültigkeit

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.7.2019. Bei notwendiger Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kann diese in Abstimmung mit dem Leitlinienkoordinator vorher erfolgen.

12 Autoren

Koordinator und korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer; Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität; Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M ;
Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Moderation/Leitlinienmethodik:

Dr. med. habil. Tobias Weberschock, MSc(Epi) KDVA und Evidence-based Medicine Frankfurt,
Institute for General Practice, Goethe-University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt/M.
Tobias.Weberschock@ebmfrankfurt.de

Andreas Dreher, Evidence-based Medicine Frankfurt, Institute for General Practice, Goethe-University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt/M. andi.dreher@hotmail.de

Dr. med. Viviane Bremer MPH, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Seestraße 10, 13353 Berlin, bremerv@rki.de

Dr. med Wolfgang Bräuninger, Praxis Prof. P. Kind, Kleiner Biergrund 31, 63065 Offenbach
wolfgang.braeuninger@freenet.de

Prof. Dr. med Norbert Brockmeyer, Universitäts-Hautklinik, HIV-Ambulanz, St. Joseph-Hospital Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, n.brockmeyer@derma.de

PD Dr. med Martin Enders, Labor Prof. Gisela Enders & Kollegen MVZ, Rosenbergstrasse 85; 70193 Stuttgart, menders@labor-enders.

Dr. med Osamah Hamouda, Robert Koch Institut, Infektionsepidemiologie, Seestr. 10; 13353 Berlin, HamoudaO@rki.de,

Prof. Dr. med. H.-J. Hagedorn, Labor Krone, Siemensstr. 40, 32105 Bad Salzuflen, info@laborkrone.de, hagedorn@laborkrone.de

Prof. Dr. med Wolfgang Handrick, Zweinaundorfer Str. 253, 04316 Leipzig, W.Handrick@institut-oderland.de,

Prof. Dr. med Walter Krause Hautklinik der Philipps-Universität, Deutschhausstraße 9, 35033Marburg, krause@med.uni-marburg.de

Dr. med. Dr. rer. nat. D. Münstermann, Labor Krone, Siemensstr. 40, 32105 Bad Salzuflen, info@laborkrone.de, muenstermann@laborkrone.de

Priv. Doz. Dr. med Alexander Nast, Division of Evidence based Medicine (dEBM) und Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin,Charitéplatz 1, 10117 Berlin. alexander.nast@charite.de

Prof. Dr. med K. Ulrich Petry, Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg, k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de

Dr. med. Anja Potthoff, Fachklinikum Borkum, Hautklinik, Jann-Berghaus-Straße 49; 26757 Borkum, a.potthoff@fachklinikum-borkum.de

Prof. Dr. med Hilmar Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen, Robert Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, hilmarprange@gmx.de

Prof. Dr. med Jörg Weber, Neurologische Abteilung, Klinikum Klagenfurt; St. Veiterstr. 47, A-9020 Klagenfurt; Austria, joerg.weber@charite.de, neurologie.klagenfurt@kabeg.at

13 Interessenkonflikte

Die Dokumentation und Offenlegung potentieller Interessenkonflikte erfolgte mit dem Standardformular „Erklärung über Interessenkonflikte“ der AWMF. Diese und ausführliche Informationen zum Erstellungsprozess der Leitlinie sind dem Leitlinienreport zu entnehmen, der online auf der Webseite <http://www.awmf.org/leitlinien/>***verfügbar ist.

14 Literatur

1. A2058G Prevalence Workgroup (2012) Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis* 39:794-798
2. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ et al (1999) Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 93: 5-8
3. Ali L, Roos KL (2002) Antibacterial therapy of neurosyphilis, lack of impact of new therapies. *CNS Drugs* 16: 799-802
4. AWMF DGN- Leitlinie Neurosyphilis 2013. Reg.-Nr. 030-101; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-101.html
5. 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
6. 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
7. Bai ZG, Wang B, Yang K et al. (2012) Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 13; 6:CD007270
8. Beelar VP, Zimmerman HJ, Manchester B (1949) Prozone phenomenon in the serodiagnosis of syphilis; a clinical study. *Am J Med Sci* 217: 658-665
9. Behrhorst W, Springer E, Bräuninger W, Kirkpatrick JC, Weber A (2007). PCR-testing for *Treponema pallidum* in paraffin-embedded skin biopsies: test design and impact on the diagnosis of syphilis. *J Clin Pathol* 2008; 61:390-395
10. Bermann SM (2004) Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bulletin of the World Health Organization* 82: 433-438
11. 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
12. Blank LJ, Fompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Ghanem KG (2011) Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 87:9-16
13. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* 2011;11 Suppl 3:S9
14. Boot JM, Oranje AP, de Groot R, Tan G, Stolz E (1992). Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 3: 161-7
15. Bracerro 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
16. Brandon WR, Boulos LM, Morse A (1993) Determining the prevalence of neurosyphilis in a cohort co-infected with HIV. *Int J STD AIDS* 4:99-101
17. Bremer V, Marcus U et al (2012). Syphilis on the rise again in Germany--results from surveillance data for 2011. *Euro Surveill* 17 (29).
18. Brinar VV, Habek M (2006) Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet* 368: 2258
19. 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
20. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH (1985) Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 253: 1296-1299
21. Bundesgesundheitsamt (1979) Richtlinien 1979 für die Serodiagnose der Syphilis. *Bundesgesundheitsbl* 22:398-400
22. Burke JM, Schaberg DR (1985) Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology* 35: 1368-1371
23. Carey, J. 2003. Congenital syphilis in the 21st century. *Curr Womens Health Rep* 3:299-302
24. Centers for Disease Control and Prevention (2004) Azithromycin treatment failures in syphilis infections- San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Weekly* 53: 197-198
25. 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
26. Centers for Disease Control and Prevention (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Weekly* 59 (RR12): 1-110. www.cdc.gov/mmwr
<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm#syphilis>

27. Chakraborty R, Luck S, (2007) Managing congenital syphilis again? The more things change ... *Curr Op Infect Dis* 20:247-252
28. Champenois, K, Cousien A et al (2013) Risk factors for syphilis infection in men who have sex with men: results of a case-control study in Lille, France. *Sex Transm Infect* 89:128-132
29. Chang SN, Chung K-Y, Lee M-G, Lee JB (1995) Seroreversion of the serological tests for syphilis in the newborns born to treated syphilitic mothers. *Genitourin Med* 71: 68-70
30. Chen SY, Johnson M, Sunenshine R, England B, Komatsu K, Taylor M (2009) Missed and delayed syphilis treatment and partner elicitation: a comparison between STD clinic and non-STD clinic patients. *Sex Transm Dis* 36:445-451
31. Chen XS, Yin YP, Wei WH et al. (2013) High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect* 19:975-979
32. Chen CY, Chi KH, Pillay A, Nachamkin E, Su JR, Ballard RC (2013) Detection of the A2058G and A2059G 23S rDNA Point Mutations Associated with Azithromycin Resistance in *Treponema pallidum* using a TaqMan Real-time Multiplex PCR Assay. *J Clin Microbiol* 51:908-913
33. 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
34. Clark EG, Danbolt NV (1995) The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Brunsgaard material. *J Chronic Dis* 2:311–344
35. Clinical Effectiveness Group (2002). UK national guidelines for the management of late syphilis (<http://www.bashh.org/guidelines.asp>.)
36. Cohen, S. E., R. A. Chew Ng, et al. (2012). Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: implications for syphilis elimination efforts. *Am J Public Health* 102: e1-8
37. Cousins DE, Taylor M, Lee V (2012) The outcome of early syphilis with different benzathine penicillin regimens in HIV-infected and -uninfected patients. *Int J STD AIDS* 23:632-634
38. Czelusta A, Yen Moore A, van der Straaten M, Carrasco D, Tyring SK (2000) An overview of sexually transmitted diseases Part 3. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 3:409-432
39. Dabis R, Radcliffe K (2011) Is it useful to perform a chest X-ray in asymptomatic patients with late latent syphilis? *Int J STD AIDS* 22:105-106
40. Díaz-Olavarrieta C, García SG, Feldman BS, Polis AM, Revollo R et al (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 (Suppl 7): S42-46
41. DiCarlo RP, Martin DH (1997). The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 25:292-298
42. Donders G GG, Desmyter J, Hooft P et al (1997) Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 24: 94-101
43. Dorfman DH, Glaser JH (1990) Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 323: 1299-1302
44. 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
45. Ducas J, Robson HG (1982) Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *JAMA* 246: 2583-2584
46. 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
47. Eisendle K, Grabner T, Zelger B (2007) Focus Floating Microscopy “Gold Standard” for cutaneous Borreliosis? *Am J Clin Pathol* 127: 213-222
48. Enders M, Hagedorn H J (2002). Syphilis in der Schwangerschaft. *Z Geburtsh Neonatol* 206: 131-137
49. 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
50. Estcourt C, Sutcliffe L, Cassell J, Mercer CH, Copas A, et al. (2012) Can we improve partner notification rates through expedited partner therapy in the UK? Findings from an exploratory trial of Accelerated Partner Therapy (APT). *Sex Transm Infect* 88:21-26
51. Farhi D, Dupin N (2010) Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:539-545
52. Felgenhauer K und Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Krankheiten. Liquoranalytik und -zytologie, Diagnose- und Prozessmarker. Thieme, Stuttgart 1999

53. Fenton, KA (2004) A multilevel approach to understanding the resurgence and evolution of infectious syphilis in Western Europe. *Euro Surveill* 12: 3-4
54. French P, Gomberg M, Janier M et al (2009) IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 20:300-309
55. 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
56. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C (2013) Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 89:251-256
57. Ghanem KG, Erbelding 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
58. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM (2006) Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 42: e45-49.
59. Ghanem KG, Workowski KA (2011) Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 53, Suppl 3: S110-28
60. Goeman J, Kivuvu M, Nzila N, Behets F, Edidi B et al (1995) Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. *Genitourin Med* 71:275-279
61. 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
62. Goldenberg R, Thompson C (2003) The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 189:861-873
63. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA et al (1994) The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immuno-deficiency virus infection. *N Engl J Med* 331:1469-1473
64. Grange PA, Gressier L, Dion PL, Farhi D, Benhaddou N et al (2012) Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 50:546-552
65. Grimes M, Sahi SK, Godornes BC, Tantalo LC et al. (2012) Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis* 39:954-958
66. Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, Simonic E, Brajac I (2000) Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 12:240-243
67. Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, Wiegel U (1983) Prophylaxe und Diagnostik der Syphilis connata aus immunologischer Sicht. *Dtsch Med Wschr* 108:142-145
68. Hagedorn HJ, Brockmeyer NH, Hunfeld KP, Münstermann D, Potthoff A, Schöfer H (2012) Syphilis. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ)*. 2. Auflage Elsevier Urban&Fischer, München
69. Hagedorn HJ (2012) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose*. TH-Books Frankfurt, 8. Auflage: 2006-2018
70. 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
71. Hall CS, Klausner JD, Bolan GA (2004) Managing syphilis in the HIV-infected patient. *Curr Infect Dis Rep* 6:72-81
72. Hamouda O, Marcus U (2005) Syphilis auf dem Vormarsch. *Hautarzt* 56:124-132
73. Handrick W, Seemann U, Blatz R, Nietzschmann U (2003) Lues connata. Eine retrospektive Analyse. *Pädiat Prax* 63:277-284
74. Handrick W, Enders M, Borte M (2010/2011). Konnatale Syphilis – es gibt sie noch! *Pädiat Prax* 76: 445-450
75. Handrick W, Blatz R, Spencker F-B (2006) Konnatale Syphilis - eine Übersicht. *Mikrobiologie* 16:83-86
76. Herring AL, Ballard RC, Pope V, Adegbola RA, Chantalucha J et al (2006) A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Inf* 82 (Suppl V): v7-v12
77. Hoang MP, High WA, Molberg KH. (2004) Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol* 31:595-599
78. Holman KM, Wolff M, Senã AC, Martin DH, Behets F et al (2012) Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis* 39:645-647
79. Hook EW, Marra CM (1992) Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 326: 1060-1069

80. Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K et al. (2010) A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis.* 201:1729-35
81. Hutchinson CM, Hook EW (1990) Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 74:1389-1416
82. 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
83. Jeerapaet P, Ackerman AB (1973) Histologic patterns of secondary syphilis. *Arch Dermatol*;107:373-7
84. Jung N, Kümmerle T, Brengelmann SD, Gielen J, Lehmann C et al (2012) Liver involvement in HIV-infected patients diagnosed with syphilis. *Infection* 40:543-7
85. 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
86. Katz KA, Klausner JD (2008) Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 21: 83-91
87. 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 Weekly* 52:1229-1232
88. 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
89. Kingston MA, Higgins SP (2004a) Audit of the management of early syphilis at North Manchester General Hospital *Int J STD AIDS* 15:352-354
90. 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
91. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S et al. (2008) UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *Int J STD&AIDS* 19: 729-740
92. Kingston M, Goold P, Radcliffe K (2008) Amendment and correction to the 2008 UK national guideline on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 22:613-614
93. Kissinger PJ, Nicolai LM, Magnus M, Farley TA, Maher JE et al (2003). Partner notification for HIV and syphilis: effects on sexual behaviors and relationship stability. *Sex Transm Dis* 30:75-82
94. Körber A, Dissemmond J, Lehnen M, Franckson T, Grabbe S, Esser S (2004) Syphilis bei HIV-Koinfektion *JDDG* 2 :833-840
95. Kollmann TR, Dobson S. Syphilis, in: Remington JS, et al. (eds.) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7. ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, pp. 524-563
96. 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
97. Korting HC, Walther D, Riethmüller U et al. (1986) Comparative in vivo susceptibility of *Treponema pallidum* to ceftizoxime, ceftriaxone and penicillin G. *Chemotherapy* 32: 352-355
98. Krznaric I, Ingiliz P, Wienbreyer A, Baumgarten A, Carganico A et al (2012) Ménage à trois: increased prevalence of syphilis infections in HIV positive MSM with acute hepatitis C. *J Int AIDS Soc* 15:18417
99. LaFond RE, Lukehart SA (2006) Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19: 29-49
100. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH (1995) Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1-21
101. Lautenschläger S (2006) Cutaneous manifestations of syphilis : recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 7:291-304 AWMF online - S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Syphilis 18 pdf erzeugt: 24.01.2012
102. Lautenschläger S (2006) Syphilisdiagnostik: klinische und labormedizinische Problematik. *J Deutsch Dermatol Ges* 12: 1058-1075
103. Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E (1981) Diagnosis of neurosyphilis: examination of cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 57: 232-237
104. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA et al. (1988) Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 109: 855-862
105. Mabey D, Peeling R W (2011). Syphilis, still a major cause of infant mortality. *Lancet Infect Dis* 11: 654-655
106. Macke BA, Maher JE (1999) Partner notification in the United States: an evidence-based review. *Am J Prev Med.* 17:230-242
107. 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
108. Manavi K, McMillan A (2007) The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIVinfected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS* 18:814-818

109. Mandelbrot L, Marcollet A (2004) Syphilis au cours de la grossesse. *Rev Prat* 54:392-395
110. Marcus JL, Katz MH, Katz KA, Bernstein KT, Wolf W, Klausner JD (2010). Prediction model to maximize impact of syphilis partner notification—San Francisco, 2004-2008. *Sex Transm Dis* 37:109-114
111. 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
112. 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
113. 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
114. Meyer Sauter PM, Truck J, Bosshard PP, Tomaske M, Moran CF, Lautenschlager S et al (2012). Congenital syphilis in Switzerland: gone, forgotten, on the return. *Swiss Med Wkly* 141:w13325
115. Migliuccin A, Morlando M, Sarno L, Di Fraja D, Capone A et al. (2009) Congenital syphilis. *Ultrasound in Obstetrics&Gynecology* 34 (Suppl. 1): 177-284
116. MIQ 16 (2012) Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Syphilis (erarbeitet von Hagedorn HJ, Brockmeyer NH, Hunfeld KP, Münstermann D, Potthoff A, Schöfer H). Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H (Hrsg.) Urban&Fischer, 2. Aufl.: 1-54
117. Montes MI, Millan PA, Uribe CS (2006) Arteritis de Nissl en siphilis meningovascular y falla terapeutica con ceftriaxon. Informe de un caso y revision en la literatura. *MedUNAB* 9: 174-178
118. Mor, Z., T. Shohat, et al (2012). Risk behaviors and sexually transmitted diseases in gay and heterosexual men attending an STD clinic in Tel Aviv, Israel: a cross-sectional study. *Isr Med Assoc J* 14: 147-151.
119. Müller F, Hagedorn HJ (1998) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1232-1241
120. Müller H, Eisendle K, Bräuninger W, Kutzner H, Cerroni L, Zelger B (2011) Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 165: 50-60
121. Muldoon EG, Mooka B, Reidy D, O'Dea S, Clarke S et al (2012) Long-term neurological follow-up of HIV-positive patients diagnosed with syphilis. *Int. J STD AIDS* 23: 676-678
122. Muldoon EG, Walsh A, Crowley B, Mulcahy F (2012) *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sex Transm Dis*. 39:784-786
123. 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 v
124. Myint M, Baschiri H, Harrington RD, Marra CM (2004) Relapse of secondary syphilis after benzathine penicillin G : molecular analysis. *Sex Transm Dis* 31:1956-1999
125. 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
126. Norgard MV, Miller JN (1981) Plasmid DNA in *Treponema pallidum*: potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 213: 535
127. 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
128. 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
129. O'Mahony C, Bradley MG, McKeown J, Arya OP (2012) Treponemicidal levels of amoxicillin can be achieved in cerebrospinal fluid following oral treatment with only 4 g amoxicillin and 2 g probenecid daily in late stage syphilis. *Int J STD AIDS* 23:758
130. Op de Coul, EL, Hahne S et al (2011). Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective. *BMC Infect Dis* 11: 185
131. Ortiz-Lopez N, Diez M, Diaz O, et al. (2012). Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000-2010. *Pediatr Infect Dis J* 31: 988-990
132. Palacios R, Navarro F, Moreno T, Ruiz J, Nuno E et al (2012) Syphilis in HIV-infected patients: predictors for serological failure and serofast state. *J Int AIDS Soc* 15 Suppl 4:18106
133. Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, Kingston MA (2003) Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Inf* 79: 479-483
134. Pao D, Goh BT, Bingham JS (2002) Management issues in syphilis. *Drugs* 62:1447-1461

135. 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
136. 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
137. Pehamberger H (1981) Single dose treatment of primary syphilis with Benzathine penicillin. *Wien Med Wochenschr* 131:213-215
138. Peeling RW, Ye H (2004) Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bulletin of the World Health Organization* 82: 439-446
139. 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)
140. 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
141. Plant A, Rotblatt H, Montoya JA, Rudy ET, Kerndt PR (2012) Evaluation of inSPOTLA.org: an Internet partner notification service. *Sex Transm Dis* 39:341-345
142. Potthoff A, Brockmeyer NH (2005) Syphilis und HIV-Infektion. Besonderheiten der Diagnose, Klinik und Therapie. *Hautarzt* 56:133-140
143. Prange HW, Ritter G (1981) Epidemiologie der Neurosyphilis. *Nervenarzt* 52:32-35
144. Prange HW, Moskopidis M, Schipper HI, Müller F (1983) Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to treponema pallidum in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 230: 241-252
145. Prange H, Neurosyphilis (1987) Weinheim: VCH-Verlag, edition medizin
146. Prange H, Bobis-Seidenschwanz I (1994/95) Zur Evaluierung serologischer Aktivitätskriterien bei Neurosyphilis. *Verh Dtsch Ges Neurol* 8: 789-791
147. Prange HW (2011) Neurosyphilis. In: Gross G, Tyring SK: Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Springer Heidelberg 2011; p 163-171
148. Psomas KG, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, Le Moing V (2012) Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect* 42:15-19
149. 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
150. Rawstron SA, Bromberg K (1991) Failure of recommended maternal therapy to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 18: 102-106
151. Rawstron SA, Mehta S, Marcellino L et al (2001) Congenital syphilis and fluorescent treponema antibody test reactivity after the age of 1 year. *Sex Transm Dis* 28: 412-416
152. Reiber H, Peter JB (2001) Cerebrospinal fluid analysis: disease related patterns evolution programs (Review). *J Neurol Sci* 184: 101-122
153. 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
154. 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
155. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien") Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/> Abgerufen am 27. 12.2012
156. RKI, Robert-Koch-Institut (2002) Neurosyphilis - Fallbericht, Bedeutung, Diagnostik und Prävention. *Epid Bull*; 5: 35-36
157. RKI, Robert-Koch-Institut (2003) Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis. *Epid Bull* 25/2003
158. RKI, Robert-Koch-Institut (2008b) HIV/AIDS Halbjahresbericht II/2007. *Epid Bull Sonderausgabe A/2008*
159. RKI, Robert-Koch-Institut (2012) Syphilis in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2011. *Epid Bull* 48: 481-485
160. RKI, Robert-Koch-Institut (2012) Schnelltests in der Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen. Gemeinsame Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG. *Epid Bull* 48: 37-41
161. RKI, Robert-Koch-Institut (2013) Syphilis in Deutschland 2012. *Epid Bull* 44: 449-453
162. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB (1964) The Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 114: 792-798
163. 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
164. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ (1991) Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 114: 1005-1009

165. 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
166. 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
167. Rose MS, Fick GH, Romanowski B, Love EJ (1997) First year serologic response to treatment for syphilis: a model for prediction of seroreversion. *Stat Med* 16: 2103-2115
168. 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
169. Scheck DN, Hook EW (1994) Sexually transmitted diseases in the AIDS era: Part II neurosyphilis. *Infect Dis Clin N Am* 8:769-795
170. Schmid GP (1990) Approach to the patient with genital ulcer disease. *Med Clin North Am* 74: 1559
171. Schmidt, AJ, Marcus U (2011). Self-reported history of sexually transmissible infections (STIs) and STI-related utilization of the German health care system by men who have sex with men: data from a large convenience sample. *BMC Infect Dis* 11: 132
172. 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
173. 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: 176-181
174. Schöfer H (2004) Syphilis. Klinische Aspekte der *Treponema pallidum* Infektion. *Hautarzt* 55:112-119
175. Schöfer H (2005) Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien - ein Vergleich. *Hautarzt* 56:141-150
176. 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
177. Seger-Fritz B, Bertram U (2006) Ungewöhnliche Parese bei einem 7 Wochen alten Säugling. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:251-254
178. 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
179. Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K et al. (2011) Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 53: 1092-1099
180. 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
181. Singh AE, Romanowski B (1999) Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 12:187-209
182. Singh AE, Guenette T, Gratrix J et al (2013) Seroreversion of treponemal tests in infants meeting Canadian surveillance criteria for confirmed early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 32: 199-202
183. Singhal P, Patel P, Marfatia Y S (2011) A case of congenital syphilis with Hutchinson's triad. *Indian J Sex Transm Dis Aids* 32: 34-36
184. 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
185. Smith G, Holman RP (2004) The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 97:379-382
186. 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
187. Spornraft -Ragaller P, Abraham S, Lueck C, Meurer M (2011) Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*. 16: 47-51
188. Stamm LV (2010) Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 54:583-589
189. Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ (1985) Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 2) S314-S317
190. Stoner BP (2007) Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 44, Suppl 3:S130-S146

191. Tridapalli E, Capretti M G, Bacchi Reggiani M L, et al. (2012). Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 97: F 211- F 213
192. Todd G, Krause W: Sexually transmitted diseases, in: *Pediatric Dermatology*, Eds. RO Hansen and Schacher, 3rd Edition. Elsevier, New York, N.Y. 2003
193. Tong ML, Liu LL, Zeng YL et al. (2013) Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75: 377-380
194. Vallès X, Carnicer-Pont D, Casabona J (2011). [Partner notification in sexually transmitted infections. A neglected activity? (Review. Spanish) *Gac Sanit* 25:224-232
195. Vécsei AKW, Vécsei PV, Dangl-Erlach E, Gadner H (1999) Lues connata: späte Diagnose trotz Screenings. *Wien Klin Wochenschr* 111: 410 - 413
196. 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
197. Wendel GO, Stark BJ, Jamison RB et al (1985) Penicillin allergy and desensitisation in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 312:1229-1232
198. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sánchez PJ (2002) Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 35 (Suppl 2) : S200-S209
199. WHO, Dept. of reproductive health and research: Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75480/1/9789241504348_eng.pdf (abgerufen am 03.01.2013).
200. 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
201. Woods CR (2005) Syphilis in children: congenital and acquired. *Sem Pediatr Infect Dis* 16: 245-57
202. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59 (RR-12):1-110
203. Zenker PN, Rolfs RT (1990) Treatment of syphilis 1989. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 6): 591-609
204. 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: 495-498
205. Zhou P, et al. (2010) Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis*. 37:726-729
206. Zhou Q, Wang L, Chen C, et al. (2012). A case series of 130 neonates with congenital syphilis: preterm neonates had more clinical evidences of infection than term neonates. *Neonatology* 102: 152 – 156

Erstellungsdatum: 05/2005

Überarbeitung von: 07/2014

Nächste Überprüfung geplant: 05/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche STI-Gesellschaft für

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online