



RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 IfSG. Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Syphilis (Lues)

Erreger

Treponema pallidum (subspecies *pallidum*), der Erreger der venerischen Syphilis, gehört zur Gattung *Treponema* in der Familie der Spirochaetaceae und ist für den Menschen obligat pathogen. Das gramnegative Bakterium ist spiralgewunden (6–14 regelmäßige, relativ enge Windungen) und zeigt im Lichtmikroskop (Dunkelfeld) Rotation um die Längsachse sowie Beugebewegungen ohne selbständige Fortbewegung. *T. pallidum* färbt sich nur schlecht durch Anilinfarben an (*pallidum* = bleich). Es überlebt außerhalb des Körpers nur kurze Zeit, länger unter reduzierter Sauerstoffspannung (mikroaerophil). In gekühlten Blutkonserven waren noch nach 7 Tagen vitale *Treponemen* nachweisbar. Da der Erreger auf bestimmte Nährstoffe aus dem Organismus angewiesen ist, die er nicht synthetisieren kann, ist eine kulturelle Anzucht in vitro nicht möglich, sie gelingt in Kaninchenhoden.

Die Gattung *Treponema* umfasst pathogene und apathogene Arten: Pathogen sind neben *T. pallidum* ssp. *pallidum* die **Erreger der endemischen Syphilis**, die außerhalb Europas vorkommen. *T. pallidum* ssp. *endemicum* verursacht **Bejel** (Nordafrika, Mittlerer Osten), *T. pallidum* ssp. *pertenue* verursacht die **Frambösie** (Afrika, Lateinamerika, Asien) und *Treponema carateum* verursacht die **Pinta** (Zentral- und Südamerika). **Nichtpathogene Arten** – *T. denticola*, *T. minutum*, *T. refringens*, *T. vincentii* und *T. phagedenis* – sind im Oral-, Anogenital- und Intestinaltrakt innerhalb der normalen Flora zu finden. *Treponema denticola* spielt eine Rolle bei der Pathogenese der Parodontitis. Die apathogenen Spirochäten sind länger und weisen weniger Windungen auf.

Vorkommen

Die venerische Syphilis, die am häufigsten durch sexuelle Kontakte übertragen wird, gehört zu den weit verbreiteten chronisch zyklischen Infektionskrankheiten. Die Entwicklung des Penicillin hatte mit der Möglichkeit einer kausalen Therapie einen entscheidenden Einfluss auf das Vorkommen der Krankheit. Die Zahl der gemeldeten Syphilisfälle war in **Deutschland** (wie in anderen westlichen Industrieländern) besonders seit Ende der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts stark rückläufig. Männer erkrankten etwa doppelt so häufig wie Frauen. Die Erfassung war allerdings durch Defizite der Meldung stark beeinträchtigt. Seit Ende der 90er Jahre steigen die Inzidenzraten wieder deutlich an und erreichten bis zum Jahr 2002 den Wert von 2,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Dies geht hauptsächlich auf eine Zunahme von Infektionen bei homosexuellen Männern in großstädtischen Ballungsräumen (Hamburg, Berlin, Frankfurt, Köln u. a. Städte des Ruhrgebiets, München u. a.) zurück, eine Entwicklung, die auch in anderen europäischen Großstädten beobachtet wird. Der Anteil der Männer an den 2002 gemeldeten Erkrankungen ist auf 85 % gestiegen. Das Maximum der Morbidität liegt gegenwärtig im 3. und 4. Lebensjahrzehnt. Neuerkrankungen bei Frauen und Erkrankungen, die Männer im Rahmen heterosexueller Kontakte erworben haben, haben sich bisher nicht wesentlich verändert. Zu beachten sind aber Syphilisausbrüche in Osteuropa und auf dem Balkan auf der Basis heterosexueller Kontakte, die einen Einfluss auf das Infektionsgeschehen in Deutschland haben (belegt durch importierte Fälle). Insgesamt hat die Syphilis, die in Deutschland gegenwärtig recht gut erfasst wird (s. u.) eine in Mittel- und Westeuropa vergleichsweise große Häufigkeit erreicht.

In den letzten Jahren hat die Syphilis weitere Bedeutung dadurch erlangt, dass sie nicht selten als Koinfektion bei HIV-Infizierten in Erscheinung tritt (syphilitische Ulcera begünstigen das Zustandekommen einer Infektion mit dem HIV; eine floride Syphilis kann den Verlauf einer HIV-Infektion ungünstig beeinflussen und umgekehrt).



Der gegenwärtig zu beobachtenden **Ausbreitung unter homosexuellen Männern** liegt nach den dazu vorliegenden Daten eine differenzierte Veränderung sexuellen Risikoverhaltens zugrunde. HIV-positive Männer verzichten in steigendem Umfang und auch mit z. T. häufig wechselnden HIV-serokonkordanten Partnern auf Kondome. Darüber hinaus schließt der unter dem Einfluss der AIDS-Prävention erreichte Verzicht auf Analverkehr oder der Gebrauch von Kondomen beim Analverkehr erhebliche Übertragungsrisiken für Syphilis (aber auch für Gonorrhoe oder Chlamydiose) nicht aus, die durch ungeschützte genital-orale und oral-anale Kontakte entstehen. Die heute mögliche Therapie der HIV-Infektion hat auch die Zahl wechselnder Partner und den Anteil riskanter sexueller Kontakte wieder ansteigen lassen.

Reservoir

Einziges Reservoir des Erregers ist der Mensch.

Infektionsweg

T. pallidum wird am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte übertragen und dringt dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut in den Organismus ein. Übertragungsvorgänge durch kontaminierte Nadeln o. a. kontaminierte Gegenstände sind selten. Praktisch wichtig sind ferner die Übertragung durch Bluttransfusion und die diaplazentare Übertragung von einer infizierten Mutter auf ihr ungeborenes Kind. Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner führt in etwa 30 % zu einer Infektion. Hochinfektiös sind Patienten mit Syphilis im Stadium I, infektiös im Stadium II, im Stadium III besteht trotz schwerwiegender Krankheitserscheinungen keine Infektiosität mehr.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 14–24 Tage, kann aber zwischen 10 und 90 Tagen liegen.

Klinische Symptomatik

Nur etwa die Hälfte aller Infektionen mit *T. pallidum* führt zu einem symptomatischen Verlauf. Die akute Infektion kann in einen chronischen Prozess übergehen, der in mehreren Stadien verschiedene Organsysteme betreffen kann. Bei etwa 30 % der unbehandelten Syphilisfälle tritt im Laufe von Jahren eine Spontanheilung ein (Oslo-Studie). Der klinische Verlauf der Erkrankung wird eingeteilt in die Frühsyphilis und die Spätsyphilis. Die **Frühsyphilis** (bis 1 Jahr nach Infektion) umfasst die **primäre Syphilis (Lues I)**, in der die Krankheitsmanifestationen am Ort des Eindringens lokalisiert sind, und die **sekundäre Syphilis (Lues II)** mit generalisierten Krankheitserscheinungen. Zur **Spätsyphilis** zählen die **tertiäre Syphilis (Lues III)** und die **Neurosyphilis**, auch als **quartäre Syphilis** bezeichnet.

Latente Syphilis (Lues latens): Neben den klinischen Stadien der Lues II und Lues III wird die durch serologische Befunde definierte **früh latente** und **spät latente Syphilis** unterschieden. Bis zu zwei Jahren nach Infektion liegt bei fehlenden klinischen Befunden eine früh latente Syphilis, ab zwei Jahren eine spät latente Syphilis vor.

Eine gezielte **Anamnese** ist neben der klinischen Untersuchung wichtig, um die klinischen und serologischen Befunde korrekt zu bewerten und die Therapie optimal zu gestalten. Zur **Ermittlung des Infektionszeitpunktes** können sowohl Daten einer möglichen Exposition als auch Angaben zu früheren Krankheitssymptomen (z. B. Exanthem, Ulcus durum), die damals u. U. verkannt wurden und zu keiner Therapie geführt haben, hilfreich sein.

Stadien der Erkrankung im Einzelnen:

- **Primäre Syphilis (Lues I):** Klinische Zeichen des Primärstadiums der Syphilis sind
 - eine derbe Induration an der Eintrittspforte des Erregers, aus der im Verlauf ein schmerzloses Ulcus entsteht (Synonyme: **Primäraffekt**, Ulcus durum, harter Schanker)
 - **regionale Lymphadenopathie**

Das Ulcus durum bildet mit den geschwellenen Lymphknoten den sog. **Primärkomplex**.

Der Primäraffekt beginnt als Papel in Gestalt eines derben hirsekorngroßen Knotens. Daraus entsteht das Ulcus durum mit einem scharfen abgesetzten wallartigen Rand und geringgradig eingesunkenem Zentrum. Im Gegensatz zum Ulcus molle bestehen keine unterminierten Ränder. Beim Mann sind meist die Glans penis und der Sulcus coronarius, bei der Frau häufig die Labien betroffen. In dieser typischen Lokalisation sind die Ulzera in der Regel schmerzarm. Je nach Art der ausgeübten Sexualpraktiken finden sich extragenitale Primäraffekte aber auch an den



Lippen, in der Mundhöhle und im Rachen sowie am Anus und im Rektum; diese extragenital lokalisierten Ulzera können schmerzhaft sein. Der Primäraffekt heilt nach 4–6 Wochen spontan ab. Charakteristisch für die regionale Lymphknotenschwellung sind das langsame Anschwellen der Lymphknoten, die geringe Schmerzhaftigkeit, fehlende Entzündungszeichen und auch Einschmelzungen. Differenzialdiagnostisch sollte an Herpes genitalis, Karzinome und Ulcus molle gedacht werden. Ohne Therapie ist der Übergang in weitere Stadien möglich.

- **Sekundäre Syphilis (Lues II):** Diese Phase der hämatogenen und lymphogenen Aussaat beginnt 4–10 Wochen nach der Infektion und kann durch eine vielfältige klinische Symptomatik gekennzeichnet sein.

Zu Beginn des Sekundärstadiums können Fieber, Müdigkeit, Kopf-, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Gleichzeitig besteht fast immer eine Polyskleradenitis. Es folgen spezifische **Exantheme** und **Enantheme**, **Syphilide** genannt, mit einer hohen Variabilität. Typischerweise tritt ein erst stammbetontes, oft kaum erkenntliches masernähnliches Exanthem ohne Juckreiz auf (makulöses Syphilid oder Roseola). Differenzialdiagnostisch sollte an eine Pityriasis rosea, Psoriasis, ein Arzneimittlexanthem, aber auch an akute Virusexantheme (HIV-Infektion!) gedacht werden. Bei ungewöhnlich schlechter immunologischer Abwehrlage können frühzeitig ulzerierende und nekrotisierende Herde auftreten (**Lues maligna**). Während des Sekundärstadiums können über 1 bis 3 Wochen Rezidivexantheme auftreten. Diese verlieren immer mehr ihre charakteristischen Eigenschaften, sind oft mehr papulös als makulös, können sich gruppieren (serpiginöse Formen, Lichen syphiliticus und korymbiformes Syphilid) und konfluieren. Erste Exanthemstellen bleiben von den Rezidiven verschont.

Im Kopfhairbereich kann es zu mottenfraßartigem Haarausfall kommen (**Alopecia specifica areolaris**). Im Bereich des behaarten Kopfes und besonders im Bartbereich treten himbeer- bis blumenkohlähnliche Papillome auf (**frambösiformes Syphilid**). Im Bereich der seitlichen Halsabschnitte beobachtet man häufig postinflammatorische Depigmentierungen („Halsband der Venus“). Im Bereich der Mundhöhle können sich verschiedene Plaques bilden (düsterrote Plaques muqueuses, gefurchte Plaques lisses auf der Zunge, derbe weißliche Leucoplakia oris). Begleitend kann es zum Auftreten einer **Angina specifica** kommen.

Neben den Syphiliden der Hohlhand oder der Fußsohlen (Palmoplantarsyphilide) beobachtet man häufiger übermäßige Hornhautbildung (**Clavi syphilitici**). Im Bereich der intertriginösen Areale können sich derbe Papeln bilden, die später zu erregereichen vegetierenden Papelbeeten konfluieren (**Condylomata lata**). Etwa 2 Jahre nach Infektion klingen die Hauterscheinungen ab (**Lues latens seropositiva**).

- **Tertiäre Syphilis (Lues III):** Bei unbehandelter und nicht spontan ausgeheilte Frühsyphilis können nach einer bis zu mehreren Jahren dauernden Phase ohne klinische Symptomatik (**Lues latens**) folgende Erscheinungen auftreten:
 - – tuberöse Hautveränderungen,
 - – ulzerierende granulomatöse Veränderungen, sog. Gummen (dabei kann jedes Organ beteiligt sein),
 - – kardiovaskuläre Veränderungen (Mesaortitis luetica, Aneurysmen).

Bei der **Lues tuberosa** sieht man gruppiert liegende, oft halbmondförmige, plane, flach erhabene oder tuberöse Effloreszenzen. Es kommt zu einem bogenförmigen, zentrifugalen Weiterwachstum der Hautveränderungen mit zentraler Rückbildung und Atrophie oder Ulzerationen (tuberculoceroserpiginöses Syphilid) mit teils austernschalenartiger Krustenbildung. Wichtig ist die Abgrenzung gegenüber dem Lupus vulgaris, der Sarkoidose und der Mycosis fungoides. Bei der **Lues gummosa** treten subkutane schmerzlose Tumore von deutlich elastischer Konsistenz auf. Es folgt die zentrale langsam fortschreitende Einschmelzung (Gumma) und Entleerung einer fadenziehenden, käsigrümeligen Flüssigkeit. 10–30 Jahre nach Infektion kann es zur Spontanruptur luetischer Aneurysmen der Aorta kommen. Durch die Penicillintherapie ist die tertiäre Syphilis heute selten geworden.

- **Neurosyphilis (Quartäre Syphilis, Lues IV)**

Unter Neurosyphilis werden die Manifestationen der Spätsyphilis am ZNS zusammengefasst, sie waren selten geworden, haben aber heute durch das nicht allzu seltene Zusammentreffen von Syphilis und HIV-Infektion eine aktuelle Bedeutung erlangt. Bei 15–40 % der unbehandelten Patienten mit Lues I und Lues II können nach langjährigem Verlauf der Infektion Treponemen im Liquor nachgewiesen werden. Unterschiede ergeben sich nach den betroffenen Abschnitten des ZNS.



Formen einer ZNS-Beteiligung:

- **asymptomatische Neurosyphilis;**
- **Tabes dorsalis**, Folge einer Degeneration der Hinterstränge des Rückenmarks, die bei einem Drittel der unbehandelten Neurosyphilis-Fälle durchschnittlich 20 Jahre nach Erstinfektion auftritt; typisch sind in Unterbauch und Beine einschießende Schmerzen sowie Sensibilitätsverluste;
- **syphilitische Meningitis** mit Hirnnervenparesen oder intrakranieller Drucksteigerung, gekennzeichnet durch eine aseptische Meningitis, entzündliche Liquorveränderungen und spezifischen Antikörpernachweis im Liquor und Blut. Bei chronischer Meningitis können eine meningovaskuläre Syphilis des Spinalkanals mit Parästhesien bzw. Paraplegie oder eine vaskuläre Syphilis mit Hemiparesen oder -plegie, Aphasie oder Krampfanfällen entstehen. Bei fehlender Behandlung entwickelt sich nach 15–20 Jahren eine **parenchymatöse Syphilis (progressive Paralyse)** mit zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten (typisch ist das Argyll-Robertson-Phänomen, d. h. die Beeinträchtigung der Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenzreaktion). Im Vordergrund steht das hirnorganische Psychosyndrom. Unbehandelte führt die progressive Paralyse nach 4–5 Jahren zum Tod (diagnostisch hilft eine CT-Untersuchung).

Besonderheiten des Verlaufs bei einer HIV-Infektion: Bei retrospektiven Untersuchungen fiel auf, dass HIV-positive Syphilispatienten häufiger an einer **Syphilis maligna** (7 %) und einer Neurosyphilis (20 %) erkrankten. Die sonst selten gesehene Syphilis maligna wurde bei HIV-Infektion bisher unter dem Bild eines pustulo-nekrotischen Syphilids, einer Rupia syphilitica (austernschalenartige Krustenbildung) oder am häufigsten eines Ecthyma syphiliticum gesehen. Gleichzeitig bestehen nicht selten Allgemeinsymptome wie erhöhte Temperaturen oder Abgeschlagenheit, eine Skleradenitis fehlt.

Sonderform: Lues connata: Ab dem 4.–5. Schwangerschaftsmonat ist eine **diaplazentare Übertragung der Syphilis** auf den Fetus wahrscheinlich. Abhängig von Stadium der Syphilis der Schwangeren kommt es in ca. 70 % der Fälle zur Totgeburt oder zum Abort bzw. zur Lues connata. Die Wahrscheinlichkeit einer „vertikalen Transmission“ ist vom Stadium der Infektion abhängig, sie sinkt von 80–90 % im Stadium I über 40 % in der Frühlatenz bis auf 10 % in der Spätlatenz. Bei der Lues connata werden zwei Phasen unterschieden:

- Bei der **Lues connata præcox** (Neugeborene und im Säuglingsalter) finden sich neben der **Rhinitis syphilitica** eine interstitielle **Hepatitis** und die **Parrot'sche Pseudoparalyse** aufgrund einer Epiphysenlösung der Ulna. Die ersten **Hautläsionen** erscheinen mit einer generalisierten Polyskleradenitis zwischen der 2. und 6. Woche. Sie entsprechen den lokalisierten Papeln der Lues II. Die typischen perioralen Infiltrate (Hochsinger'sche Infiltrate) neigen zu radiären Lippeneinrisen, die mit Narben abheilen (Parrot'sche Furchen). Seltener findet sich ein Pemphigus syphiliticus vorwiegend an Handflächen und Fußsohlen.
- Bei der **Lues connata tarda** (ab dem 3. Lebensjahr) sind die häufigsten Zeichen die **Sattelnase** durch ausgedehnten Befall der Nasenwurzelknochen und Knorpel, die schon erwähnten **Parrot'schen Furchen** und die seltene **Hutchinson'sche Trias (Keratitis parenchymatosa, Innenohrschwerhörigkeit, tonnenförmige Veränderungen der Schneidezähne)**.

Diagnostik

Direktnachweis des Erregers: Bei einem Primäraffekt oder bei Condylomata lata kann der **Direktnachweis** der lebenden Spirochäten mittels **Dunkelfeldmikroskopie** versucht werden. Auch der Direktnachweis mittels **Silberfärbung** ist möglich. Die sensitivste Methode ist der **direkte Immunfluoreszenztest**. Der Erregernachweis mit PCR (*polymerase-chain-reaction*) bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Dunkelfeldmikroskopie: Es wird ein Nativpräparat des sogenannten Reizsekretes hergestellt. Durch vorsichtiges Ausstreichen des Primäraffekts oder anderer Läsionen kann interstitieller Gewebssaft gewonnen werden. Zur Provokation wird mit Aceton betupft oder eine mechanische Irritation mit feuchten Kochsalzkompressen durchgeführt. Nach Auflösung in einem Kochsalztropfen leuchten in der Dunkelfelduntersuchung korpuskuläre Elemente hell und glitzernd auf, *Treponema pallidum* ist als feine fadenförmige Spirale mit zahlreichen gleich großen feinen Windungen bei fehlender Eigenbewegung erkennbar. Dieser Nachweis setzt einige Erfahrung voraus; bei Primäraffekten im Bereich der Mundhöhle ist die Gefahr einer Verwechslung mit nichtpathogenen Treponemen besonders groß.



Antikörpernachweis: In aller Regel erfolgt die Diagnose der Syphilis serologisch. Es wird grundsätzlich empfohlen, wegen methodisch-technisch bedingter Unterschiede den häufigen Wechsel zwischen verschiedenen Laboratorien zu vermeiden und sich auf **einen** Untersucher einzustellen. Die Laboratorien sollten die Herstellerfirma verwendeter Tests angeben. Bei der Serodiagnostik der Syphilis sind zwei grundsätzlich unterschiedliche Antikörpergruppen zu unterscheiden: **Antikörper gegen ein unspezifisches Antigen** (z. B. Cardiolipin-Cholesterin-Lecithin-Antigen) und **spezifisch gegen Treponemen gerichtete Antikörper**. Grundsätzlich sollte bei der serologischen Diagnose der Syphilis ein unspezifischer mit einem spezifischen Test kombiniert werden, z. B. werden im Routinebetrieb der VDRL-Test oder/und der TPHA-Test als Suchtest und der FTA-abs-Test als **Bestätigungstest** eingesetzt.

Screening: Der **TPHA-Test** bzw. der **TPPA-Test** (*Treponema pallidum*-Hämagglutinations- bzw. -Partikelagglutinationstest) sind Treponemen-spezifische Agglutinations-Tests. Diese Tests zeigen 3–5 Wochen nach der Infektion ein positives Ergebnis, das in der Regel lebenslang bestehen bleibt. Der **VDRL-Test** und Testvarianten (z. B. **RPR-Test**, *Rapid plasma reagin card test*) sind unspezifische Screeningtests (positiv ab Titrationstufen > 1 : 4, frühestens 4–6 Wochen nach Primärinfektion, in 0,2 % falsch positive Reaktionen). Der VDRL-Test ist zum raschen Nachweis einer frischen Infektion allein nicht geeignet, weil die Lipoid-Antikörper zum Teil erst relativ spät auftreten können; dann bietet ein IgM-Test (z. B. ein polyvalenter EIA) als Suchtest Vorteile. Bei Reaktivität eines Suchtests schließt sich ein Bestätigungstest an.

Bestätigung: Beim **FTA-Test** (*Treponema pallidum*-Antikörper-Fluoreszenztest) werden mit *Treponema pallidum* beschichtete Objektträger mit Serum inkubiert. Die Spezifität dieses Tests wurde durch eine Vorinkubation mit einem Extrakt aus *T. phagedenis* (früher: *T. reiteri*, Reiter-Spirochäten), um Antikörper gegen saprophytäre Treponemen zu entfernen, sehr verbessert:

FTA-abs-Test: Der gebildete Antigen-Antikörperkomplex wird mit einem fluoreszeinmarkierten, antihumanen Immunglobulin sichtbar gemacht. Der Treponemen-Antikörper-spezifische FTA-abs-Test wird 3–4 Wochen nach der Infektion positiv. Er gilt als der Goldstandard der Bestätigungsteste. Ein weiterer Bestätigungstest ist der ***Treponema pallidum*-Immunoblot**.

Tests, die einen **Nachweis von IgM-Antikörpern** führen (z. B. IgM-FTA-Abs-Test, IgM-EIA, 19-S-IgM-FTA-abs-Test, IgM-Westernblot), werden bei einer Erstinfektion als erste serologische Tests positiv. Sie sollten in der **Frühphase der Infektion** verwendet werden. Der IgM-Nachweis gelingt maximal 1–2 Jahre nach der Therapie.

Bei klinischem Verdacht und bis dahin negativen Befunden sollte die serologische Lues-Diagnostik in Abständen von 1–2 Wochen wiederholt werden. Erst nach 8–10 Wochen kann bei eindeutig negativen Ergebnissen eine primäre Syphilis mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Die **Behandlungsbedürftigkeit** kann durch das Verfolgen der VDRL-Titer in Verbindung mit dem Nachweis spezifischer IgM-Antikörper kontrolliert werden. Auch bei einer aktiven behandlungsbedürftigen Syphilis können aber IgM-Antikörper oder Lipoid-Antikörper u. U. fehlen. Lipoid-Antikörper können insbesondere in der Frühphase der Infektion, bei Spätlatenz oder Spätsyphilis fehlen.

Diagnostik der Neurosyphilis: Die Untersuchung des Liquors zum Ausschluss einer Neurolues ist indiziert bei

- neurologischen Auffälligkeiten,
- klinischen Zeichen einer Lues III,
- unbekanntem Infektionszeitpunkt oder
- gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion.

Die Diagnose der Neurosyphilis stützt sich auf die Beurteilung der Funktion der Blut-Liquor-Schranke und den Nachweis intrathekalen Antikörper. Der VDRL-Test korreliert mit der Krankheitsaktivität. Spezifische Antikörper werden im TPHA-Test bestimmt und der sog. **ITPA-Index** berechnet:

$$\frac{\text{TPHA-Titer im Liquor : IgG im Liquor}}{\text{TPHA-Titer im Serum : IgG im Serum}}$$

Ein ITPA-Index > 2 weist auf eine spezifische Antikörpersynthese des ZNS hin, stellt aber nicht in jedem Fall eine Therapieindikation dar.



Diagnostik der konnatalen Syphilis: Konnatale Syphilis wird durch Nachweis von IgM-Antikörpern oder einen positiven PCR-Befund bestätigt. Höhere Antikörpertiter beim Kind als bei der Mutter sind in gleichem Sinn zu interpretieren.

Besonderheiten bei HIV-Infizierten: Vor allem im Latenzstadium der HIV-Infektion sind bei Koinfektion sehr hohe Titer in den quantitativen Testen der Luesserologie bekannt. Diese können im Suchtest sogar ein falsch negatives Testergebnis bewirken (Prozonen-Phänomen). Bei bis zu 10 % der Patienten können ehemals positive serologische Befunde auch im Bestätigungstest negativ werden. Eine makulopapulöse Syphilis bei HIV-Infektion kann auch bei negativen Seroreaktionen auftreten. – Falsch positive Befunde im Suchtest werden besonders bei i.v. Drogenabhängigen erhoben.

Therapie

Die Therapie der ersten Wahl ist in allen Stadien bis heute Penicillin, eine Resistenz von *Treponema pallidum* ist bisher nicht bekannt. Die deutschen und europäischen Richtlinien sowie die Empfehlungen in den USA (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5106.pdf>) weichen nur geringfügig voneinander ab. Wegen des langsamen Reproduktionszyklus von Spirochäten ist zur erfolgreichen Therapie der Syphilis ein kontinuierlicher Serumspegel des Antibiotikums notwendig. Die empfohlenen Therapieschemata (Beispiele s. Kasten) sollen dies gewährleisten.

Serologische Untersuchungen zur Kontrolle der Therapie sollten 3, 6, 9 und 12 Monate (danach evtl. in jährlichen Abständen) nach der Therapie mittels des VDRL- und des quantitativen TPHA-Testes durchgeführt werden. Bei unklaren Befunden dieser Tests sollte der 19-S-IgM-FTA-abs-Test eingesetzt werden. Reine Bestätigungstests sind hier überflüssig. Bei Therapieerfolg zeigt sich ein deutlicher Titerabfall. Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto länger dauert es bis zur Normalisierung der serologischen Befunde. Ein Jahr nach erfolgreicher Therapie sollte der VDRL-Test ein negatives Ergebnis haben. Im späten Verlauf der Infektion können nichttreponemale Tests falsch negativ sein. In der Schwangerschaft werden monatliche Kontrollen bis zur Niederkunft empfohlen. Nach der Behandlung einer Neurolues sollte die erneute Liquordiagnostik nicht vor 1 Jahr erfolgen. Steigen die Titer nach Abschluss der Therapie um mehr als 2 Stufen an, spricht das für eine **Reinfektion bzw. Reaktivierung**.

Hinweise zur Therapie der Syphilis

Therapie der Frühsyphilis:

Procain-Benzylpenicillin	600.000 I.E.	i.m.	über 10–14 Tage
Benzathin-Benzylpenicillin	2,4 Mio I.E.	i.m.	einmalig*

(* vorzugsweise für nicht therapietreue Patienten)

Bei einer Penicillinallergie kann Doxycyclin (2 x 100 mg p.o. über 14 Tage) oder Ceftriaxon (2 g i.m. oder i.v. über 14 Tage) verabreicht werden.

Therapie der Spätsyphilis:

Procain-Benzylpenicillin	1,2 Mio I.E.	i.m.	über 14–21 Tage
Benzathin-Benzylpenicillin	2,4 Mio I.E.	i.m.	Tag 1, 8 und 15

(Zu beachten: Eingeschränkte Liquorgängigkeit)

Doxycyclin	2 x 200 mg	p.o.	über 21 Tage
------------	------------	------	--------------

Therapie der Neurosyphilis:

Penicillin G	6 x 5 Mio I.E.	i.v.	über 14–21 Tage
Doxycyclin	2 x 200 mg	p.o.	über 21–30 Tage

Die **Therapie der konnatalen Syphilis** besteht in einer stationären Behandlung mit Penicillin G i.v. oder i.m. 2–3 x 50.000 I.E. pro kg KG für 10 Tage. Bei Frühsyphilis und gleichzeitiger HIV-Infektion ist die Benzathin-Penicillinbehandlung nicht immer ausreichend. Läsionen können unter Penicillintherapie über mehr als 3 Monate persistieren.

Hinweis: Durch raschen Erregerzerfall infolge der Therapie kann es zu toxischen systemischen Reaktionen kommen (Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen). Diese sog. **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** kann durch Cortison-Präparate behandelt werden.



Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Eine Impfung steht nicht zur Verfügung. Die **primäre Prävention** gründet sich auf Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe, speziell zur Reduzierung von sexuellem Risikoverhalten und zum Erreichen von Schutzverhalten. Eine zentrale, aber nicht die einzige Botschaft ist, dass die korrekte Anwendung von Kondomen einen guten Schutz gegenüber einer *T.-pallidum*-Infektion bietet. Die erforderliche Information und Aufklärung hat drei Ebenen zu berücksichtigen, die **Bevölkerungsebene** (Aufklärung allgemein, Gesundheitserziehung durch Medien und einschlägige Organisationen), die **Zielgruppenebene** (gruppenspezifische Präventionsbotschaften, z. B. durch Lehrer, Erzieher, Ärzte, Sozialarbeiter) und die **individuelle Ebene** (persönliche Beratung Gefährdeter, z. B. durch Ärzte und Mitarbeiter in Beratungsstellen).

Es ist wesentlich, in der Aufklärung die sexuell übertragbaren Erkrankungen bzw. Infektionen (STD, STI) im Zusammenhang zu sehen und sowohl allgemeine Merkmale als auch Besonderheiten der einzelnen Infektionen herauszuarbeiten. Wichtige Akteure auf dem Feld der STD-Prävention sind die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Köln, die Gesundheitsämter mit ihren Beratungsstellen, nichtstaatliche Organisationen wie z. B. die Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG), die AIDS-Hilfe und Pro Familia, niedergelassene Fachärzte der Venerologie oder Gynäkologie und weitere Ärzte mit spezieller Erfahrung auf dem Gebiet der STD. Für behandelnde Ärzte ist es wichtig, die Syphilis wieder differenzialdiagnostisch mit zu berücksichtigen. Es erscheint sinnvoll, im Rahmen der ärztlichen Fort- bzw. Weiterbildung auf Besonderheiten der Symptomatik, Diagnostik und Therapie einzugehen. Frühdiagnose und Frühbehandlung sind anzustreben.

Der **Lues connata** kann durch Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge wirksam vorgebeugt werden. Im **Blutspendewesen** bieten die Vorauswahl der Spender und das Screening der Spenden sicheren Schutz vor einer Übertragung infektiösen Blutes (eine bestehende oder abgelaufene Syphilis bedingt einen dauernden Ausschluss als Blutspender, eine Spende darf keine Antikörper gegen *T. pallidum* enthalten).

Eine effiziente Surveillance bildet die Grundlage gezielter präventiver Maßnahmen und einer Optimierung der medizinischen Betreuung. Hier sind in Deutschland durch die Veränderung der Meldepflicht für die Syphilis nach dem Infektionsschutzgesetz und die angelaufene STD-Sentinelserhebungen wichtige Fortschritte erreicht worden.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Jeder Syphilispatient sollte gründlich über die möglichen Übertragungswege des Erregers und präventive Maßnahmen informiert werden. Bis zum Nachweis des Therapieerfolges darf kein ungeschützter Geschlechtsverkehr ausgeübt werden. Bei jeder Syphilis ist eine komplette STI-Diagnostik (einschließlich eines HIV-Tests) erforderlich. Besondere Desinfektions- oder Isolierungsmaßnahmen sind bei üblichen sozialen Kontakten nicht nötig.

Alle in Frage kommenden Sexualpartner des Patienten sollten mit beraten, untersucht und ggf. behandelt werden. Bei einer primären Syphilis sollten dies die Partner der vergangenen 3 Monate sein, bei sekundärer oder früh latenter Syphilis wäre 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.

Vor allem STD-Untersuchungs- und Beratungsstellen in Großstädten verfügen über große Erfahrungen und durch das IfSG gegebene Möglichkeiten, Angehörigen von Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko spezielle Beratungs-, Untersuchungs- und Behandlungsangebote zu machen.

So zeigen erste Erfahrungen, dass niedrigschwellige, ggf. auch aufsuchende Diagnoseangebote für homosexuelle Männer gut angenommen werden. Die CDC haben in ihren Richtlinien zur STD-Behandlung und -Kontrolle (publiziert im Frühjahr 2002) regelmäßige Screening-Untersuchungen für homosexuelle Männer mit häufig wechselnden Partnern empfohlen.



3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Eine örtliche Ausbreitung der Syphilis sollte rasch zur Kenntnis der zuständigen Gesundheitsbehörde und Ärzte der Region gelangen. Sie erfordert situationsgerechte Maßnahmen der Prävention, vor allem in den als gefährdet erkannten Personengruppen (spezifische Information, Aufklärung, Angebote der Beratung, Untersuchung und Behandlung).

Meldepflicht

Bis Ende 2000 war die Syphilis nach dem Gesetz zur Bekämpfung von Geschlechtskrankheiten (GeschlkrG) durch den behandelnden Arzt an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig. Anfang 2001 wurde die **Meldepflicht durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) neu geregelt**: Laborleiter, in deren Verantwortungsbereich eine akute *T. pallidum*-Infektion oder eine zuvor nicht erkannte, noch aktive Infektion in einem späteren Stadium festgestellt werden, sind auf der Grundlage des § 7 (3) IfSG zu einer nichtnamentlichen Meldung direkt an das Robert Koch-Institut verpflichtet. Nicht behandlungsbedürftige oder früher abgelaufene und ausgeheilte Infektionen fallen nicht unter die Meldepflicht.

Der **Meldebogen** hat einen zweiten Teil, der für die Vervollständigung durch den einsendenden Arzt vorgesehen ist. Der die Untersuchung anfordernde Arzt soll die Meldung des Labors durch demographische Angaben, Angaben zum klinischen Erscheinungsbild und zu dem wahrscheinlichen Übertragungsweg unterstützen. Diese Angaben sind oft unerlässlich, um einen serologischen Befund im Rahmen der Surveillance korrekt zu bewerten. Angaben zur Postleitzahl des Patienten und zur Untersuchungsindikation (Erstuntersuchung, Therapiekontrolle) sind darüber hinaus notwendig, um Doppelmeldungen zu erkennen. Die behandelnden Ärzte werden daher gebeten, den Durchschlag des Meldebogens, den sie vom Labor erhalten, mit den entsprechenden Angaben zu komplettieren und an das Robert Koch-Institut zurückzusenden.

Beratung und Spezialdiagnostik

- **Konsiliarlaboratorium für Treponema (Diagnostik und Therapie)**
im Labor Dr. med. Krone u. Partner, Medizinaluntersuchungsstelle
Lübbertorwall 18, 32052 Herford, Tel.: 0 52 21.126-0, -143
Ansprechpartner: Prof. Dr. med. habil. H.-J. Hagedorn
- **Konsiliarlaboratorium für Treponema (Erregerdifferenzierung)**
am Institut für Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsklinikum Charité der HUB
Dorotheenstr. 96, 10117 Berlin, Tel.: 030.45 052-42 26, -40 37,
Ansprechpartner: Prof. Dr. Dr. U. Göbel, Frau Dr. A. Moter

In diesem Ratgeber wurden die klinische Symptomatik, die Diagnostik und die Therapie aus aktueller Veranlassung ausführlicher berücksichtigt. Die Hinweise zur Therapie haben nur orientierenden Charakter. Herr Prof. Dr. P. Kohl (Abteilung Dermatologie und Venerologie, Krankenhaus Berlin-Neukölln, E-Mail: PeterKohl@knk-berlin.de) und Herr PD Dr. M. Hartmann (Universitäts-Hautklinik Heidelberg, E-Mail: Martin_Hartmann@med.uni-heidelberg.de), die an dem Ratgeber mitgewirkt haben, bieten Beratung in Fragen der Diagnostik und Therapie der Syphilis an.

Ausgewählte Informationsquellen

1. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2002; 51 (RR-6): 18–28
2. DSTDG: Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten – Leitlinien 2001. Petzoldt D, Gross G (Hrsg.). Springer 2001
3. Goh BT, van Voorst Vader PC: European guideline for the management of syphilis, Int J STD&AIDS 2001; Suppl.3: 14–26
4. Hagedorn H: Syphilis. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Urban & Fischer 2001: 1–40
5. Hartmann M, Petzoldt D: Sexually transmitted diseases in HIV infection. Hautarzt 1997; 3: 206–213
6. Marcus U: Sexuelles Risikoverhalten und sexuell übertragbare Infektionen bei homosexuellen Männern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002; 1: 40–46
7. RKI: [Gonorrhoe und Syphilis in Deutschland bis zum Jahr 2000 – Analyse auf der Basis der Meldedaten der vergangenen Jahre nach dem GeschlkrG. Epid Bull 2001; 38: 287–291](#)
8. RKI: [Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis \(Ergebnisse einer Konsensusberatung des RKI und der DSTDG\). Epid Bull 2003; 25: 191–192](#)
9. Schoefer H et al.: Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 1996; 3: 176–181
10. Swartz MN, Musher DM, Healy BP: Late Syphilis In: Holmes KK et al (Hrsg.). Sexually Transmitted Diseases. McGraw-Hill 1999, pp 479–509
11. MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Syphilis (erarb. v. H.-J. Hagedorn). Heft 16, Urban&Fischer 2001

Hinweise zur Reihe „Ratgeber Infektionskrankheiten“ bitten wir an das RKI, Abteilung Infektionsepidemiologie (Tel.: 0 18 88.7 54-33 12, Fax: 0 18 88 . 7 54-35 33) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.