

Syphilis auf dem Vormarsch

Moderne Diagnostik und aktuelle Therapie

PIETRO NENOFF¹, WERNER HANDRICK², JÜRGEN HERRMANN¹

Über einen längeren Zeitraum schien die Syphilis kaum noch eine Rolle zu spielen. Seit 2001 wird in Deutschland, aber auch in den USA und anderen Ländern ein deutlicher Anstieg der Syphilis-Inzidenz beobachtet. Betroffen sind hauptsächlich homosexuelle Männer, aber zunehmend auch heterosexuelle Männer und Frauen. In der Behandlung der Syphilis steht Penicillin immer noch im Vordergrund, daneben kommen auch neuere Antibiotika in besonderen Situationen in Betracht (Ceftriaxon, Azithromycin). Aus labor diagnostischer Sicht gibt es eine Reihe neuer Testverfahren, insbesondere den Western- oder Immunoblot.

Die Syphilis (Lues venerea oder „venerische Seuche“) ist eine chronisch verlaufende, zyklische Infektionskrankheit durch *Treponema pallidum*, einem Bakterium mit schraubenförmigen und korkenzieherartigen Windungen. Diese Spirochaete färbt sich in der Giemsa-Färbung nur schwach (daher „pallidum“). Die Übertragung erfolgt nahezu ausschließlich durch Geschlechtsverkehr, daneben ist eine diaplazentare Übertragung möglich.

Jüngst haben molekularbiologische Untersuchungen die alte Hypothese, dass die Syphilis 1493 im Gefolge von Christoph Kolumbus aus Mittelamerika nach Europa eingeschleppt wurde („Neue-Welt-Theorie“) gestützt. So hat die amerikanische Genetikerin Kristin Harper von der Emory University in Atlanta diese These wiederbelebt [Harper et al. 2008]. Ihre Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass sich *Treponema pallidum* in Südamerika entwickelt hat. Ein

Vergleich von siebzehn unterschiedlichen *Treponema pallidum*-Stämmen aus unterschiedlichen geographischen Regionen zeigte, dass die Syphilis in der Alten Welt, in Osteuropa und dem Nahen Osten zwar einen Vorläufer gehabt haben könnte, den Erreger der „Bejel“ genannten Infektion durch *Treponema endemicum*, der dann jedoch nach Amerika gelangte. So soll sich nach Verschleppung des Bakteriums nach Südamerika und der Entstehung einer weiteren Unterart – *Treponema pertenue* als Ursache der Frambösie oder Yaws – der eigentliche Syphilis-Erreger *Treponema pallidum* herausgebildet haben. Ausgangspunkt wäre das Gebiet des heutigen Guyana gewesen. Diese interessante Untermauerung einer bekannten These muss jedoch sicher weiter unterlegt werden und bleibt bereits heute nicht unwidersprochen.

Epidemiologie

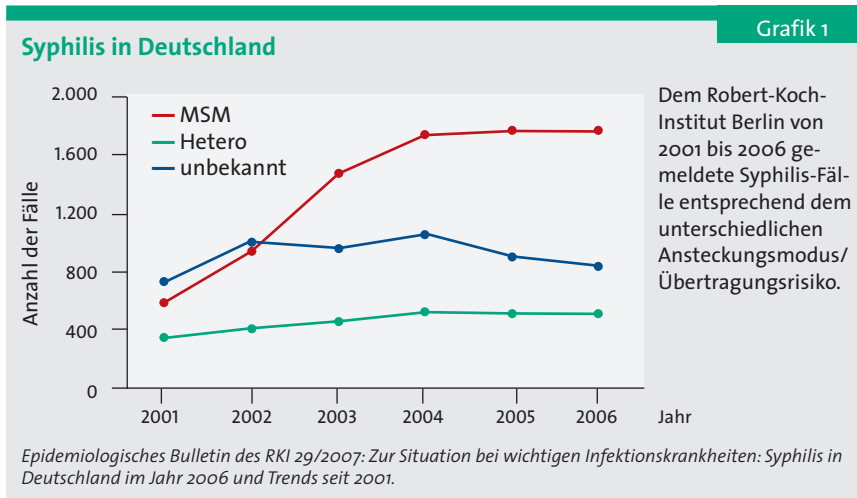
Vor dem 2. Weltkrieg war in Deutschland jeder 150. Mensch an Syphilis erkrankt. 1945 lag die Zahl der gemeldeten Syphilis-Fälle in manchen europäischen

Ländern z. T. noch deutlich höher, so z. B. in Wien bei 300/100.000 Einwohner. In den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts entstand der Eindruck, dass die Syphilis als wahrnehmbare Geschlechtskrankheit verschwinden wird, nicht zuletzt auch infolge eines durch die HIV-Epidemie verursachten strikteren Präventionsverhaltens zum Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen. Entgegen dem Trend traten jedoch auch damals vereinzelte, regional beschränkte Syphilis-Epidemien auf, so z. B. Ende der 80er Jahre in Leipzig [Haustein et al. 1993]. Seit 2001 kam es jedoch wieder zu einem deutlichen Anstieg der Syphilis-Inzidenz in Deutschland und anderen europäischen Ländern sowie in den USA.

Dieser Anstieg begann in Deutschland zeitgleich mit der Einführung einer Labormeldepflicht für die Syphilis durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahre 2001. So stieg die Zahl der gemeldeten Infektionen von 1.697 im Jahre 2001 auf 3.352 im Jahre 2004 an. Seit 2004 wurden jährlich zwischen 3.000 und 3.500 an das RKI (Robert-Koch-Institut) in Berlin gemeldet. Die 3.258 Syphilis-Fälle des Jahres 2007 entsprechen einer Inzidenz von 4,0 Fällen/100.000 Einwohner. Die höchsten Inzidenzen registrierte man in Berlin (16,8) und Hamburg (7,5). In den Bundesländern Schleswig-Holstein, Brandenburg und Thüringen lagen die Inzidenzen bei <2/100.000. Das RKI geht bezüglich der aktuellen Situation in Deutschland von zwei Epidemien unterschiedlicher Dynamik aus (Grafik 1): Einer Epidemie bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), und einer Epidemie bei Heterosexuellen [RKI Bulletin 29/2007].

¹Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Straße des Friedens 8, D-04579 Mölbitz

²Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Am Kleistpark 1, D-15230 Frankfurt (Oder)



Ausgangspunkte für heterosexuelle Infektionsketten können demnach sein:

1. direkt oder indirekt (über einen infizierten Partner) aus dem Ausland importierte Infektionen; die meisten dieser importierten Infektionen stammen derzeit aus Ost- und Zentraleuropa;

2. sporadische Infektionen von Partnerinnen bisexueller Männer;
3. Einbringen einer Syphilis, in der Regel aus einer der beiden genannten Quellen, in ein „heterosexuelles Netzwerk“ mit höheren Partnerzahlen und schnell wechselnden Partnern, also letztlich Prostitutionsszenen oder auch andere Gruppen mit erhöhten Übertragungsriskien, z. B. Swinger-Clubs.

Demgegenüber stellt sich die Epidemie bei MSM als ein großes, vielfach untereinander verzahntes Netz lokaler und regionaler Infektketten dar. Im Jahr 2006 lag der Anteil der Fälle, bei denen die Syphilis vermutlich über sexuelle Kontakte zwischen Männern übertragen wurde, bei 77%. Der Anteil der bei Heterosexuellen diagnostizierten Fälle blieb stabil bei 22%. Infektionsmöglichkeiten für MSM sind z. B. anonyme Partner in Bars mit Darkroom, in Saunen und Sexclubs sowie bei Sexparties.

Die am stärksten betroffene Altersgruppe (20–50-jährige homosexuelle Männer) hat ein im Vergleich zu Heterosexuellen 200–300-fach höheres Risiko, sich bei Sexualkontakten mit Syphilis zu infizieren (unter der Annahme, dass der Anteil von MSM an der männlichen Bevölkerung in diesen Altersgruppen zwischen 3 und 3,5% liegt).

Dies entspricht der Situation in den USA. Bis zum Jahr 1998 war dort die Syphilis so selten geworden, dass amerikanische Bundesgesundheitsbeamte bereits planten, die Syphilis bis zum Jahr 2005 als eliminiert zu erklären. Dem

stand die Realität mit einer plötzlichen Zunahme der Syphilis-Inzidenz nicht nur in New York City, sondern in den gesamten USA entgegen. So wurden im ersten Quartal 2007 ca. 260 Fälle allein in New York City diagnostiziert, dies entspricht einer Verdoppelung im Vergleich mit dem 1. Quartal 2006. Der Hauptteil der Patienten sind – wie in Deutschland – MSM, jedoch ist auch bei Frauen wieder mit der Syphilis zu rechnen. 10 Syphilis-Fälle traten bei Frauen auf, nachdem es in den letzten 10 Jahren nahezu keine Syphilis bei Frauen gegeben hatte! In New York wird dieser Umstand auf das zunehmende bisexuelle Verhalten eigentlich homosexueller Männer zurückgeführt. Als Ursache für den Anstieg der Syphilis-Inzidenz gilt ein riskantes Sexualverhalten, z. B. ungeschützte Sexualkontakte („unsafe sex“, New York Times vom 12.8.2007: „Syphilis Makes „Troubling Comeback“ in New York City“). US-Gesundheitsexperten warnen vor einem Anstieg der HIV-Infektionen parallel zum Anstieg der Syphilis-Inzidenz. Man geht von einer 2- bis 5-fach höheren Wahrscheinlichkeit für eine HIV-Infektion bei Syphilis-Patienten aus. Ein nicht unwesentlicher Zusammenhang besteht zudem zwischen Drogenmissbrauch (u. a. Methamphetamine) und ungeschütztem Sex.

Klinisches Bild

An der Eintrittspforte, meist dem Genitalbereich, gelegentlich auch extragenital (z. B. an Lippen, Zunge, Tonsillen, Fingern, Analregion, Rektum) entwickelt sich 10–14 Tage nach Infektion ein düsterrotes Knötchen als Zeichen der Primärsyphilis (Stadium I). Dieses erodiert (Erosivschanke) und ulzeriert (nicht obligat) zwischen dem 18. und 30. Tag [Haustein 1990] (Abb. 1). Dieser als Ulcus durum bezeichnete Primäraffekt tritt meist solitär, selten multipel auf. Auf der historischen Aufnahme im Atlas der Syphilis von Leo von Zumbusch aus dem Jahr 1922 sieht man einen Patienten mit multiplen Primäraffekten am Penis bei Skabies-bedingten Papeln und Exkoriationen, die als Eintrittspforten gedient haben dürften (Abb. 2). Das Ulcus durum ist im Gegensatz zum Ulcus molle durch *Haemophilus ducreyi* schmerzlos.

Differenzialdiagnosen des Primäraffektes: Tabelle 1

Herpes genitalis
traumatische Ulzera
Ulcus molle (<i>Haemophilus ducreyi</i>)
Ulcus mixtum (Mischinfektion Syphilis und <i>Haemophilus ducreyi</i>)
Lymphogranuloma venereum durch <i>Chlamydia trachomatis</i> L1–L3
erodierte Papeln der Sekundärsyphilis
Erythroplasie Queyrath
Balanoposthitis chronica circumscripta plasmacellularis Zoon
Morbus Reiter mit Balanitis circinata
Karzinom
fixe Arzneimittellexantheme
Hauttuberkulose
Tonsillitis
Angina Plaut-Vincenti
EBV-Infektionen (Pfeiffersches Drüsenfieber)
Diphtherie
Panaritium
Paronychie



Abb. 1: Primäraffekt am Präputium: Induriertes, schmerzloses, schüsselförmiges Ulcus von schinkenbraunroter Farbe. „Klappphänomen“ war auslösbar.



Abb. 4: Sekundärsyphilis: papulöses, nicht juckendes Exanthem bei einem 22-jährigen Patienten.

Härte und Indolenz gelten als diagnostische Merkmale des Primäraffekts (Tab. 1). Aufgrund der Induration der Umge-



Abb. 2: Patient mit multiplen Primäraffekten am Penis bei gleichzeitig bestehenden Papeln und Exkoriationen einer Skabies, die als Eintrittspforten gedient haben dürften. Quelle: Atlas der Syphilis von Prof. Leo von Zumbusch aus dem Jahr 1922.



Abb. 5: Condylomata lata bei einer Patientin mit Syphilis im Sekundärstadium. Quelle: Atlas der Syphilis von Prof. Leo von Zumbusch aus dem Jahr 1922.

bung kommt es – falls der Primäraffekt am Präputium besteht – zum sog. Klappphänomen, d. h. beim Hochziehen der



Abb. 3: Sekundärsyphilis mit Frühexanthem („Kieler Masern“): 51-jähriger Patient mit seit 4 Wochen rechts im Gürtelbereich bestehendem ovalem Fleck, **a)** seit 4 Tagen kleinfleckiges Exanthem ohne Juckreiz, **b)** palmar ebenfalls makulöse Effloreszenzen (Roseola).

Vorhaut klappt diese auf einmal um. Darüber hinaus gibt es den sog. Abklatschschanker, z. B. von der Glans penis auf das innere Vorhautblatt. Bei Benutzung von Kondomen entsteht selten der Präservativschanker am Penischaft oder der Penisschwanz. Die regionale Lymphadenitis (Skleradenitis, Bubo) manifestiert sich 6–12 Tage nach dem Primäraffekt zumeist einseitig, indolent,



Abb. 6: Psoriasis palmaris syphilitica (Clavi syphilitici) bei einer 28-jährigen blinden Patientin.



Abb. 7: Tuberoserpiginöses Syphilid: Unbehandelte Syphilis III bei einer 80-jährigen Patientin.



ist gut verschieblich und nicht einschmelzend.

Wahrscheinlich häufiger noch als den Primäraffekt sieht man aktuell wieder vermehrt Patienten im Stadium II (Sekundärsyphilis), insbesondere mit dem syphilitischen Exanthem. Es handelt sich bei der Sekundärsyphilis um eine Dissemination der vorbestehenden lokalisierten Syphilis. Beginn ist etwa in der 7–10. Woche, meist 9. Woche, mit einem makulösen Exanthem, der Rose-

ola syphilitica (Abb. 3 a und b). Diesem Ausschlag geht in der Regel eine generalisierte Lymphadenitis (Polyskleradenitis) voraus. Dazu kommen, ähnlich wie bei der akuten HIV-Krankheit, grippeähnliche Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, subfebrile Temperaturen, Gelenk- und Muskelschmerzen bis hin zu Kopfschmerzen.

Charakteristischerweise verlaufen die auch als Syphilide bezeichneten Exantheme ohne subjektive Beschwerden. Die Roseola ist weder juckend noch schuppend und imponiert als blaß-braunrot gefärbte bis gelblich-rosafarbene, runde und ovale, linsen- bis pfenniggroße Flecke [Baughn & Musher 2005]. Weiter sind Zweit- oder Drittexantheme als makulopapulöse oder papulöse Exantheme möglich (Abb. 4, Tab. 2). Im Genitalbereich entstehen die hochkontagiösen, beetartig wuchernden Condylomata lata (breite Kondylome, Abb. 5). Palmar, häufiger plantar entwickeln sich Palmo-plantar-papeln (Clavi syphilitici, Abb. 6). Diese, manchmal in psoriasiforme Syphilide übergehenden Effloreszenzen, werden meist nicht als Sekundärsyphilis erkannt und z. B. als Handekzem oder palmare Psoriasis vulgaris angesehen und entsprechend behandelt. Klarheit verschafft hierbei die Syphilisserologie.

Beim klinischen Bild der Alopecia areata sollte der Arzt immer auch an die Alopecia areolaris syphilitica denken.

Schwieriger als Syphilis im Sekundärstadium zu erkennen ist der diffuse Haar- ausfall, der im Einzelfall eben auch ein toxisches Telogeneffluvium bei Syphilis sein kann.

Obwohl im Stadium II in ca. 10% der Fälle Leberenzym erhöhungen gefunden werden, ist der isolierte Leberbefall eine seltene Manifestation einer Syphilis [Bühl et al. 2005]. Ein Ikterus kann Ausdruck einer cholestatischen Hepatitis bei Syphilis sein.

Die Spätsyphilis (Stadium III) tritt bei ca. 35% der unbehandelten Patienten auf, oft bei Personen, die keine Symptome der Frühsyphilis hatten oder diese nicht bemerkt haben, so dass keine Therapie erfolgte. Gummien treten 3–12 Jahre, die Neurosyphilis 10–31 Jahre und die kardiovaskuläre Syphilis 31–37 Jahre nach Ansteckung auf [Haustein 1990]. Die Tertiärsyphilis mit tuberöser und gummöser Syphilis sowie Organbefall und spätlatenter Syphilis kommt heute selten vor. Charakteristisch sind die schlangenförmigen tuberoserpiginösen Syphilide (Abb. 7). Wichtig ist, dass die Diaskopie in der Regel kein granulomatöses bzw. lupoides Infiltrat zeigt. Die chronisch verlaufenden Hauterscheinungen sind schmerzlos, destruirend, asymmetrisch lokalisiert, neigen zur Einschmelzung und Ulzeration und heilen narbig-atrophisch ab. Sie gelten aufgrund der Erregerarmut, der fehlenden Kontak-

Tabelle 2	
Differenzialdiagnosen der Roseola	
Makulös	Arzneimittlexantheme Masern Röteln Pityriasis rosea
Papulös	Psoriasis vulgaris Lichen ruber planus Pityriasis lichenoides chronica Jadassohn & Juliusberg Acne vulgaris Impetigo contagiosa Dermatomykosen
Condylomata lata	Condylomata accuminata Hämorrhoidalknoten Herpes genitalis

giosität und weil keine Lebensgefahr besteht als „benigne“.

Aktuell ist auch wieder mit der Syphilis maligna zu rechnen [Christoph & Feldmann-Böddeker 2007]. Kennzeichnend für diese seltene, foudroyant verlaufende Form der Syphilis sind ulzerierende Hauteffloreszenzen. Die Ulzerationen sind von schüsselförmigen austernschalenartigen Borken (*Rupia syphilitica*) bedeckt und besitzen einen weichen Rand. Dazu kommen Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Leistungseinschränkung. Innere Organe können im Sinne einer Nephritis oder Hepatitis beteiligt sein. Fast immer liegt eine Immunschwäche zugrunde, meist eine HIV-Infektion.

Auf die Syphilis des ZNS soll hier nicht eingegangen werden. Diese muss immer dann ausgeschlossen werden, wenn es sich um eine Spätsyphilis handelt, also der Infektionszeitpunkt länger als ein Jahr zurückliegt.

Syphilis-Diagnostik

Durch den Nachweis von Lipoidantikörpern im Serum durch Wassermann, Neisser und Bruck wurde (Wassermann-Reaktion) 1906 der Grundstein für die Entwicklung der Syphilis-Diagnostik gelegt.

Direktnachweis von *Treponema pallidum*

Der Direktnachweis von *Treponema pallidum* gelingt nur aus den Primärläsionen mittels Dunkelfeldmikroskopie oder direkter Immunfluoreszenz [Petzold & Gross 2001, Herrmann & Nenoff 2005]. Zur Gewinnung von sog. Reizserum wird die Oberfläche des Ulkus (Primäraffekt) bzw. der Papel und der Umgebung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Ein Antiseptikum würde die Beweglichkeit der Treponemen beeinflussen. Die Gewinnung blutfreier Exsudattropfen am Infektionsort erfolgt durch vorsichtiges Reiben mit einer sterilen Platinöse. Das Reizserum wird auf einen Objektträger gegeben, mit einem Deckgläschen abgedeckt und sofort mikroskopiert. Man kann auch den Objektträger direkt auf die Läsionen auf tupfen. Ist keine Flüssigkeit zu gewinnen, empfiehlt sich die Verteilung von ca.

10 µl steriler physiologischer Kochsalzlösung unter den Rand der Läsion und danach die erneute Probennahme.

Im positiven Fall sieht man im Dunkelfeld bei zunächst 400-facher Vergrößerung 6–20 µm lange, sehr dünne, schraubenförmige bzw. korkenzieherartig gewundene Bakterien mit 8–20 Windungen (Abb. 8). Diese besitzen eine charakteristische Eigenbewegung. Sie rotieren um die Längsachse mit ruckartig knickenden Biegungen und anschließender Rückkehr in die gestreckte Ausgangslage.

Steht ein Fluoreszenz-Mikroskop zur Verfügung, kann der Treponemennachweis auch mit FITC-markierten monoklonalen Antikörpern durchgeführt werden. Die gut sichtbaren Treponemen heben sich grün-leuchtend vom dunklen Hintergrund ab. Sie haben allerdings ihre Eigenbeweglichkeit verloren.

Im Vergleich zu den serologischen Methoden spielt der *Treponema pallidum*-Direktnachweis mittels Dunkelfeldmikroskopie heute kaum eine Rolle, da immer weniger Ärzte die Zeit für eine derart aufwendige Untersuchung aufbringen können, abgesehen von der mittlerweile fehlenden Erfahrung auf diesem Gebiet. Der Nachweis der Spirochaeten mittels molekularbiologischer Methoden, insbesondere mit Nukleinsäureamplifikationstechniken, vor allem der PCR (Polymerasekettenreaktion) bleibt Speziallaboren vorbehalten.

Syphilis-Serologie

Als Suchteste gelten der Cardiolipin-Mikroflokkungstest (CMT) und der Treponemen-spezifische *Treponema pallidum*-Hämagglutinations-Test (TPHA), alternativ der TPPA (Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest) [Hagedorn & Münstermann 2006, Herrmann & Nenoff 2006]. Der häufiger eingesetzte TPHA dagegen ist ein passiver Hämagglutinationstest, bei dem das Treponemen-Antigen an Schaferythrozyten gekoppelt ist.

Das Antigen des CMT ist ein aus Rinderherzextrakt gewonnenes lipoidales Reagin. Der alternativ verwendete RPR reditest (Rapid Plasma Reagin Test zum Nachweis von Syphilis Reagin Antikörpern in Serum und Plasma), basiert auf

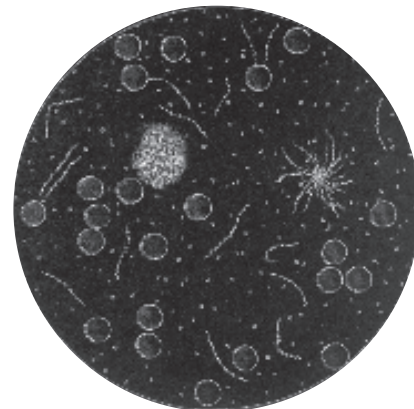


Abb. 8: *Treponema pallidum* im Reizsekret aus einem Lymphknoten. Nachweis mittels Dunkelfeld-Mikroskopie. 1000-fache Vergrößerung. Schraubenförmige Spirochaeten, u. a. als sog. Caput medusae angeordnet, daneben Erythrozyten und Leukozyten. Prof. Leo von Zumbusch, Atlas der Syphilis 1922.

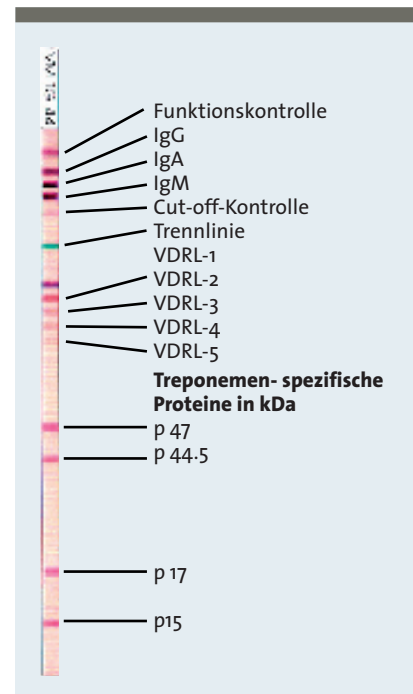


Abb. 9: Immunoblot mit den Treponemen-spezifischen Banden p 47, p 44,5, p 17 und p 15, die sowohl für IgM-, als auch IgG-Antikörper spezifisch sind. Zusätzlich lassen sich mit demselben Streifen semiquantitativ die nichtspezifischen Antikörper im VDRL-Test ablesen.

dem Einsatz von Kohlenstoffmikropartikeln als Träger. Identisch mit dem CMT ist der VDRL (venereal disease re-

Tabelle 3

Therapieempfehlungen für die Syphilis

A: Frühsyphilis (Infektionszeitpunkt <1 Jahr)

Benzathin-Benzylpenicillin

- Pendysin® 1,2 Mio I.E., Tardocillin® 1200, Retacillin® compositum 1,2 Mio I.E.
- einmalig 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal links/rechts je 1,2 Mio.I.E.)

Bei Penicillin-Unverträglichkeit:

- Doxycyclin 2×100 mg/Tag p.o.; 14 Tage oder
- Erythromycin 4×0,5 g/Tag p.o., 14 Tage
- evtl. Desensibilisierung

Weitere Alternativen:

- Ceftriaxon 1–2 g/Tag i.v., Kurzinfusion 30 min, 10 Tage oder 1 g/Tag i.m., 10 Tage
- Tetrazyklin 4×500 mg/Tag p.o., 14 Tage

B: Spätsyphilis (Infektionszeitpunkt >1 Jahr)

Benzathin-Benzylpenicillin

- Pendysin® 1,2 Mio I.E., Tardocillin® 1200, Retacillin® compositum 1,2 Mio I.E.
- 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal links/rechts je 1,2 Mio.I.E.) am 1., 8. und 15. Tag

Bei Penicillin-Unverträglichkeit:

- Doxycyclin 2×100 mg/Tag p.o.; 4 Wochen oder
- Erythromycin 2 g/Tag i.v., 21 Tage
- evtl. Desensibilisierung

Weitere Alternativen:

- Ceftriaxon 1–2 g/Tag i.v., Kurzinfusion 30 min, 10 Tage oder 1 g/Tag i.m., 14 Tage

Empfehlungen zur Syphilis-Therapie, entsprechend der aktuellen Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis (Schöfer et al. 2006).

search laboratory)-Test zum Nachweis der Lipoidantikörper [Dang et al. 2006]. Aufgrund der Antigenverwandtschaft reagieren diese Antikörper auch falsch-positiv mit körpereigenen Mitochondrienantigenen. VDRL- und CMT-Titer erlauben eine Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie der Effektivität der Therapie [Handrick 2006, Lautenschlager 2006].

Für eine akute Infektion spricht ein CMT-Titer von >1:8 und ein TPHA-Titer von ≥1:160. Zur Bestätigung dient der 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (19S-IgM FTA-ABS-Test) oder heute immer mehr der Western- oder Immunoblot zum Nachweis von Treponema-pallidum-IgM und -IgG (Abb. 9). Der Therapieerfolg ist zuerst am Sinken des CMT-Titers ablesbar. Danach wird allmählich, über Monate, der IgM-Immunoblot negativ, während der TPHA-Titer über Jahre bis

lebenslang persistiert oder nur zögerlich fällt. Hierbei spricht man von der sog. Seronarbe [Hagedorn & Münstermann 2006].

Aktuell wurde beschrieben, dass ein spezifischer Anti-p47-kDa-Antikörper von Treponema pallidum in der Frühphase einer primären Syphilis nachweisbar ist, am zuverlässigsten mittels Westernblot [Dang et al. 2006]. Dieser und andere gegen die weiteren relevanten Treponemen-Banden (p 15, p 17, p 44,5 und p 47) gerichtete Antikörper verschwinden nach der Behandlung in einem Zeitraum von sechs bis 24 Monaten.

Kontrolluntersuchungen nach Therapie

Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie erfolgen erstmals 3–4 Wochen nach Abschluss der Antibiotikabehandlung als Ausgangsbefund für nachfol-

gende Untersuchungen [Hagedorn 2008]. Weitere Verlaufskontrollen werden danach im dreimonatigen Abstand über ein Jahr empfohlen. Ein weitergehendes Monitoring ist für Risikogruppen, z. B. MSM, HIV-Infizierte, durchaus sinnvoll, letztlich vor allem, um eine Reinfektion rechtzeitig zu erkennen.

Therapie

Seit Jahrzehnten wirksam und nach wie vor das Antibiotikum der Wahl zur Behandlung der Syphilis ist Penicillin, am wirksamsten parenteral verabreicht [DGPI-Handbuch 2003, Handrick 2006]. Es gibt praktisch keine Penicillin-resistenten Treponema pallidum-Stämme. Prinzipiell gilt, dass die intravenöse Gabe am sichersten ist. Mit Depot-Präparaten, auch dem heute in Deutschland einzig verfügbaren Benzathin-Penicillin, werden keine wirksamen Liquorspiegel erreicht. Die noch in der aktuellen Syphilis-Leitlinie von 2005 aufgeführten täglich i. m. zu applizierenden Depot-Präparate des Clemizol-Penicillins oder Procain-Penicillins sind heute in Deutschland nicht mehr verfügbar, so dass auf das länger wirksame, einmal wöchentlich zu applizierende Benzathin-Benzylpenicillin zurückgegriffen werden muss (s. Tab. 3A und 3B).

Bei Vorliegen einer Penicillin-Allergie wird von einigen Autoren empfohlen, eine Desensibilisierung gegenüber Penicillin durchzuführen [Schöfer et al. 2005]. Im klinischen Alltag wird man sich jedoch eher selten zu dieser aufwändigen Behandlung entschließen, sondern vorzugsweise auf die vorhandenen und laut Leitlinie zur Syphilis-Therapie empfohlenen alternativen Medikamente zurückgreifen. Das sind Ceftriaxon, für welches es jedoch bisher wenige valide Daten gibt, und Doxycyclin, für das etliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu bedenken sind. Für das Cephalosporin Ceftriaxon ist zudem zu berücksichtigen, dass in 5–10% der Fälle mit einer Kreuzallergie zu Penicillin zu rechnen ist. Eine weitere Alternative stellt das Makrolid Azithromycin dar. Azithromycin ist offensichtlich in der Dosierung von einmalig 2 g per os bei Frühsyphilis wirksam [Riedner et al. 2005]. Es wurde

jedoch bereits über Resistenzen bzw. Therapieversagen berichtet.

Die Behandlung erfolgt phasengerecht, d. h. bei der Auswahl des Antibiotikums, der Dosierung und der Therapiedauer müssen das jeweilige Syphilis-Stadium und evtl. Besonderheiten seitens des Patienten – HIV/AIDS, Schwangerschaft, Neu- bzw. Frühgeborenes, Neuroloues – berücksichtigt werden.

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass bei Einmalgabe von Benzathin-Penicillin Fälle von Therapieversagen beschrieben worden sind. Außerdem sei auf die Jarisch-Herxheimer-Reaktion verwiesen. Hierbei handelt es sich um eine kutane und allgemeine Reaktion auf Toxine rasch zerfallender Treponemen. Die Reaktion setzt 2–8 Stunden nach Therapieeinleitung insbesondere bei erregerreicher Sekundärsyphilis ein. Symptome sind Zunahme, Intensivierung oder Neuauftreten eines Exanthems sowie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Die Behandlung bzw. eigentlich Prophylaxe besteht aus einer einmaligen Gabe von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg/KG p.o. Zur Prophylaxe wird das Glukokortikosteroid 30–60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe per os verabreicht [Schöfer et al. 2006].

Bei einer Spätsyphilis sollte immer, unabhängig von entsprechenden Symptomen, eine Neurosyphilis sowie eine kardiovaskuläre Syphilis (Mesaortitis syphilitica oder syphilitisches Aortenaneurysma) ausgeschlossen werden. Bei Gabe von Benzathin-Penicillin werden keine wirksamen Liquorspiegel erreicht, d. h. bei Verdacht auf Neurosyphilis ist die intravenöse Gabe von Penicillin G durchzuführen. Zur Behandlung der Neuroloues sowie der konnatalen Lues sei jedoch auf die Syphilis-Leitlinie verwiesen (im Journal der Deutschsprachigen Dermatologischen Gesellschaft JDDG 2006 oder unter www.awmf.de).

Für die Überlassung von klinischen Bildern sei herzlich gedankt: Herrn Prof. Dr. Peter Mayser, Universitätshautklinik Gießen (Abb. 1), Frau Dr. med. Sabine Fischer, Hautärztin in Leipzig (Abb. 3 und 4) sowie Frau Dr. Kathrein Wichmann, ebenfalls Hautärztin in Leipzig (Abb. 6)

Literatur

1. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 205-216
2. Bühl A, Weichert U, Teichmann J, Riemann JF. Seltene Ursache einer cholestatischen Hepatitis. *Internist* 2005; 46: 1035-1037
3. Christoph T, Feldmann-Bödecker I. Lues maligna bei unklarer Immundefizienz. *Akt Dermatol* 2007; 33: 371-372
4. Dang Q, Feng J, Lu X, Zhang X, Xu H, Liu C, Nu X. Evaluation of specific antibodies for early diagnosis and management of syphilis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1169-1171
5. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)-Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Hrsg.: H. Scholz, B. H. Belohradsky, U. Heininger, W. Kreth, R. Roos. 4., erweiterte und überarbeitete Auflage, Futuramed Verlag, München, 2003, pp. 470-476
6. Robert-Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 (2007) vom 20.07.2007: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten: Syphilis in Deutschland im Jahr 2006 und Trends seit 2001.
7. Hagedorn HJ. *Treponema pallidum*. Hinweise zur Interpretation von Syphilis-Antikörperbefunden. *MikrogenForum* 2008; 6: 1-2
8. Hagedorn HJ, Münstermann D. Immunologie und Labordiagnostik der Syphilis. *Derm Prakt Dermatol* 2006; 12: 452-460
9. Handrick W. Bakterielle Infektionen – *Treponema pallidum*-Infektionen, Syphilis. In: Berger M, Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K, Reinhardt D. *Therapiehandbuch*. Urban & Fischer München Jena 2006, pp. 5 3.23 1-4
10. Harper KN, Ocampo PS, Steiner BM, George RW, Silverman MS, Bolotin S, Pillay A, Saunders NJ, Armelagos GJ. On the origin of the treponematoses: a phylogenetic approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e148
11. Hausteil UF. *Sexuell übertragbare Krankheiten*. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena 1990
12. Hausteil UF, Pfeil B, Zschiesche A. Analyse der 1983-1991 an der Leipziger Universitäts-hautklinik beobachteten Syphilis-Fälle. *Hautarzt* 1993; 44: 23-29
13. Herrmann J, Nenoff P. STD (sexually transmitted diseases) – mikrobiologische Diagnostik im Labor und der Hautarztpraxis - Vorgehen und praktische Tipps. *Derm Prakt Dermatol* 2006; 12: 441-451
14. Herrmann J, Nenoff P. Praktische Tipps zur STD-Diagnostik; *ÄP Ärztliche Praxis Dermatologie* 2005; 3: 32-34
15. Lautenschlager S. Syphilisdiagnostik: Klinische und labormedizinische Problematik. *JDDG* 2006; 4: 1058-1075
16. Petzoldt D, Gross G. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
17. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, Samky E, Lyamuya E, Mabey D, Grosskurth H, Hayes R. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236-44
18. Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. *Hautarzt* 2005; 56: 141-150
19. Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ, Hamouda O, Handrick W, Krause W, Marcus U, Münstermann D, Petry KU, Prange H, Potthoff A, Gross G. Syphilis. Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft (DSTDG) zur Diagnostik und Therapie der Syphilis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 160-177
20. Zumbusch L von. *Atlas der Syphilis*. F. C. W. Vogel, Leipzig 1922

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Haut- und Laborarzt/Allergologie
Laboratorium für medizinische
Mikrobiologie
Partnerschaft Dr. rer. nat. Jürgen Herrmann, Prof. Dr. med. Pietro Nenoff & Dr. med. Constanze Krüger
Straße des Friedens 8, D-04579 Mölbitz
E-Mail nenoff@mykologie-experten.de
www.mykologie-experten.de