

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin		
<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>059/002</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>

# Diagnostik und Therapie der Syphilis

## Aktualisierung S2k 2021, Version 1.1. Addendum 1/21

### Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

in Kooperation mit

**Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)**, Beauftragter: Prof. 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 Dr. med. Ricardo N. Werner, Berlin

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

**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)** Beauftragte: Prof. K.U.Petry†, Wolfsburg und Priv. Doz. W. Frobenius, Erlangen

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

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

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)** Beauftragte: PD Dr. Katrin Hahn, Berlin, Prof. Matthias Maschke, Trier und Prof. Dr. Matthias Klein, München

**Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)** Beauftragte: Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling, Berlin

**Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)** Beauftragter: Dr. Giuseppe Magistro, München

**Deutsche STI Gesellschaft (DSTIG)** Beauftragte: Prof. N. Brockmeyer, Bochum und Prof. H. Schöfer, Neu-Isenburg

**Robert Koch-Institut (RKI)** Beauftragter: Dr. Klaus Jansen, Berlin

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

### Addendum 1/2021 5. Mai 2021: Was ist neu?

Die Autoren der Leitliniengruppe der S2k-Leitlinie "Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit" (AWMF-Register-Nr. 061-032) haben nach Veröffentlichung der Syphilisleitlinie 2020 eine ausführliche Stellungnahme im Hautarzt (Wedi B, Aberer W, Brockow K et al. (2021) Penicillin-Toleranzinduktion in der Schwangerschaft. Hautarzt 72(4):349-353) veröffentlicht. Darin erläutern sie, warum eine Penicillin-Desensibilisierung (besserer Ausdruck: Penicillin Toleranzinduktion) bei Schwangeren mit einer Penicillin-Allergie nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung und bei fehlenden Alternativen (insbesondere Ceftriaxon) durchgeführt werden soll. Nach schriftlicher Konsensusfindung (16/17 Zustimmung) wurde folgendes Addendum auf Seite 53 eingefügt: Die ursprüngliche Empfehlung („Bei Penicillinallergie

soll eine spezifische Immuntherapie (Penicillin Desensibilisierung) durchgeführt werden“) wird ersetzt durch „Die Möglichkeit einer Toleranzinduktion mit Penicillin bei einer Schwangeren mit Syphilis kann erwogen werden, wenn Penicillin trotz nachgewiesener oder hochwahrscheinlicher Soforttypallergie als dringend notwendig erachtet wird und eine Alternative, wie z. B. Ceftriaxon, nicht zur Verfügung steht oder als nicht zufriedenstellend wirksam eingeschätzt wird. Der Nutzen von Penicillin und das individuelle Risiko einer anaphylaktischen Reaktion während einer Toleranzinduktion sollen kritisch abgewogen werden.“

## Inhaltsverzeichnis

Diagnostik und Therapie der Syphilis Aktualisierung S2k 2021.....	1
1 Geltungsbereich und Zweck.....	5
1.1 Ziel.....	5
1.2 Adressaten / Zielgruppe.....	5
2 Methode.....	5
3 Definition der Syphilis.....	6
4 Epidemiologie.....	6
4.1 Geografische Verteilung.....	7
4.2 Demografische Verteilung.....	9
4.3 Infektionsrisiken.....	10
4.4 Erkrankungsstadium und klinische Merkmale.....	11
4.5 Bewertung der epidemiologischen Situation.....	12
5 Diagnostik.....	14
5.1 Klinische Diagnostik.....	14
5.2 Histopathologie.....	16
5.3 Labordiagnostik - Direkter Erregernachweis.....	17
5.3.1 Dunkelfeldmikroskopische Untersuchung (DFM).....	18
5.3.2 Nachweis T. pallidum-spezifischer Nukleinsäuren.....	18
5.4 Serologische Tests.....	19
5.4.1 Nicht-treponemenspezifische Antikörpertests.....	19

5.4.2 Treponema pallidum-spezifische Antikörpertests .....	20
5.4.3 Syphilis-Schnelltests .....	23
5.5 Serologische Grunddiagnostik.....	25
5.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion.....	27
5.7 Serologische Befunde bei Reinfektion oder Reaktivierung.....	28
6 Neurosyphilis.....	29
6.1 Klinik.....	29
6.2 Pathologie der Neurosyphilis .....	31
6.3 Diagnostik der Neurosyphilis.....	31
6.4 Differenzialdiagnose der Neurosyphilis .....	34
7. Syphilis in der Schwangerschaft.....	35
7.1 Klinik.....	35
7.2 Diagnostik in der Schwangerschaft .....	36
7.2.1 Serologie in der Schwangerschaft.....	36
7.2.2 Diagnostik beim Fetus (intrauterine Syphilis) .....	36
7.3 Prävention der vertikalen Transmission.....	38
7.4 Zusammenfassung.....	38
8. Syphilis connata.....	39
8.1 Pathogenese.....	39
8.2 Klinik der Syphilis connata.....	39
8.3 Diagnostik der Syphilis connata .....	40
8.4 Prophylaxe.....	42
9. Syphilis bei HIV-Infektion .....	43
9.1 Klinik und Verlauf .....	43
9.2. Diagnostik.....	44

9.3 Zusammenfassung.....	44
10. Therapie der Syphilis .....	45
10.1 Grundlagen .....	46
10.2 Therapie der Frühsyphilis.....	47
10.3 Therapie der Spätsyphilis .....	49
10.4 Therapie der Neurosyphilis .....	49
10.4.1 Theoretische Grundlagen.....	49
10.4.2 Symptomatische Therapie.....	51
10.4.3 Therapiekontrollen.....	51
10.5 Syphilistherapie bei Penicillinallergie.....	52
10.6 Therapie in der Schwangerschaft.....	52
10.7 Therapie der konnatalen Syphilis.....	54
10.8 Therapie bei HIV-Infektion .....	55
11. Partner-Benachrichtigung, Partner–Behandlung und Prophylaxen.....	56
11.1 Partner-Benachrichtigung .....	56
11.2 Postexpositionsprophylaxe nach relevantem Erregerkontakt.....	59
11.3 Prophylaxe von Syphilisinfectionen und anderen STIs .....	59
11.3.1 Syphilis-Prophylaxe mit Doxycyclin vor und nach sexuellen Risikokontakten („Doxy-PrEP“) .....	59
11.3.2 Maßnahmen zur Risikoreduktion und HIV-Prävention .....	61
12 Gültigkeit .....	61
13 Autoren und Beauftragte der Fachgesellschaften .....	62
14 Interessenkonflikte.....	64
15 Literatur siehe Anhang .....	64

## 1 Geltungsbereich und Zweck

Die aktuelle Leitlinie ist die Fortschreibung der 2014 veröffentlichten S2k1 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“. Die Entwicklungen sowohl in der Versorgung von Patienten mit Syphilis als auch in der Methodik der Leitlinierstellung sind die Hauptgründe für die Aktualisierung und Aufwertung.

### 1.1 Ziel

Ziel sind konsentierete 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

S. Osowski, T. Weberschock

Es wird hier kurz die Methode zusammenfassend 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 11 weitere Fachgesellschaften mit entsandten stimmberechtigten Teilnehmern vertreten. Auf eine Beteiligung von Patienten mit einer kurativ behandelbaren Geschlechtserkrankung 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. Die Interessenkonflikte der Teilnehmer lagen dem Leitlinienmoderator vorab vor und wurden von diesem zunächst als nicht einschränkend bewertet. Zu Beginn der Konsensuskonferenz wurden die Interessenkonflikte des Koordinators und Moderators einstimmig als nicht relevant bewertet. Nach Präsentation der Evidenzlage aus Expertensicht wurden alle Teilnehmer vor jeder Empfehlungsvorstellung aufgefordert potenzielle Interessenkonflikte offenzulegen. Die Teilnehmerangaben wurden durch den Koordinator mit den ihm vorliegenden Angaben abgeglichen. Anschließend 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 die Moderatoren. 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

H.Schöfer

Die Syphilis ist eine nahezu ausschließlich sexuell übertragene, in mehreren klinischen Stadien verlaufende, chronische Infektionskrankheit durch die Spirochäte *Treponema pallidum subspecies 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. Auch frühe neurologische Symptome können auftreten.

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

K. Jansen (2014: 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.<sup>1</sup> 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. Alle Fälle sind

---

<sup>1</sup> Die aktuelle Falldefinition für die nichtnamentliche Meldung von labordiagnostisch gesicherten, behandlungsbedürftigen *Treponema pallidum*-Infektionen nach § 7 Abs. 3 IfSG ist auf der Homepage des RKI abrufbar ([www.rki.de/falldefinitionen](http://www.rki.de/falldefinitionen)).

labordiagnostisch bestätigt, es liegen aber nicht zwingend Angaben zur klinischen Symptomatik vor. Folgende Meldungen werden ausgeschlossen: Serumnarben (mit zum Teil noch hohen Resttitern), vermutete Doppelmeldungen und vermutete Fälle von nicht ausreichend therapierter Syphilis (*Syphilis non satis curata*).

Seit Ende der Siebzigerjahre bis Anfang der Neunzigerjahre war ein Rückgang der Syphilis-Meldungen zu verzeichnen, der sich mit dem Auftreten von AIDS (Mitte der Achtzigerjahre) weiter beschleunigte. Nach der Einführung einer Labormeldepflicht für Syphilis-Diagnosen durch das IfSG stieg die Zahl der gemeldeten Infektionen, die den Fallkriterien des RKI entsprachen, zwischen den Jahren 2001 und 2004 zunächst an (Abb. 1). Zwischen den Jahren 2004 und 2008 stabilisierten sich die Meldezahlen für Syphilis auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr. Im Jahr 2009 sank die Anzahl der gemeldeten Syphilis-Fälle, seit 2010 stieg sie kontinuierlich an.

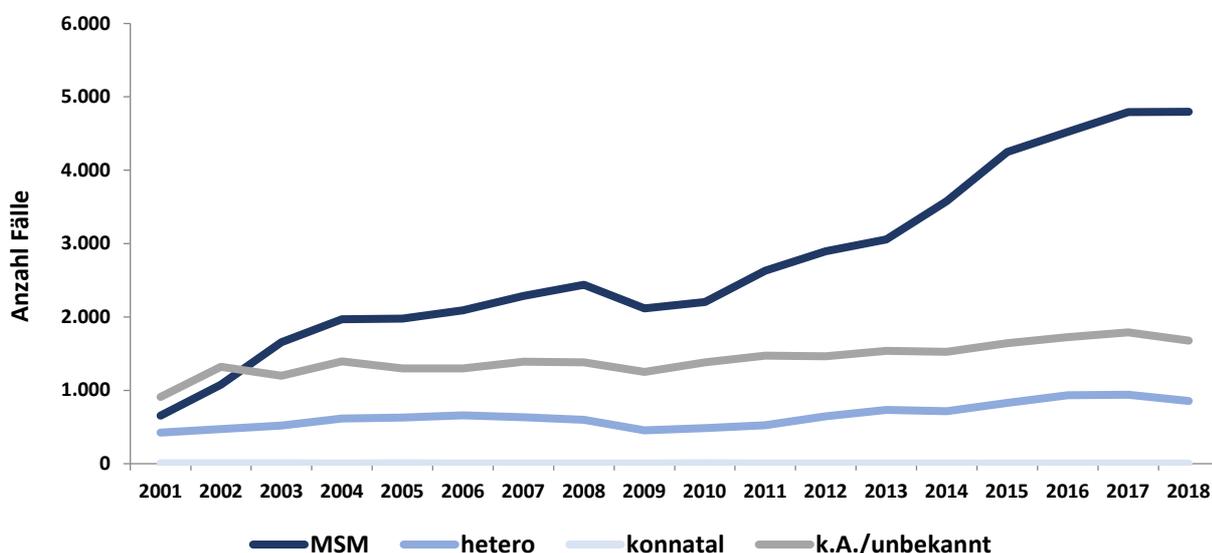


Abbildung 1

Syphilis in Deutschland: Anzahl der gemeldeten Fälle nach wahrscheinlichem Übertragungsweg und Jahr der Diagnose, IfSG-Meldezahlen 2001-2018

Im Jahr 2018 wurden dem RKI 7.332 Syphilis-Fälle gemeldet, 192 (2,6%) weniger als im Vorjahr. Damit setzt sich der seit 2010 beobachtbare Anstieg der Fallzahlen zum ersten Mal nicht weiter fort.<sup>2</sup>

#### 4.1 Geografische Verteilung

Bundesweit lag die Syphilis-Inzidenz im Jahr 2018 mit 8,8 Fällen pro 100.000 Einwohner über dem Median der 5 Vorjahre (8,2). Ein zum Teil deutlicher Anstieg war in 11 Bundesländern zu beobachten, mit Ausnahme von Berlin, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Sachsen-Anhalt. Die mit

<sup>2</sup> Die bisher im Jahr 2019 eingegangenen Meldungen, die erst 2020 final auf Doppelmeldungen etc. geprüft und zu Fällen zusammengeführt werden können, legen nahe, dass sich der Anstieg von Syphilis-Fällen in Deutschland nach dem Abflachen in 2018 weiter fortsetzt.

Abstand höchsten Inzidenzen wurden in den Stadtstaaten Berlin (32,5) und Hamburg (24,1) registriert. Leicht höher als im Bundesdurchschnitt lag die Inzidenz auch in Bremen (10,3), Nordrhein-Westfalen (10,0) und Hessen (9,1). Am niedrigsten lagen die Inzidenzen in Mecklenburg-Vorpommern (5,2), Brandenburg (4,5) und Thüringen (4,3) (Abb. 2).

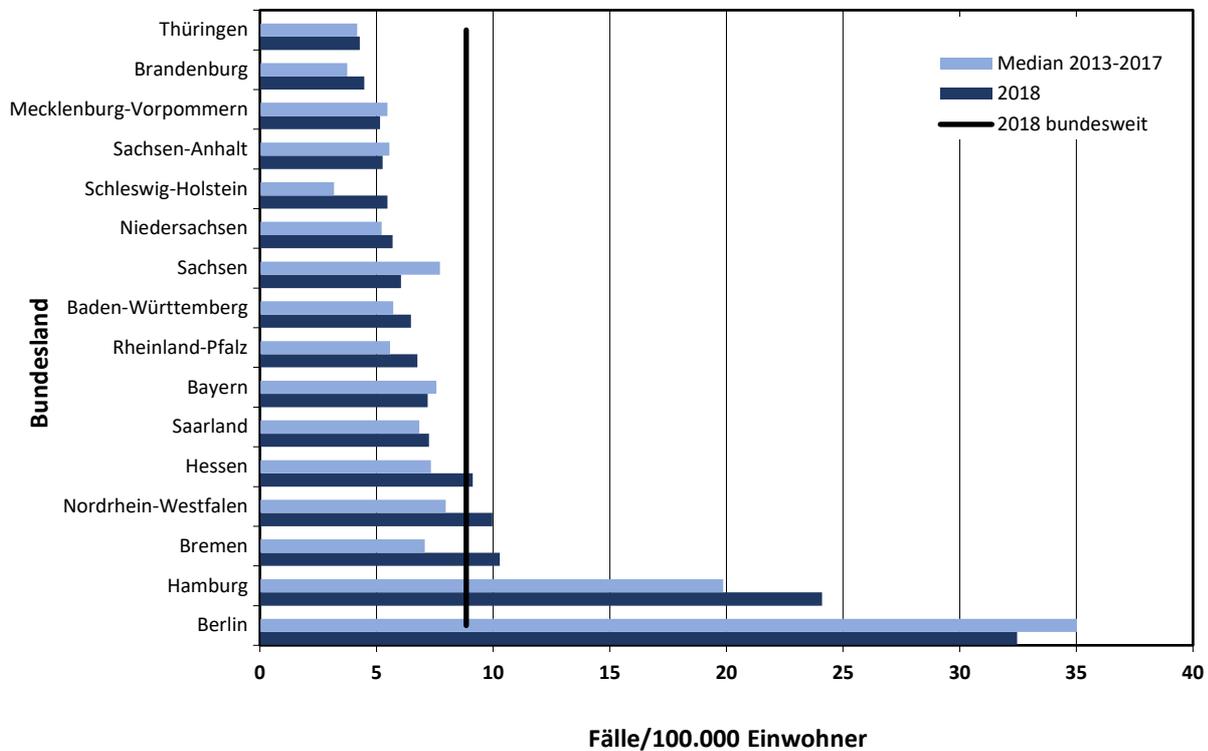


Abbildung 2

Gemeldete Syphilis-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Bundesland, Deutschland, 2018 im Vergleich mit den Vorjahren

Vergleichsweise hohe Inzidenzen von 20 Fällen/100.000 Einwohner oder mehr waren 2018 außer in Berlin und Hamburg noch in den Städten Köln (42,7), Frankfurt/M. (34,9), München (29,1), Trier (24,5), Offenbach (22,1), Stuttgart (21,0), Düsseldorf (20,3) und Mannheim (20,1) zu verzeichnen (s. Abb. 6.52.3). Insgesamt handelt es sich bei der Syphilis in Deutschland um eine geographisch eher in Ballungsräumen konzentrierte Epidemie, aber auch ländlichere Bereiche sind betroffen (Abb. 3).

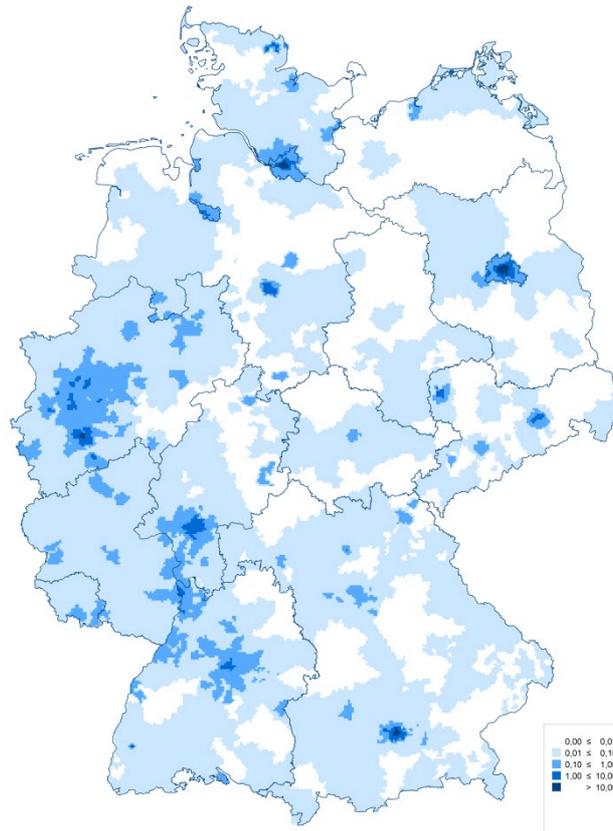


Abbildung 3

Gemeldete Syphilis-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Postleitzahlenbereich (geglättet), Deutschland, 2018

Für 5.395 Fälle (74%) wurden Angaben zum wahrscheinlichen Infektionsland gemacht. Die meisten Nennungen (5.058; 93%) entfielen auf Deutschland. Die am häufigsten genannten weiteren wahrscheinlichen Infektionsländer waren Spanien (54 Nennungen), Thailand (30), Rumänien (18), Polen (15), Brasilien (14) sowie Bulgarien, China, Italien, die Russische Föderation, die Türkei und die Niederlande (jeweils 11).

#### 4.2 Demografische Verteilung

Im Jahr 2018 lag der Anteil an weiblichen Fällen bei 6,1% und blieb somit im Vergleich zum Vorjahr (6,4%) annähernd stabil. Die absolute Anzahl von Frauen unter den Syphilis-Fällen fiel im Vergleich zum Vorjahr um 7,5% auf 444. Die Anzahl der Fälle unter den Männern (6.885) fiel um 1,6%. Mit 16,8 Fällen/100.000 Einwohner lag die Inzidenz bei Männern um ein Vielfaches höher als bei Frauen (1,1). Die höchste Inzidenz (35,6) wiesen Männer in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen auf; die Altersgruppen der 25- bis 29-Jährigen (32,6) und der 40- bis 49-Jährigen (30,9) waren ähnlich stark betroffen. Bei Frauen wies die Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen sowie der 25- bis 29-Jährigen die höchste Inzidenz (je 2,9) auf, gefolgt von den 30- bis 39-Jährigen (2,7) (Abb. 4).

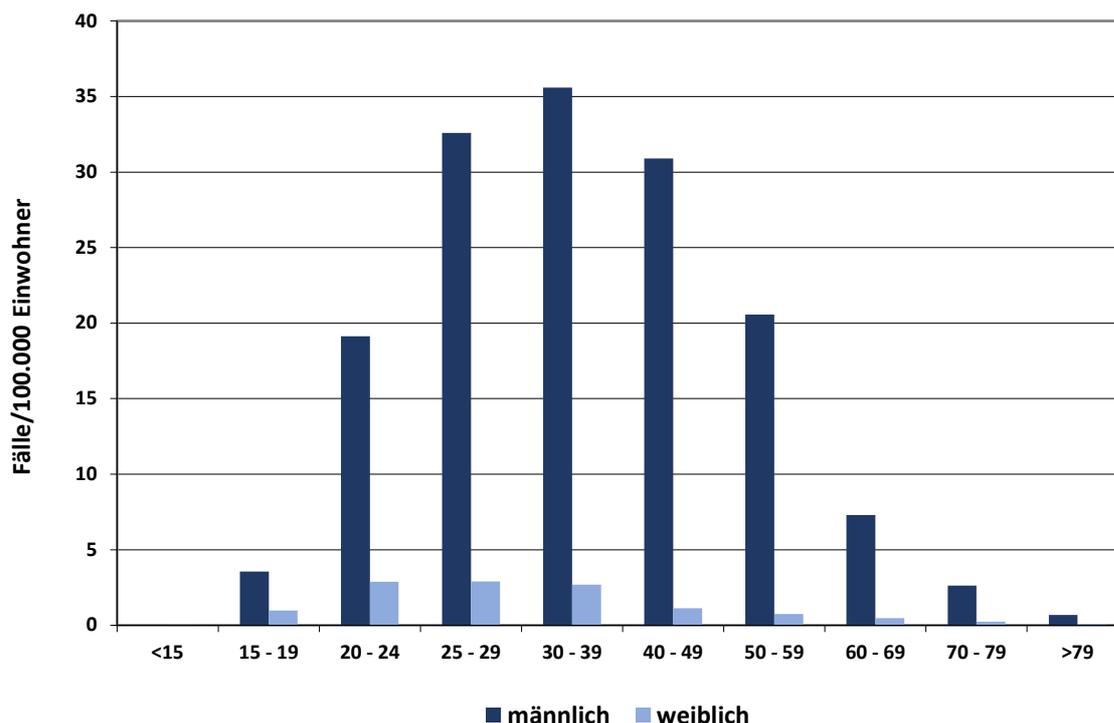


Abbildung 4

Gemeldete Syphilis-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2018

### 4.3 Infektionsrisiken

Angaben zum Infektionsrisiko lagen für 77% der Fälle aus dem Jahr 2018 vor. Unter diesen machte der Anteil der Fälle, die wahrscheinlich über sexuelle Kontakte zwischen Männern (MSM) übertragen wurden, 85% aus und lag damit etwa auf dem Niveau der Vorjahre (Abb. 1). Der Anteil der wahrscheinlich heterosexuell erworbenen Infektionen lag 2018 bei 15%.

Bei MSM stieg die Anzahl der Fälle gegenüber 2017 in 8 Bundesländern in unterschiedlichem Ausmaß an. Die Fallzahlen unter MSM stiegen prozentual in Schleswig-Holstein (35%), Bremen (34%) und Hessen (30%), im Saarland (14%), Baden-Württemberg (13%), Rheinland-Pfalz (12%), Hamburg (7,9%) und Nordrhein-Westfalen (7,0%). Demgegenüber fiel die Anzahl der Fälle von MSM in Sachsen (-18%), Berlin (-12%), Bayern (-11%), Mecklenburg-Vorpommern (-11%), Sachsen-Anhalt (-10%), Niedersachsen (-9,8%) und Brandenburg (-3,3%) ab.

Im Vergleich zum Vorjahr stieg die Anzahl von Fällen, bei denen Prostitutionskontakte als wahrscheinliche Infektionsquelle angegeben wurden (n=131), im Vergleich zum Vorjahr um 14%. Die Zahl der Fälle, die wahrscheinlich im Kontext der Ausübung von Sexarbeit erworben wurden (n=76), fiel um 3,8%. Insgesamt handelte es sich um kleine Fallzahlen, bei denen Angaben im Kontext der Prostitution gemacht wurden.

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 Syphilis-Screenings bei Schwangeren. Durch das gesetzlich vorgeschriebene Screening in der Frühschwangerschaft können in

Deutschland auch Schwangere mit einer asymptomatischen Syphilis identifiziert und behandelt werden, bevor es zu einer vertikalen Transmission von *Treponema pallidum* kommen kann (Carey 2003, Op de Coul et al. 2011). Die Zahl der bei Neugeborenen bzw. Kindern diagnostizierten Fälle von konnataler Syphilis lag in den Jahren 2001 bis 2017 zwischen ein und 6 Fällen pro Jahr. Im Jahr 2018 waren es 3 Fälle.

#### 4.4 Erkrankungsstadium und klinische Merkmale

Für 70% der Meldungen des Jahres 2018 konnte auf Grundlage von Angaben zur klinischen Symptomatik und zum Infektionszeitpunkt das Erkrankungsstadium berechnet werden. Von allen Meldungen handelte es sich bei 29% der Diagnosen um ein Primärstadium, bei 16% um ein Sekundärstadium, bei 2% um ein Tertiärstadium und bei 23% um eine Infektion im Stadium der Früh- oder Spätlatenz.

Meldungen von im Primärstadium gestellten Diagnosen blieben im Verhältnis aller Meldungen auf einem zu den Vorjahren vergleichbaren Niveau, Meldungen des Sekundärstadiums nahmen wie bereits in den Vorjahren leicht ab. Meldungen von Diagnosen im Zeitraum der Frühlatenz nahmen wie in den Vorjahren weiter zu, Meldungen mit unbekannter Dauer der Latenzzeit nahmen ab (Abb. 5).

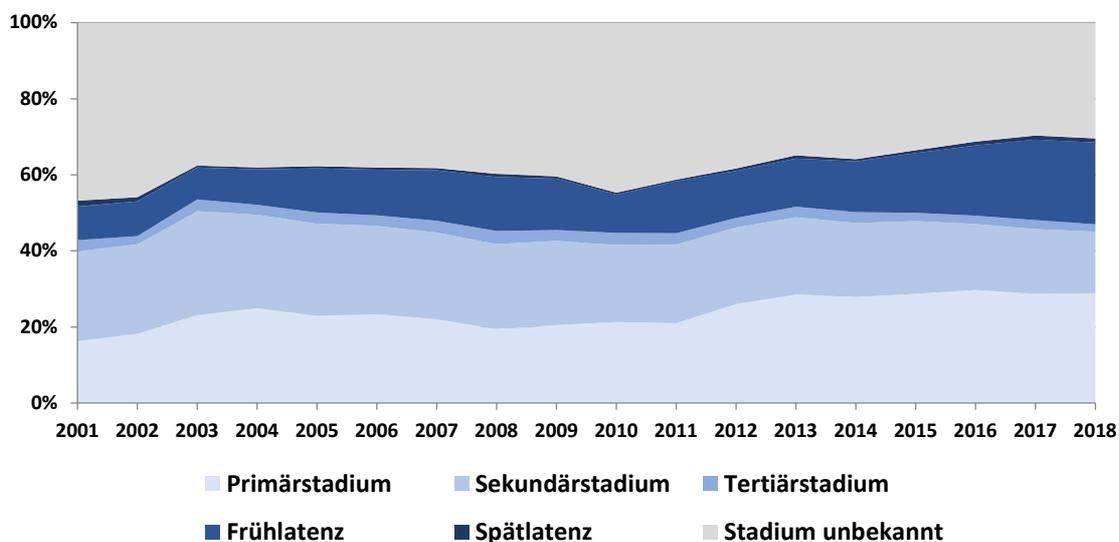


Abbildung 5

Klinisches Stadium einer Syphilis-Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, Deutschland, IfSG-Meldezahlen, 2001-2018

Ein 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). Für 70% aller Meldungen lagen 2018 Angaben der behandelnden Einrichtungen zum Infektionsstatus vor. Bei 57% dieser Meldungen gingen die Ärztinnen und Ärzte von einer Erstinfektion, bei 37% von einer Reinfektion aus. Bei Meldungen von MSM mit Angaben zum Infektionsstatus betrug der Anteil von Reinfektionen im Jahr 2018 45%. In dieser Gruppe stieg der Anteil von 15% im Jahr 2001 auf 47% im Jahr 2011 an und bewegt sich seitdem in einem Rahmen

zwischen 39% und 46%. Bei Frauen wurde 2018 bei 10% aller gemeldeten Syphilis-Infektionen mit entsprechender Angabe von einer Reinfektion berichtet, bei heterosexuellen Männern bei 7%.

Seit dem Jahr 2016 werden auf Grundlage einer neuen Meldebogenversion systematisch Koinfektionen z.B. mit HIV erhoben. Bei einem Drittel aller Fälle aus dem Jahr 2018 wurde eine HIV-Koinfektion angegeben (33%). Dieser Anteil war bei Fällen mit wahrscheinlichem Infektionsweg MSM mit 46% deutlich höher als bei Fällen mit wahrscheinlich heterosexuellem Infektionsweg (6,7%).

Die Inzidenz der Neurosyphilis verläuft mit gewissem zeitlichem 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). Bei Koinfektionen mit HIV stellt sich jedoch häufiger eine Neurosyphilis ein (Marra et al. 2004). Zur tatsächlichen Inzidenz der Neurosyphilis gibt es keine exakten Daten. Nach den Informationen der meldenden behandelnden Einrichtungen nach zu urteilen betrug der Anteil von Meldungen mit Angabe einer gesicherten Neurosyphilis von 2001 und 2018 zwischen 1% und 2%.

#### **4.5 Bewertung der epidemiologischen Situation**

Die Gesamtschau der Syphilis-Melddaten zeigt einen Anstieg der Syphilis-Meldungen seit 2010. Der Anstieg der absoluten Zahlen beruhte vor allem auf einem Anstieg von Infektionen bei MSM, die vorwiegend in Deutschland erworben wurden. Die Syphilis-Epidemie bei MSM konzentriert sich vorwiegend (aber nicht ausschließlich) in größeren Städten in Deutschland, wo der Anteil von MSM an der Gesamtbevölkerung höher ist als in anderen Teilen des Landes [Marcus et al. 2013]. Dies ähnelt dem epidemiologischen Verteilungsmuster von HIV-Infektionen in Deutschland [an der Heiden et al. 2018]. Der Anstieg von Syphilis-Infektionen betraf MSM in fast allen Altersgruppen.

Die aktuelle epidemiologische Lage der Syphilis in Deutschland ähnelt der Situation in anderen westlichen Staaten (Jansen 2018). Auch hier kam es zu andauernden Anstiegen von Syphilis-Fällen in den letzten Jahren, mit MSM als hauptbetroffene Gruppe, allerdings ist aus anderen Ländern bisher keine ähnliche Stagnation der Fallzahlen bekannt (European Centre for Disease Prevention and Control 2019a & 2019b, Centers for Disease Control and Prevention 2018).

Eine vergleichende Analyse (Jansen et al. 2016) von Syphilis-Melddaten und Daten aus mehreren Wellen eines Verhaltenssurveys für MSM in Deutschland ergab, dass Veränderungen im Sexualverhalten und insbesondere verminderter Kondomgebrauch mit nicht-festen Partnern bei MSM in den letzten Jahren wahrscheinlich eine wichtige Rolle für den Anstieg der gemeldeten Syphilis-Infektionen in Deutschland gespielt haben. Neben den geschilderten Verhaltensänderungen bestanden in den Daten weitere deutliche Unterschiede zwischen MSM mit und ohne HIV-Diagnose. HIV-positive MSM berichteten etwa 8-mal so häufig, in den letzten 12 Monaten eine Syphilis-Diagnose erhalten zu haben wie HIV-negative MSM. Im Verhaltens-Survey schien sich der Anstieg von Syphilis-Diagnosen vor allem auf MSM mit HIV-Diagnose zu konzentrieren.

Die seit 2016 auf dem Syphilis-Meldebogen erhobenen Daten zu STI-Koinfektionen zeigten, dass annähernd die Hälfte aller Syphilis-Diagnosen von MSM bei Personen mit HIV-Koinfektion gestellt wurde. Für eine erhöhte Syphilis-Inzidenz bei HIV-positiven MSM gibt es verschiedene mögliche

Gründe. Zum einen werden HIV-positive MSM in der Regel im Rahmen der kontinuierlichen medizinischen Betreuung ihrer HIV-Infektion gerade in den letzten Jahren häufiger auf STI gescreent und haben daher eine bessere Kenntnis vorliegender STI.

Im Jahr 2016 wurde in Deutschland die Prä-Expositions-Prophylaxe gegen HIV (PrEP) zugelassen, die ein wirksames neues Präventionsinstrument gegen HIV darstellt. Seit September 2019 werden die Kosten hierfür durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für Personen mit erhöhtem HIV-Infektionsrisiko erstattet, was zu einer breiteren Verwendung der PrEP führen wird. Die PrEP senkt nur das Risiko einer HIV-Infektion, aber nicht das für den Erwerb anderer STI. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, dass sich die epidemiologische Dynamik der Syphilis bei PrEP-gebrauchenden HIV-negativen MSM durch eine mit dem PrEP-Gebrauch einhergehende seltenere Verwendung von Kondomen verändern wird. Durch die gewünschte enge Anbindung an die die PrEP verschreibenden Behandler sowie die empfohlene häufige Syphilis-Diagnostik wird es damit unter Umständen möglich, bisher nicht oder erst spät entdeckte Syphilis-Infektionen schneller zu diagnostizieren und damit einen positiven Effekt auf die Syphilis-Epidemie in Deutschland zu erreichen.

Neben Maßnahmen zur Verringerung von Syphilis-Infektionen bei MSM legt der durchaus relevante Anteil von auf heterosexuellem Weg akquirierten Syphilis-Infektionen, auch im Kontext von Sexarbeit, nahe, dass auch dieses Thema durch zielgerichtete Angebote in den entsprechenden Settings weiterhin adressiert werden sollte.

Die existierenden Maßnahmen zum Screening auf und der Behandlung von Syphilis in der Schwangerschaft zeigen sich vor dem Hintergrund der Meldedaten als effektiv und sollten in ihrer jetzigen Form aufrechterhalten werden. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Fälle konnataler Syphilis in Deutschland gemeldet werden, etwa aufgrund von Zugangsbarrieren zur Schwangerschaftsvorsorge für nicht-versicherte Frauen. Weltweit gab es im Jahr 2016 nach Schätzungen der WHO 661.000 konnatale Syphilis-Infektionen, dies resultiert in geschätzten 355.000 Syphilis-bedingten Geburtsschäden inklusive 200.000 Totgeburten (WHO 2018). Auch in einigen Industrieländern kam es trotz grundsätzlich guter Gesundheitsversorgung zu besorgniserregenden Anstiegen von konnataler Syphilis, wie in den USA um 177% in den fünf Jahren zwischen 2013 und 2017 auf dann 918 Fälle (Centers for Disease Control and Prevention 2018).

Das anhaltend hohe Niveau an gemeldeten Syphilis-Infektionen zeigt, wie wichtig eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von Syphilis-Infektionen ist, um Infektionsketten möglichst frühzeitig zu unterbrechen. Das Bewusstsein für Syphilis sollte daher sowohl beim ärztlichen Personal als auch bei den betroffenen Gruppen gestärkt werden. Laut Leitlinien der Deutschen STI-Gesellschaft sollte MSM in Abhängigkeit von der Anzahl der Sexualpartner ein regelmäßiges Screening auf Syphilis, aber auch andere STI wie Chlamydien, Gonorrhö, Hepatitis C und HIV alle 3 bis 12 Monate angeboten werden (Deutsche STI-Gesellschaft 2018).

## 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 († 8.12.2019)

#### 5.1.1 Frühsyphilis, Primärstadium

Die ersten klinischen Erscheinungen entstehen im Durchschnitt nach etwa drei Wochen an der Eintrittsstelle des Erregers, vorwiegend im Genital- oder Analbereich. 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 deutsche 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, schmerzhaft Ulzera können auftreten.

Der typische Verlauf wird durch Superinfektionen und Koinfektionen 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 langanhaltender Schwellung der tastbaren Lymphknoten der Zervikal- und Axillarregion. Als besonders typisch wird der epitrochleare Lymphknoten herausgestellt, der mit dem „dermatologischen Händedruck“ palpirt wird, wobei während des Händeschüttelns die andere Hand den Ellenbogen umfasst. Weitere Krankheitserscheinungen sind Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Blässe, Leberschwellung mit Nachweis entsprechender Laborwerte und Anämie. Klinische Zeichen von Seiten des Nervensystems fehlen meist bis auf Kopfschmerzen, die Untersuchung des Liquors ergibt aber Hinweise auf eine entzündliche Reaktion im ZNS im Sinne einer Meningitis.

### **5.1.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium**

Besteht die Syphilis (mit oder ohne klinische Symptome) bereits länger als 1 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 serpiginoöse 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).

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**

M. Stücker, Bochum (2014: W. Bräuninger)

Im Primärstadium zeigt sich eine fibrinbedeckte Ulzeration mit einem Granulationsgewebe am Ulkusgrund, welches von dichten diffusen Infiltraten aus Plasmazellen, Histozyten, Lymphozyten und gelegentlich Neutrophilen und Eosinophilen durchsetzt ist. Häufig ist die oberflächliche Dermis ödematös aufgelockert und es zeigt sich eine erhöhte Zahl dilatierter dickwandiger Blutgefäße mit plumpen Endothelzellen. Diese histologischen Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für den Primäraffekt, sondern können auch bei anderen venerisch bedingten Ulzerationen, aber auch Erkrankungen wie der Leishmaniose auftreten. Beweisend für einen Primäraffekt ist der Nachweis der Treponemen. Diese werden am besten im Bereich der Epidermis und der Blutgefäße im oberen Korium erfasst, wobei der immunhistologische Nachweis die Versilberungstechniken z. B. nach Warthin-Starry ersetzt hat (Müller et al. 2011, Janier et al. 2014).

Die sekundäre Syphilis zeigt histopathologisch wie klinisch ein breites Spektrum an morphologischen Erscheinungsformen. Ein relativ typisches Muster stellt die superfizielle und tiefe perivaskuläre Dermatitis in Kombination mit einer lichenoiden Interface-Dermatitis mit einer vakuolären Alteration der Basalzellreihe dar. Das entzündliche Infiltrat besteht aus Lymphozyten, Histiocyten und Plasmazellen. Typisch sind dickwandige dilatierte Venolen mit plumpen Endothelzellen im oberen Korium. Betrachtet man einzelne Merkmale, so sind die folgenden Merkmale die häufigsten: interstitielle Entzündungsinfiltrate im oberen Korium, Endothelzellschwellungen, irreguläre Akanthose, elongierte Reteleisten, vakuoläre Interface-Dermatitis und Plasmazellinfiltrate (Flamm et al. 2015).

Im späten sekundären Stadium und im tertiären Stadium finden sich zunehmend granulomatöse Infiltrate mit epitheloiden Histiocyten und auch mehrkernigen histiozytären Zellen. Die granulomatösen Infiltrate werden in der Regel von Plasmazellen durchsetzt. Die Erregerdichte ist in diesem Stadium reduziert (Müller et al. 2011).

### 5.3 Labordiagnostik - Direkter Erregernachweis

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

Der Genus *Treponema* umfasst pathogene und apathogene Spezies von Mensch und Tier. Die potenziell pathogenen Arten sind spezifisch für ihre jeweiligen natürlichen Wirte. Als gesichert humanpathogen gelten der Erreger der sexuell übertragbaren Syphilis *T. pallidum* subspecies *pallidum*, *T. pallidum* subsp. *endemicum* (endemische Syphilis, Bejel), *T. pallidum* subsp. *pertenue* (Yaws, Frambösie) und *Treponema carateum* (Pinta).

Die humanpathogenen Treponemen galten lange Zeit als nicht-anzüchtbar. 2018 wurde erstmalig ein Verfahren zur Langzeit in vitro-Kultur von *T. pallidum* subspecies *pallidum* für Referenz- (Nichols) und Wildstämme aus klinischem Material veröffentlicht (Edmondson 2018). Bislang erfolgt die Stammhaltung und die Anzüchtung des Syphilis-Erregers für die Antigengewinnung von In-vitro-Diagnostika und experimentelle Untersuchungen i.d.R. in Kaninchen (LaFond 2006).

Die Differentialdiagnose der humanpathogenen Treponemen ist schwierig. Die drei *T. pallidum* subspecies und *T. carateum* sind licht- und elektronenmikroskopisch nicht unterscheidbar, induzieren vergleichbare histopathologische Veränderungen und haben einen so hohen Grad von Antigenverwandtschaft, dass auch monoklonale Antikörper eine Differenzierung nicht erlauben (Norris 1993, Centurion-Lara 2006). Mit serologischen Tests ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung der Syphilis von den nichtvenerischen Treponematosen nicht möglich, eine Tatsache, die bei Herkunft von Patienten aus entsprechenden Endemiegebieten berücksichtigt werden muss. Auch auf molekulargenetischer Ebene besteht eine weitgehende Verwandtschaft der humanpathogenen Treponemen-Spezies. So unterscheiden sich z. B. *T. pallidum* subsp. *pallidum* und *T. pallidum* subsp. *pertenue* in weniger als 0,2% der Genomsequenz (Čejková et al. 2012). Bei *T. pallidum* subsp. *pallidum* werden heute auf genetischer Ebene zwei Gruppen unterschieden, dem Nichols-Stamm und dem SS14-

Stamm verwandte Erreger. Die komplette Genomsequenz des Nichols-Stammes wurde 1998 (Fraser et al. 1998), die des SS14-Stammes 2008 (Matějková et al. 2008) publiziert. Eine Korrektur der Sequenzierungsdaten für beide Stämme erfolgte 2013 (Pětrošová et al. 2013). Seit 2008 wurden Schemata zur molekularen Typisierung entwickelt (CDC Typisierungsschema) basierend auf der Sequenzierung des acidic repeat protein (arp), mit der auch eine Unterscheidung der *Treponema pallidum* Subspezies möglich ist und der Restriktionslängenpolymorphismus-Analyse der Gene tprE, tprG und tprJ (Seña 2015, Pospíšilová et al. 2018). Aktuell erfolgt eine Überarbeitung der Typisierungsschemata mittels multi-locus sequence typing (MLST). Berücksichtigt werden hierbei Gene, die für äußere Membranproteine (TP0136 TP0548) oder Virulenzfaktoren (tpr Gene) kodieren, Gene die tandem repeats (arp, rpsA) einschließen und Gene, die mit Makrolidresistenz (23S rRNA Gene) assoziiert sind. Mit diesem Typisierungsschema ist es möglich, genetische Varianten abzugrenzen, deren Assoziation z. B. mit Pathogenitätsfaktoren oder Antibiotikaresistenz zu analysieren, sowie genauere Daten für epidemiologische Studien zu generieren (Grillová 2018, Grillová 2019).

### 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*. Bei einer Nachweisgrenze von ca.  $1 \times 10^5$  Organismen/ml schließt ein negativer Befund eine Syphilis nicht aus. 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 (Lautenschlager 2006a, 2006b, MIQ 16 2012, Seña 2015). Die DFM ist der einzige Test, der eine sofortige Diagnose, Behandlungsindikation und ggf. Partner-Identifizierung ermöglicht und somit bei einem positiven Befund eine weitere Erregerübertragung verhindern kann. 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).

### 5.3.2 Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren

Der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren mittels Amplifikationstechniken (NAAT), z. B. mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist grundsätzlich aus jedem Untersuchungsmaterial möglich, z. B. aus Abstrichen, Gewebebiopsaten, Blut, Liquor cerebrospinalis, Amnionflüssigkeit, Augenkammerwasser oder Samenflüssigkeit. Die Technik kann auch für Abstriche aus der Mundhöhle oder dem Rektum angewendet werden. Zielsequenzen für die PCR sind meist das 47-Kd Protein Membran Gen (Tpp47-Tp-PCR) oder das DNA-Polymerase I Gen (PolA-Tp-PCR). Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielsequenzen finden sich nicht (Gayet-Ageron 2015a, 2015b). Als Nachweisgrenze werden

Erregerkonzentrationen von 20/ml und weniger angegeben (MIQ 16, 2012, Palmer 2003, Leslie 2007, Grange 2012, Xiao 2017, Golden 2019). Die PCR ist im Vergleich zur Mikroskopie deutlich empfindlicher und erreicht bei Abstrichen aus erregerhaltigen Läsionen von Syphilis-Patienten im Stadium I eine Sensitivität von 78% bis 95% und im Stadium II bis zu 80%. Die Spezifität beträgt 95% – 100% (Palmer 2003, Shields 2012, Gayet-Ageron 2013, Gayet-Ageron 2015b). Positive PCR-Resultate in Vollblutproben fanden sich in einer Studie bei Syphilis im Sekundärstadium in 82,1% der Fälle (Xiao 2017) und in einer anderen Studie (Wang 2018) im Primärstadium bei 53,6%, im Sekundärstadium bei 62,9% und im Latenzstadium bei 7,4% der Fälle. Die positiven Fälle im Latenzstadium betrafen nur die frühe Phase. Nach der aktuellen Datenlage ist der Einsatz PCR am ehesten sinnvoll zur Diagnose der Treponemeninfektion im frühen Primärstadium, da hier die Serologie noch negativ sein kann (Brischetto 2018). Eine PCR-Untersuchung von rektalen und pharyngealen Abstrichen parallel zur Serologie z. B. bei MSM zur Optimierung der Sensitivität des Syphilis-Screenings wird ebenfalls diskutiert (Golden 2019). Die frühzeitige Detektion von *T. pallidum* in extragenitalen Läsionen kann zur raschen Unterbrechung von Infektionsketten beitragen. Zunehmend kommen auch Multiplex-PCR-Tests für den Nachweis von STI-Erregern und zur differentialdiagnostischen Abklärung der Ätiologie von Ulzera zur Anwendung (Seña 2015). Grundsätzlich ist die PCR-Testung kein Ersatz für die serologische Diagnostik, sondern ein ergänzendes diagnostisches Verfahren. Ein negativer PCR-Befund schließt eine aktive Treponemeninfektion nicht aus. Isoliert positive PCR-Befunde bei negativer Serologie und/oder fehlendem klinischen Korrelat für die Diagnose einer Syphilis sollten durch serologische Verlaufskontrollen (Serokonversion?) hinsichtlich ihrer Plausibilität überprüft werden. Die Kenntnis des Antikörperbefundes nach Abschluss der Therapie ist Voraussetzung für die Verlaufsbeurteilung des Behandlungserfolges.

Bei klinischem Verdacht auf einen frühen Primäraffekt sollte neben einer serologischen Diagnostik der direkte Erregernachweis mittels NAAT aus der Läsion erfolgen.

Konsens: (11/12)

## 5.4 Serologische Tests

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

### 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). Testantigen ist ein i.d.R. aus Rinderherzmuskulatur extrahiertes Lipoid (Cardiolipin) welches mit Cholesterin und Lecithin supplementiert ist. 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 Treponemen-Infektion, sondern ein Hinweis auf einen gewebe-

destruierenden Prozess, gilt aber bei der Syphilisdiagnostik als wichtiger und bewährter Marker der Entzündungsaktivität.

VDRL- und RPR-Test erfassen simultan IgM- und IgG-Lipoidantikörper. Bei Testansatz in nur einer Serumverdünnung sind falsch-negative Resultate aufgrund des sogenannten Prozonophänomens möglich (Beelar 1949). Ursache ist meist das Ausbleiben einer Präzipitationsreaktion bei hohen Lipoidantikörpertitern als Folge eines nicht optimalen Antigen-Antikörper-Verhältnisses im Testansatz. Daher sollten diese Tests grundsätzlich quantitativ, i.d.R. in den Serumverdünnungen von 1:2 bis 1:128 oder aber als Screeningtest zumindest in zwei Verdünnungen, z. B. 1:2 und 1:16 durchgeführt werden.

Reaktive unspezifische Lipoidantikörperbefunde werden als biologisch falsch positiv (BFP) bezeichnet. Man unterscheidet akute BFP mit einer Nachweisdauer <6 Monate und chronische BFP >6 Monate. Akute BFP werden vor allem bei Infektionen gefunden (z. B. infektiöse Mononukleose, Varizellen, Masern, Malaria, Brucellose, Mumps, LGV). Chronische BFP zeigen sich häufiger bei Autoimmun-Erkrankungen, Tuberkulose, Lepra, chronisch entzündlichen Prozessen anderer Genese, Malignomen und Lebererkrankungen. Auch fortgeschrittenes Lebensalter, Schwangerschaft, Drogenkonsum, Schutzimpfungen und HIV-Infektion können zu falsch-positiven Resultaten führen. Lipoidantikörper im Serum sind nachweisbar ca. 4-6 Wochen nach der Infektion bzw. 10-15 Tage nach Erscheinen der Primärläsion. Im frühen Primärstadium sind daher bis zu 30% der VDRL/RPR-Befunde falsch negativ, während treponemenspezifische IgM- und IgG-Antikörper schon nachweisbar sind. Bei ausbleibender Therapie erreichen die VDRL/RPR-Titer im Sekundärstadium ihr Maximum mit in der Regel Titerwerten >1:8 und persistieren dann auf hochpositivem Niveau bis zu 1-2 Jahre. Im weiteren Verlauf sinken die Titer im Latenzstadium ab. Ein rückläufiger Lipoidantikörpertiter nach Therapie gilt als Hinweis auf eine erfolgreiche Behandlung. Zu beachten ist jedoch, dass in bis zu 20% der Fälle trotz ausreichender Therapie Lipoidantikörper persistieren können. (Bundesgesundheitsamt 1979, Larsen 1995, LaFond 2006, Lautenschlager 2006a, 2006b, MIQ 16 2012, Janier 2014, Seña 2015, Peeling 2017).

#### **5.4.2 Treponema pallidum-spezifische Antikörpertests**

Treponema pallidum-spezifische Antikörpertests detektieren Antikörper gegen Proteinantigene von *T. pallidum* und gelten als hochspezifisch. Auf Grund der weitgehenden Antigenverwandschaft ist jedoch eine Abgrenzung der Syphilis gegen die nichtvenerischen Treponematosen Yaws bzw. Frambösie (*T. pallidum* subsp. *pertenue*), Bejel bzw. endemische Syphilis (*T. pallidum* subsp. *endemicum*) und Pinta (*T. carateum*) nicht möglich (MIQ 16, 2012).

Die treponemenspezifischen Antikörpertests werden positiv ca. 6-14 Tage nach Erscheinen der Primärläsion und sind daher für den Nachweis der Frühsyphilis besser geeignet als die Lipoidantikörpertests. Die spezifischen Antikörper persistieren meist lebenslang. Mit diesen Tests ist eine Unterscheidung zwischen einer aktiven behandlungsbedürftigen und einer zurückliegenden bzw. behandelten Infektion nicht möglich (Peeling et al. 2017).

**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. Bei reaktivem Antikörperscreening wird dann die Quantifizierung der Befunde mittels Titerbestimmung empfohlen (MIQ 16 2012, Hagedorn 2012). Der TPLA ist ein automatisiertes Verfahren. Die Resultate werden quantitativ angegeben und sind größenordnungsmäßig den Titerwerten von TPPA und TPHA vergleichbar. Vergleichsdaten liegen jedoch in Europa nur in sehr begrenztem Umfang vor (MIQ 16 2012). Die Spezifität der Tests beträgt ca. 99%, die Sensitivität abhängig vom Krankheitsstadium 82-100% (Seña et al. 2015, Peeling et al. 2017, MIQ 16 2012).

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

Der FTA-ABS-Test ist ein indirekter Immunfluoreszenztest. Testantigen sind auf Objektträgern fixierte Treponemen (*T. pallidum*, Nichols-Stamm). Die Testspezifität wird erreicht durch vorherige Absorption potenziell 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. 94,5% - 98,6%, die Sensitivität bei Frühsyphilis 82-90%, bei den folgenden Krankheitsstadien 96-100% (Seña 2015). Falsch positive Resultate werden beobachtet vor allem bei Patienten mit hohen Titern von Borrelien-Antikörpern, atypische unspezifische Fluoreszenzmuster durch DNS-Antikörper bei SLE und anderen Autoimmunerkrankungen (Backhouse 2001, Larsen et al. 1995, MIQ 16 2012). In den USA wird der FTA-ABS-Test in seiner Funktion als Bestätigungstest nicht mehr als Goldstandard empfohlen, da der TPPA in allen Stadien der Syphilis vergleichbar sensitiv und spezifisch ist. Dies gilt auch im Vergleich zu anderen Screeningtests wie Enzym- und Chemilumineszenz-Immunoassays (Seña 2015).

**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-FTAABS-Test):**

Bei der Untersuchung von Serum oder Liquor cerebrospinalis ist Vorbedingung für eine zuverlässige IgM-Antikörperdetektion die Abtrennung der IgG-Fraktion der Probe, da

andernfalls falsch-positive Ergebnisse (z.B. durch Rheumafaktoren) oder falsch-negative Befunde (infolge der Blockierung des Antigens durch IgG-Antikörper gleicher Erregerspezifität) möglich sind. Die Abtrennung der IgG-Fraktion erfolgte ursprünglich durch Dichtegradienten-Ultrazentrifugation (19S-Fraktion), später dann mittels Gelchromatographie, oder Immunabsorptionsverfahren. Heute wird die IgG-Fraktion in der Praxis meist durch Vorinkubation der Probe mit Anti-IgG-Serum (RF-Absorbens) aus der Probe entfernt. Danach werden die IgM-Antikörper detektiert mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik analog zum FTA-ABS-Test unter Anwendung eines FITC-markierten  $\mu$ -Ketten-spezifischen Antihumanglobulins. Bei positivem Befund in Screeningansatz folgt eine Quantifizierung der Befunde mittels Titerbestimmung (MIQ16 2012, Hagedorn 2012). Die Spezifität beträgt fast 100% (MIQ16 2012). Die Sensitivität ist in allen Infektionsstadien hoch und anderen Nachweisverfahren zum IgM-Antikörpernachweis vergleichbar oder überlegen.

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

Bei diesen Bindungsassays werden Extrakte oder auch Partialantigene von *T. pallidum* als Antigene eingesetzt. Vorteilhaft ist die automatisierte Durchführung unter standardisierten Bedingungen. Unterschiedliche Modifikationen ermöglichen den simultanen Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern (polyvalente Screeningtests) oder auch die getrennte qualitative bzw. quantitative Bestimmung von IgG- oder IgM-Antikörpern. In der Routinediagnostik werden heute meist CIA-Verfahren als Suchtests angewendet. Testantigene sind in der Regel rekombinante Antigene (Tp 47, Tp17, Tp15). Die Spezifität aller Immunoassays ist mit 98 bis 100% sehr gut. Die Sensitivität der polyvalenten EIA-Tests wird ohne Aufgliederung nach Infektionsstadien mit 96 bis 99% angegeben, die der CIA-Tests mit 98%-100%, wobei im Primärstadium auch geringere Detektionsraten von 90% bis 97% angegeben werden (Seña et al. 2015). Bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität sind polyvalente Enzymimmuno-Assays und Chemilumineszenz-Assays alternativ zum TPPA/TPHA-Test als Screeningtests geeignet (Kingston 2015, Janier 2014, MIQ16 2012, Larsen 1995).

Die Sensitivität der IgM-EIA-Tests liegt zwischen 94% und 100%, wobei es sich aber meist um Vergleichsuntersuchungen zu einem Referenztest (z. B. 19S-IgM-Test) handelt, aber kein sicherer Bezug zu klinischen Stadien erkennbar ist. Nach den vorliegenden Erfahrungen sind diese Tests gut geeignet für die IgM-Antikörperdetektion bei einer Syphilis-Erstinfection im Primär- oder Sekundärstadium sowie in der Frühlatenz (Seña 2015, MIQ 16 2012, Schmidt 2000). Hingegen bestehen Sensitivitätsprobleme bei der Diagnostik der Spätformen der Syphilis und bei Re-Infektionen (MIQ16 2012, Hagedorn 2012). Somit kann der IgM-EIA nicht uneingeschränkt als Alternative zum 19S-IgM-FTA-ABS-Test gesehen werden.

### **IgG- und IgM-Western Blot:**

Mit der Blottechnik können Antikörper gegen spezifische Partialantigene von *T. pallidum* nachgewiesen und aus den resultierenden Befundkonstellationen (Bandenmuster) Rückschlüsse auf die Spezifität der Immunantwort abgeleitet werden. 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 geeignet (Kingston 2015), hat aber im Vergleich zu anderen Bestätigungstests i.d.R. keine

Vorteile (Janier 2014). Die Spezifität der IgG- und IgM-Immunoblots beträgt ca. 98% bis 100%. Die Sensitivität der IgM-Immunoblots ist derjenigen der IgM-Enzymimmunoassays vergleichbar. Befunddiskrepanzen zwischen 19S-IgM-FTA-ABS-Test und IgM-EIA bzw. IgM-Immunoblot sind möglich. Der nur qualitative IgM-Antikörpernachweis schränkt die Anwendung des IgM-Immunoblots insbesondere für das Monitoring der Antikörperkinetik nach Therapie ein. Hierfür sind quantitative Testverfahren zu bevorzugen (Backhouse 2001, MIQ 16 2012, Hagedorn 2012, RKI 2003, MIQ16 2012, Schmidt 2000).

### 5.4.3 Syphilis-Schnelltests

Zunehmend wird auch die Anwendung von Syphilis-Schnelltests (point-of-care test, POCT) als niederschwelliges Angebot zur raschen Abklärung einer möglichen Treponemeninfektion diskutiert. Eine Vielzahl von Tests steht zur Verfügung. Diese sind in der Regel CE-Zertifiziert, nur ein Test (Syphilis Health Check) hat auch eine FDA-Zulassung (Seña 2015, Peeling 2017, Gaydos 2014, Toskin 2017). Die Untersuchung von Vollblut, Blut aus heparinisierten Kapillaren, Plasma oder Serum ist möglich. Die Antikörperdetektion erfolgt in der Regel mit immunchromatographischen Methoden unter Verwendung rekombinanter Treponemenantigene.

Angaben zur Sensitivität und Spezifität von Schnelltests im Vergleich zu konventionellen Tests wie dem TPHA- oder TPPA-Test basieren oft auf der Untersuchung von archivierten Serumproben. In einer solchen Studie (Herring 2006) wurden 9 Schnelltests untersucht. Die Sensitivität wurde zwischen 84,5% und 97,7%, die Spezifität zwischen 84,5% und 98% ermittelt. Die beste Gesamtperformance zeigte der Alere Determine™ Syphilis TP-Test mit einer Sensitivität und Spezifität von 97,2% bzw. 94,1%. In einer eigenen Studie (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 bei der Untersuchung von Serumproben mit 99,3% bzw. 99,0% ermittelt. Ein relevanter Teil der Syphilis-Schnelltestergebnisse (13,8%) fiel in der Blickdiagnostik sehr schwach aus. Hieraus können, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und den Bedingungen der Testdurchführung falsch-negative Ergebnisse resultieren. Falsch-negative Schnelltest-Ergebnisse wurden in dieser Studie nur bei Syphilis-Antikörper-Restbefunden beobachtet. Grenzwertige Befunde zeigten sich dagegen bei einer relevanten Zahl aktiver, behandlungsbedürftiger Infektionen. Gemäß Herstellerempfehlung sollen die Schnelltestergebnisse 15-30 Minuten nach Testansatz abgelesen werden. In der eigenen Studie fand sich ein positives Ergebnis in wenigen Fällen erst nach einer Inkubationszeit von mehr als 30 Minuten. Aus diesem Grund wurde für den Determine-Syphilistest eine Verlängerung der Inkubationszeit auf 120 Minuten empfohlen.

Angestrebt wird für Schnelltests jedoch vor allem die Untersuchung von Vollblut als Alternative zur konventionellen Labortestung. Der Vergleich der Testresultate in Serum und Vollblut zeigt i.d.R. deutlich schlechtere Ergebnisse für die Vollblut-Testung. Dies gilt auch für den in zahlreichen Studien verwendeten Determine-Test. In einer vergleichenden Untersuchung der Performance von 4 Syphilis-Schnelltests in Serum und Vollblut (Li J et. al. 2009) wurde

die Sensitivität des Determine-Tests in Serum mit 100% und in Vollblut mit 81,9% ermittelt, für drei weitere Schnelltests im Serum mit 95,5% bis 67,4% und in Vollblut mit 87,6% bis 64,0%. In einer Feldstudie in Südamerika (Campos PE et al. 2006) wurden bei 3682 Sexarbeiterinnen für den Determine Syphilis-Test bei Untersuchung von Blut aus der Fingerbeere die Sensitivität, Spezifität und der positive Vorhersagewert im Vergleich zum RPR-Test mit nachfolgend positivem Befund auch im TPHA-Test als Goldstandard mit 39,3%, 99,2% und 71,4% ermittelt. Selbst bei TPHA-positiven Proben mit VDRL-Titern  $\geq 1:16$  wurden nur 70% der Proben unter Feldbedingungen als positiv erkannt. Bei der Serumuntersuchung der Proben im Labor reagierten von 178 RPR- und TPHA-positiven Proben 172 (97%) auch im Determine Syphilis-Test positiv.

Der Nachweis nur treponemenspezifischer Antikörper erlaubt keine Aussage, ob es sich um eine aktive behandlungsbedürftige oder eine zurückliegende behandelte Treponemen-Infektion handelt.

Aus diesem Grund wurde ein Schnelltest entwickelt, der parallel Lipoid- und treponemenspezifische Antikörper detektiert, der DPP Syphilis Screen & Confirm Assay (Chembio Diagnostic Systems, USA). Die Befundinterpretation basiert auf dem traditionellen US-amerikanischen Diagnostikschema, bei dem der VDRL/RPR-Test als Screening-Test eingesetzt wird und bei reaktiven Proben die Befundspezifität durch einen treponemenspezifischen Test abgesichert wird. Sind Lipoidantikörper (NT)- und treponemenspezifische (TT) Antikörper nachweisbar, gilt dies als Hinweis auf eine aktive behandlungsbedürftige Infektion. Sind nur TT nachweisbar, wird dies als Restbefund gewertet. Ein isolierter NT-Befund gilt als unspezifisch. Auch dieser Test ergibt keine prinzipiell bessere Aussage, da bei Frühsyphilis mit positivem TT-Befund Lipoidantikörper in 30% der Fälle noch nicht nachweisbar sind und entsprechende Befundkonstellationen dann als Restbefund nach zurückliegender Treponemen-Infektion fehlinterpretiert werden, niedrige Lipoidantikörper-Titer nicht sicher erkannt werden, auf Grund einer relativen geringen Sensitivität des TT-Nachweises isolierte Lipoidantikörperbefunde als unspezifische Befunde klassifiziert werden (Seña 2015, Toskin 2017, Zorzi 2017). Aus einem reaktiven Schnelltestresultat ist daher ohne weitere Zusatzinformationen kein Rückschluss auf den aktuellen Infektionsstatus, eine mögliche Infektiosität und eine ggf. resultierende Behandlungsindikation für die betroffene Person abzuleiten. Ein negatives Testresultat schließt insbesondere eine aktive, behandlungsbedürftige Frühsyphilis nicht aus. (MIQ16, 2012, Seña 2015, Peeling 2017).

Eine den konventionellen Syphilis-Suchtests annähernd vergleichbare Sensitivität der Syphilis-Schnelltests, z. B. des Determine-Syphilistests, zeigt sich vor allem bei der Untersuchung von Serumproben unter Laborbedingungen. In Feldstudien, insbesondere bei Testung von Vollblutproben, kann die Testsensitivität deutlich geringer sein. Aus den dargestellten Gründen werden Syphilis-Schnelltests in Ländern wie Deutschland mit einem flächendeckenden Netz von hochqualifizierten Laboratorien nicht als generelle Alternative zur konventionellen Syphilisdiagnostik empfohlen. Dies spricht nicht gegen einen Einsatz der Schnelltests für die Untersuchung von schwer erreichbaren Zielgruppen. Grundsätzlich gilt dann aber, insbesondere bei der Testung von Vollblut, dass ein negatives Testergebnis eine aktive behandlungsbedürftige Treponemeninfektion nicht ausschließt.

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

Konsens: (10/12)

## 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 (Janier 2014, Kingston 2015, MIQ 16 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 1999, MIQ 16 2012, Kingston 2015). Bei weiterbestehendem 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-Immunoblot oder der IgG-ELISA (MIQ 16 2012, Janier 2014, Kingston 2015, Seña 2015, Peeling 2017).

Sind Suchreaktion und Bestätigungstest positiv, gilt eine Treponemen-Infektion 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 >1:4 und /oder ein positiver spezifischer IgM-Antikörperbefund als Hinweis auf Behandlungsbedürftigkeit (Bundesgesundheitsamt 1979, Janier 2014, Kingston 2015, Larsen 1995, MIQ 16 2012, Hagedorn 2012, RKI 2003, Singh 1999). Ein negativer IgM-Antikörperbefund schließt eine behandlungsbedürftige Syphilis nicht aus (siehe Kap. 7.2.1). Niedrige VDRL-/RPR-Titer  $\leq$  1:4 sind bei gleichzeitig negativem IgM-Antikörperbefund meist Resttiter nach zurückliegender (behandelter) Treponemeninfektion. Aber auch bei einer solchen Befundkonstellation muss bei fehlender Behandlungsanamnese im Einzelfall, z. B. im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge, die Notwendigkeit einer Therapie geprüft werden (Enders 2006).

Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine Abklärung erfolgen, ob auch andere STI vorliegen können. Hierfür sind klinische und labordiagnostische Untersuchungen erforderlich.

Der Umfang der klinischen Untersuchung orientiert sich primär an der Wahrscheinlichkeit, mit der sich eine STI in einer Körperregion manifestiert. Diese ergibt sich aus der Anamnese und ggf. vorhandenen Symptomen. In erster Linie sind dies bei vaginalem Verkehr der Urogenitaltrakt, bei rezeptivem Analverkehr die Analregion bzw. das Rektum sowie bei rezeptivem Oralverkehr der Mund-Rachen-Raum.

Das labordiagnostische Untersuchungsspektrum unter Berücksichtigung der Ansteckungsrelevanz der jeweiligen Sexualpraktiken umfasst Tests für HIV, HBV, *T. pallidum*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* und *T. vaginalis* und ggf. weitere Tests z. B. für HCV und HPV.

Die jeweils geltenden aktuellen Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen sind in der AWMF-Leitlinie 059\_006 „Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie“ ausführlich beschrieben.

Auch soll nach der DAIG Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) (AWMF 055-008) beim Vorliegen einer Syphilis ohne HIV-Infektion eine Beratung zu Maßnahmen der Prävention einer HIV-Infektion erfolgen und die Indikation zur Einleitung der HIV-Präexpositionsprophylaxe geprüft und mit dem Patienten/der Patientin besprochen 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.**

Starker Konsens: (12/12)

**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.**

Starker Konsens: (12/12)

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

Starker Konsens: (12/12)

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

Starker Konsens: (12/12)

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

Starker Konsens: (12/12)

**Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer STI angeboten werden (siehe Hintergrundtext).**

Konsens: (10/12)

## 5.6 Serologische Verlaufskontrollen nach Therapie der Erstinfektion

Da es unter Therapie noch zu signifikanten Titeranstiegen kommen kann (Holman 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 mindestens vierfacher Abfall des Lipoidantikörpertiters (zwei Verdünnungsstufen!) innerhalb eines Jahres als Hinweis auf eine adäquate Therapie angesehen (Lautenschlager 2006a, 2006b, Workowski 2010, Seña 2015). 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 Lipoidantikörperpersistenz in bis zu 20% der Fälle vorkommen. Je länger das Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn ist, desto langsamer der Abfall der Antikörper (Brown 1985, Romanowski 1991, Rose 1997, Singh 1999, Workowski 2010, Seña 2011, Seña 2015, Peeling 2017). Dies gilt gleichermaßen für Verlaufskontrollen der spezifischen IgM-Antikörper im 19S-IgMFTA-Test oder IgM-ELISA (MIQ 16, 2012, Hagedorn 2012). 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. Aus der Kinetik der spezifischen IgG-Antikörper ist kein unmittelbarer Rückschluss auf einen Therapieerfolg möglich. In der Regel ist jedoch 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, MIQ16, 2012, RKI 2003, Singh 1999, Seña 2015).

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.

Konsens: (11/12)

Serologische Kontrollen des Therapieerfolges sollen nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgen.

Die nach Therapieende erhobenen (semi-)quantitativen Befunde (Lipoidantikörper-Titer im VDRL/RPR- und/oder im 19S-IgM-FTA-Test bzw. IgM-ELISA) sollten möglichst im gleichen Labor und mit der gleichen Methode kontrolliert werden. Bei einem Titerabfall um mindestens 2 Stufen soll die Therapie als erfolgreich betrachtet werden und es kann auf die weiteren Titerkontrollen zum Therapieverlauf verzichtet werden.

Konsens: (11/12)

### 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 in der Regel parallelen signifikanten Anstieg des TPHA-/TPPA- und des Lipoid-Antikörpertiters um mindestens zwei Verdünnungsstufen. 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 Lipoid-Antikörperkinetik, während der TPHA/TPPA-Titer auf hohem Niveau über lange Zeit persistieren kann (MIQ16, 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

K. Hahn, M. Klein und M. Maschke

### 6.1 Klinik

Eine Neurosyphilis kann mit der Treponemen-Bakteriämie zu jedem Zeitpunkt im Infektionsverlauf auftreten. Unterschieden werden mehrheitlich 5 Syndrome, die als Folge einer Neuroinvasion auftreten können: Die **asymptomatische Neurosyphilis**, die **syphilitische Meningitis** und die **meningovaskuläre Neurosyphilis** werden dabei zu den frühen Formen gerechnet, unter Beteiligung der Meningen, des Liquors als auch vaskulärer Strukturen. Die **progressive Paralyse** und die **Tabes dorsalis** umfasst sogenannte Spätmanifestationen (späte Neurosyphilis), welche sich häufig erst Dekaden nach der Primärinfektion manifestieren und durch eine Affektion zerebraler und/oder spinaler Strukturen charakterisiert sind (Marra 2009). Dabei ist zu beachten, dass die sehr späten Formen, wie die Tabes dorsalis und progressive Paralyse, in der postantibiotischen Ära nur noch den geringeren Anteil gegenüber der meningovaskulären Neurosyphilis ausmachen. Darüber hinaus werden eine **otogene** und **okuläre Syphilis** unterschieden, die in ihrer syndromalen Zuordnung nicht eindeutig sind, sich aber in der Behandlung an den Kriterien der Neurosyphilis orientieren und daher mit genannt werden.

Von einer **asymptomatischen Neurosyphilis** spricht man nach internationalem Gebrauch, wenn eine 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). Diese Konstellation sollte vor allem bei HIV koinfizierten Patienten berücksichtigt werden (Merins 2015, Wang 2018).

Die **syphilitische Meningitis** ist durch Meningismus, Kopfschmerz und Hirnnervenläsionen (fakultativ N. VIII, VII und III) gekennzeichnet. Bereits früh kann es auch zu einer frühsyphilitischen Polyradikulitis kommen.

Die **meningovaskuläre Neurosyphilis** (Syphilis cerebrospinalis) mit meningitischer und vaskulitischer Variante ist eine seltene Manifestation der frühen Neurosyphilis, kann sich aber auch erst vier bis sieben Jahre nach der Infektion mit unterschiedlichsten Symptomen bemerkbar machen. Am häufigsten sind dabei Sehstörungen verschiedener Ursache (50 %), Schwindel (35 %), Mono- oder Hemiparesen mit oft schlagartigem Beginn (20 %), Kopfschmerz (20 %), Hörverlust, Gangstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten (je 20 %). Später stehen Symptomkombinationen im Vordergrund, die Hirnnervenausfälle/ Hirnstammläsionen (25 %), Hemiparesen oder Hemihypästhesien und Gesichtsfeldausfälle (20 %), akustische und vestibuläre Funktionsstörungen (13 %), eine chronische Meningitis (10 %), spinale Syndrome (10 %), Epilepsie (8 %) wie auch chronische hirnorganische Psychosyndrome (8 %) einschließen (Conde-Sendin et al. 2004; Tong et al. 2013). Die vaskuläre Beteiligung wird durch eine obliterierende Endarteriitis mit gehäuftem Befall der mittelgroßen Gefäße an der Hirnbasis verursacht (Eckelhart et al. 2002).

**Die otogene Syphilis (syn: Otolues)** ist durch eine häufig bilaterale progrediente Hörminderung bis hin zum Verlust charakterisiert, teilweise assoziiert mit einem Tinnitus und/oder einem Schwindel (Yimtae 2007).

**Die okuläre Syphilis** kann vor allem im späteren Infektionsverlauf durch eine Opticusatrophie charakterisiert sein, wohingegen in früheren Stadien der Erkrankung häufig eine Uveitis mit Rötung, Schmerzen und Lichtempfindlichkeit des Auges auftritt (Aldave 2001). Vereinzelt findet sich zusätzlich eine Beteiligung des II, III, IV und VI Hirnnerven (Kiss 2005).

**Die 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.

**Die 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.

### 6.1.1 Tabelle 1: Symptome bei ZNS-Beteiligung

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

<b>Meningovaskuläre Neurosyphilis</b>	<b>Progressive Paralyse</b>	<b>Tabes dorsalis</b>	<b>Sonstige Formen der Neurosyphilis</b>
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 Hirnnervenstörungen (Nn. III, V, VI, VII und VIII)	Wesensänderung und/oder Psychotische Episoden	Pupillenanomalie (vor allem reflektorische Pupillenstarre)	Zerebrale Fokalsymptome durch raumfordernde Gummien
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

*Treponema pallidum* invadiert hochwahrscheinlich zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach der Primärinfektion und unabhängig von neurologischen Symptomen den Liquor und ist als Folge der Neuroinvasion im Liquor nachweisbar (Lukehard 1988). 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, 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 neurologischen Spätmanifestationen treten jedoch nur noch äußerst selten auf, möglicherweise durch häufige Antibiotikatherapien, die im Kontext von anderen Infektionserkrankungen eingeleitet werden. 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 infektiologisch erfolgreichen Behandlung sein.

## 6.3 Diagnostik der Neurosyphilis

Die Diagnose einer Neurosyphilis bleibt eine Herausforderung. Sie beruht auf der Komplexität der Erfassung einer möglicherweise passagären Neuroinvasion durch *Treponema pallidum* und „echten“ Markern einer Neurosyphilis mit neurologischen Symptomen, einem entzündlichen Liquorsyndrom, *Treponemen*-spezifischen Antikörperbefunden und einem reaktiven VDRL im Liquor. Bisher fehlt die Etablierung von Markern, die den Übergang einer Neuroinvasion in ein /(unbehandelt) pathologisches Stadium charakterisieren.

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 Liquor-Leukozytenzahl ( $> 5c/\mu l$ ) und ein erhöhtes Liquor-Protein ( $> 40 \text{ mg/dl}$ ) vorliegen (CDC Leitlinien 2010; Stoner et al.

2007). Der Liquor-VDRL-Test weist je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 30–85 % auf (Singh et al. 1999; Marra et al. 2012). Falsch positive Befunde sind im Kontext verschiedener Erkrankungen beschrieben worden (z.B. zerebrale Malaria, Trypanosomiasis) (Madiedo 1980). Wegen dieser diagnostischen Unschärfe wurden im deutschsprachigen Raum etwas modifizierte Diagnosekriterien für den syphilitischen ZNS-Prozess gewählt (Prange 2011, Maschke 2018). 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 ( $> 4$  c/ $\mu$ l), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein  $> 500$  mg/l oder Albumin-Quotient  $> 8,0$  (Felgenhauer et al. 1999) oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS
3. Günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquor-Befunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika
4. Positiver Ausfall des TPPA-(oder TPHA-) Tests und eines spezifischen Bestätigungstests (FTA-Abs Test) 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, sicher pathologisch bei Werten  $>3,0$ , Werte zwischen 2,0-3,0 sind grenzwertig).

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 Liquor-Gewinnung 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, Maschke 2018):

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

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

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. Tabelle 1: Liquorbefunde bei Neurosyphilis**

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

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 TPPA-AI nach der Therapie erst im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten normalisieren, sind diese Antikörper-Spezifitätsindizes (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. Tabelle 2: 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/ $\mu$ 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 Rezidiv-Infektion (z. B. erneute IgM Positivität und/oder Wiederanstiegen der VDRL-Titer $\geq$ 2 Stufen)
---	---	---	--	---

### Zusätzliche Untersuchungen

- MRT: Erfassung von Ischämiearealen (ggf. mit Vessel wall imaging zum Nachweis einer Vaskulitis), 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 neurourologische Zusatzdiagnostik kommen je nach klinischer Symptomatik zum Einsatz.

## 6.4 Differenzialdiagnose der Neurosyphilis

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 besonderer Bedeutung (s.a. Kap. 4, Epidemiologie). Bei Hirnnervenläsionen ist an Komplikationen durch Herpesvirusinfektionen (Herpes simplex, Varicella zoster, Zytomegalie, Epstein Barr) oder -Reaktivierungen zu denken (Diagnostik: Liquor PCR; intrathekale Antikörpersynthese).
- Im **Spätstadium** richten sich die differenzialdiagnostischen Erwägungen nach der klinischen Manifestationsform:
  - **Meningovaskuläre Neurosyphilis:** septisch-embolische Herdenzephalitis (Endokarditis ausschließen!), Zostervaskulitis (nach Zoster oticus), Borrelienvaskulitis, Vaskulitiden bei Mykoplasmen und selteneren Erregern, Vaskulitiden bei Autoimmunkrankheiten, tuberkulöse Meningitis, Vaskulopathie bei HIV.

- **Progressive Paralyse:** alle chronischen Enzephalitisverläufe einschließlich MS und HIV sowie Demenzprozesse (PML – Progressive Multifokale Leukenzephalopathie; CMV-Enzephalitis, Morbus Whipple).
- **Tabes dorsalis:** funikuläre Spinalerkrankung bei B12-Avitaminose, „Pseudotabes“ diabetica, urämica, porphyrica und alcoholica.

**Eine Neurosyphilis soll ausgeschlossen werden, wenn bei nachgewiesener Syphilis unklare neurologische, psychiatrische, okuläre und/oder otogene Symptome festgestellt werden (siehe Hintergrundtext).**

Starker Konsens: (12/12)

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

1. **Klinisch neurologische und psychiatrische Anamnese sowie Untersuchung**
2. **Syphilisserologie mit Aktivitätsparametern im Serum (IgM Antikörper, Cardiolipinantikörper)**
3. **In Abhängigkeit der Manifestation spinale oder zerebrale MRT Bildgebung, eine Augen- und/oder HNO-ärztliche Untersuchung**
4. **Liquordiagnostik (mit Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Laktat und den Quotienten für Albumin, IgG und IgM)**
5. **Nachweis von Cardiolipin-AK und spezifischer Antikörpersynthese im Liquor cerebrospinalis (ITpA-Index oder TP-Antikörperindex nach Reiber)**

Starker Konsens: (12/12)

Zur Behandlung der Neurosyphilis siehe Kapitel 10.4 Therapie der Neurosyphilis.

## **7. Syphilis in der Schwangerschaft**

K.U. Petry († 21.4.2020)

### **7.1 Klinik**

Prinzipiell unterscheidet sich das klinische Bild der Syphilis in der Schwangerschaft 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. Nach Gomez et al (2013) führt die Syphilis bei etwa 2/3 aller infizierten Schwangeren zu Beeinträchtigungen der Schwangerschaft und der Entwicklung des Kindes (s. Kap. 8.1 Syphilis connata).

## **7.2 Diagnostik in der Schwangerschaft**

Dieses Kapitel zielt auf Besonderheiten in der Schwangerschaft, insbesondere dem Erhalt des Screenings aller Schwangeren. Seltene Sonderfälle wie eine neurologische oder kardiale Beteiligung einer Syphilis in der Schwangerschaft sollen den spezifischen Kapiteln dieser Leitlinie entsprechend diagnostiziert werden und gehören in Expertenhand.

### **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 2019). 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 Treponemen-Infektion ausschließt. Bei spätlatenter Infektion finden sich oftmals hohe TPHA/TPPA-Titer und positive Lipoid-Antikörpertests, 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 Lipoid-Antikörperbefund aus Sicherheitsgründen zu therapieren (RKI 2003, Enders et al. 2006, MIQ 2012).

Die Leitlinienkommission empfiehlt auch bei ausreichend behandelten früheren Syphilisinfektionen mit einem in einer nachfolgenden Schwangerschaft ansteigenden Lipoid-AK-Titer ( $>1:8$ ) aus Sicherheitsgründen eine erneute Therapie, auch wenn es sich in der Mehrzahl der Fälle lediglich um einen unspezifischen VDRL-Anstieg handeln dürfte.

### **7.2.2 Diagnostik beim Fetus (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-FTAABS-Test, IgM-Immunoblot) im Fetalblut.

Eine invasive Pränataldiagnostik sollte aber nur in begründeten Einzelfällen in spezialisierten Einrichtungen erfolgen.

**Bei nachgewiesener Syphilis der Mutter kann auf die Sicherung der Diagnose beim Fetus durch invasive Pränataldiagnostik (direkter Erregernachweis (NAT) aus dem Fruchtwasser und Fetalblut und/oder serologischem Nachweis spezifischer IgM- und Lipoidantikörper im Fetalblut) verzichtet werden.**

**Bei sonographischer Auffälligkeit des Fetus sollen die weiteren invasiven und nicht invasiven diagnostischen Schritte mit einem spezialisierten Zentrum abgestimmt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

Therapie der Syphilis in der Schwangerschaft siehe Kapitel 10.6

### 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. Nach einer älteren Metaanalyse lassen sich durch Screening und Therapie aller infizierten Schwangeren 97% der Fälle von konnataler Syphilis verhindern (Blencowe 2011). Im Jahr 2018 wurde dies durch einen systematischen Review der US Preventive Task Force (USPSTF) bestätigt. Der Nutzen eines frühen Syphilis-Screenings in der Schwangerschaft wurde als sehr hoch angesehen („A recommendation“), ebenso das Evidenzniveau (level of evidence Ia) (Curry SJ et al. 2018). Nicht erfasst werden lediglich primäre Syphilisinfektionen in der Schwangerschaft, diese sind aber angesichts der 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 systematische serologische Untersuchung aller Schwangeren im Rahmen der Vorsorge hat in Deutschland zu einem weitgehenden Verschwinden der konnatalen Syphilis geführt. In den Jahren 2005 bis 2013 wurden jeweils zwischen einem und fünf Fälle konnataler Syphilis bei Neugeborenen gemeldet. Im Jahr 2014 gab es keine Meldung konnataler Syphilis, im Jahr 2015 wurden drei Fälle berichtet (RKI 2019). Die niedrige Prävalenz 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). Der USPSTF Report zeigte für die USA zwischen 2012 und 2016 einen Anstieg der konnatalen Syphilis um 87% (Inzidenzanstieg von 8,4 auf 15,7 Fälle/100 000 Lebendgeburten). Im gleichen Zeitraum stieg die Zahl der an Syphilis erkrankten Schwangeren um 61% an (von 1,561 auf 2,508 Fälle), bei der Hälfte dieser Frauen lagen keine klassischen Risikofaktoren vor (Trivedi S et al, Obstet Gyn 2019). Für Deutschland berichtete das RKI einen Anstieg der Syphilis Neuerkrankungen bei Frauen zwischen 2009 und 2015 von weniger als 300 auf mehr als 400 Fälle. Die höchste Inzidenz von 3,9/100.000 betraf Frauen im Alter von 25 bis 29 Jahren (Epid Bull No 50, RKI 2016)

### 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 trotz eines Anstiegs der Syphilis Neuerkrankungen bei Frauen 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).**

Starker Konsens: (12/12)

## **8. Syphilis connata**

C. Feiterna-Sperling und M. Enders

### **8.1 Pathogenese**

Die konnatale Syphilis ist Folge einer transplazentaren Übertragung der Erreger auf das Kind. Nach einer Metaanalyse traten ohne Behandlung bei 66,5% der Schwangerschaften Störungen unterschiedlicher Schwere (von Frühreife, geringem Geburtsgewicht bis Abort oder Todgeburt) auf (Gomez 2013). In der Vergleichsgruppe von Schwangerschaften ohne Syphilis fanden sich Beeinträchtigungen der Schwangerschaft und der Entwicklung des Feten in insgesamt 22%. Die Beeinträchtigungsraten der Schwangerschaften ist umso höher, je kürzer die seit der Infektion der Mutter vergangene Zeitspanne ist. 15% der Kinder der unbehandelten Mütter litten an einer Syphilis connata. Die Syphilis kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft (gehäuft nach der 16.-18. Schwangerschaftswoche) und in jedem Stadium (häufiger im Frühstadium) von der nicht oder ungenügend behandelten Mutter auf den Fetus übertragen werden. Eine Infektion des Kindes bei Passage der Geburtswege ist selten. Die intrauterine Infektion führt in bis zu 50% der Fälle zu Spontanabort, Totgeburt, Hydrops fetalis und Frühgeburt. 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 4 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**

Die konnatale Syphilis wird in ein Frühstadium (Lues connata praecox, Auftreten der Symptome in den ersten zwei Lebensjahren) und in ein Spätstadium (Lues connata tarda,

Auftreten der Symptome nach dem 2. Lebensjahr) eingeteilt. Ca. 50–70% der Kinder mit konnataler Syphilis sind bei Geburt klinisch unauffällig.

#### **Manifestationen im Frühstadium:**

- Rhinitis (Koryza syphilitica) bei bis zu 40% der Fälle; Beginn in den ersten beiden Lebenswochen; Sekret enthält Spirochäten, die bei Kontakt übertragen werden können
- Haut: Kleine, erythematöse, makulopapulöse oder vesikuläre Effloreszenzen meist an Handinnenflächen, Fußsohlen (Pemphigus syphiliticus), Gesicht und Gesäß bei 50% der Fälle; Beginn in den ersten 8 Wochen
- Abdomen: Hepatosplenomegalie bei bis zu 20-50% der Fälle; Beginn in den ersten 8 Wochen
- Lymphadenopathie bei bis zu 5% der Fälle
- Neurosyphilis bei 50% der Fälle; Beginn bei Geburt oder später
- Knochenbeteiligung bei 60-80% der symptomatischen und bei bis zu 20% der ansonsten asymptomatischen Kinder: Osteochondritis/Perichondritis mit Pseudoparalyse/-paresen und pathologischen Frakturen (cave: Fehldiagnose „Misshandlung“), Destruktionen im Bereich der medialen metaphysären Tibia (Wimberger Zeichen)

#### **Manifestationen im Spätstadium:**

Hutchinson Trias:

- Interstitielle Keratitis im Alter von 4-20 Jahren
- Tonnenzähne (betrifft bleibende Zähne)
- Innenohrschwerhörigkeit (N. vestibulocochlearis betreffend), die zu Taubheit führen kann, ab einem Alter von 10 Jahren.

Weitere klinische Auffälligkeiten, die früh oder spät auftreten können: Maulbeerförmige Molaren, Veränderungen an Gaumen und Stirn, Sattelnase, rezidivierende Arthropathien mit Kniegelenksergüssen, Säbelscheidentibia, Verdickung des medialen Schlüsselbeinbereichs u.a.

Patienten mit Spätmanifestationen gelten nicht mehr als infektiös.

### **8.3 Diagnostik der Syphilis connata**

Die Diagnose einer konnatalen Syphilis ist komplex und basiert auf einer Kombination aus mütterlicher Anamnese sowie klinischer und labordiagnostischer Untersuchungen bei Mutter und Kind. Die Methoden für den Erreger- und Antikörpernachweis sind in den Kapiteln 5.3 bis 5.5 beschrieben. Bei V.a. konnatale Syphilis sollten eine bildgebende Diagnostik der langen Röhrenknochen sowie in Abhängigkeit von der Klinik weitere Untersuchungen (z.B. Röntgen-Thorax, Oberbauchsonografie, Bildgebung ZNS, Augenuntersuchung, Hörtest, großes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Eiweißausscheidung im Urin) erfolgen.

Die serologischen Untersuchungen aus mütterlichem Blut bei Geburt dienen dem Ausschluss einer Reinfektion oder eines Therapieversagens (kein adäquater Abfall von Lipoid-Antikörper- und IgM-Antikörpertitern; bzw. Anstieg der Antikörpertiter). Aus der Anamnese sollte hervorgehen, ob und wann die Mutter adäquat/stadiengerecht (Präparat, Dosis, Dauer) behandelt wurde (siehe auch Kapitel 10.6). Fehlende und inadäquate Behandlung bzw. Behandlungsbeginn innerhalb von 4 Wochen vor Geburt sind wesentliche Risikofaktoren für eine Mutter-Kind Übertragung.

Labordiagnostisch kann eine Syphilis connata zum Zeitpunkt der Geburt niemals zu 100% ausgeschlossen werden (Woods 2005). Treponemen-spezifische und nicht-treponemenspezifische IgG-Antikörper werden über die Plazenta von der Mutter auf den Fetus übertragen und sind somit im Serum des Neugeborenen nachweisbar. 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 (Lipoid-Antikörper) bzw. 12 Monaten (treponemenspezifische IgG-Antikörper) unter die Nachweisgrenze. Alle seropositiven Säuglinge sollen in regelmäßigen (vierteljährlichen) Abständen klinisch und serologisch (quantitative Bestimmung von treponemenspezifischen und nicht-treponemenspezifischen Antikörpern) nachuntersucht werden, bis Leihantikörper nicht mehr nachweisbar sind. Es ist sinnvoll Restmaterial der Serumproben aufzubewahren, um ggf. im Verlauf Untersuchungen im Parallelansatz durchführen zu können.

Neben einer Persistenz nicht-treponemenspezifischer bzw. treponemenspezifischer Antikörper im kindlichen Blut sprechen folgende Laborbefunde für das Vorliegen einer konnatalen Syphilis:

- Positiver Erregernachweis (z.B. aus Läsionen/Effloreszenzen/Sekreten, EDTA-Blut, Plazenta, Nabelschnur)
- Nachweis treponemenspezifischer IgM-Antikörper (z.B. 19S-FTA-ABS-Test, ELISA oder Immunoblot)
- Ein im Vergleich zum mütterlichen Serum 4-fach höherer Lipoid-Antikörpertiter (VDRL/RPR) beim Neugeborenen (hierzu müssen Serum von Mutter und Kind im Parallelansatz getestet werden).

Die Kombination verschiedener IgM Methoden erhöht die Sensitivität (Schmitz JL 1994). Bei asymptomatisch infizierten Kindern ist der negativ-prädiktive Wert der aufgeführten Untersuchungen eingeschränkt bzw. unklar. Bei wiederholt eindeutig negativem Lipoid-Antikörperrnachweis in der Schwangerschaft und postnatal ist eine konnatale Syphilis sehr unwahrscheinlich (Rawstron 2001, Peterman 2013, Singh 2015).

Bei Kindern mit konnataler Syphilis liegt häufig eine ZNS-Beteiligung vor. In seltenen Fällen können auffällige Liquorbefunde der einzige Hinweis auf eine konnatale Infektion sein. Die Untersuchung des Liquors ist bei allen symptomatischen Neugeborenen (hierzu zählen auch auffällige Laborbefunde, wie z.B. Thrombozytopenie, Coombs-negative hämolytische Anämie, Transaminasenerhöhung) indiziert. Bei asymptomatischen Neugeborenen sollte eine Liquoruntersuchung in folgenden Situationen erfolgen:

- Fehlende oder unzureichend dokumentierte Therapie der Mutter
- Therapie mit einem Penicillin-Regime, das für das Stadium der Syphilis unzureichend ist
- V.a. maternale Reinfektion oder Therapieversagen
- Abschluss der Syphilis-Therapie weniger als 4 Wochen vor der Entbindung
- Labordiagnostischer Hinweis auf konnatale Syphilis (s.o.)

Für eine ZNS-Beteiligung sprechen Pleozytose ( $>25$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ ), erhöhte Eiweißkonzentration ( $>150$  mg/dl), positiver Erregernachweis (PCR) und positiver Liquor VDRL-Test. Der Liquor-VDRL Test wird im Hinblick auf die Spezifität als Goldstandard angesehen, er besitzt aber eine relativ geringe Sensitivität (30-70%) (Wong 2015, Peeling 2018). Falsch-positive Befunde sind in erster Linie durch Kontamination mit Blut bedingt. Spezifität und Sensitivität des Erregernachweises mittels PCR sind unklar. Bei Einsatz eines gut validierten Testsystems gilt ein positiver PCR Befund als diagnostisch (Wong 2015). Zusätzlich kann der intrathekale Treponema pallidum Antikörper-Index (ITpA) bestimmt werden (siehe Kapitel 6.3). Allerdings liegen zur diagnostischen Aussagekraft des ITpA beim Neugeborenen bzw. Frühgeborenen keine ausreichenden Daten vor.

Bei auffälligen Liquorbefunden empfehlen die CDC eine erneute Untersuchung nach 6 Monaten, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren (CDC 2015).

#### 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 Vorliegen mindestens eines der folgenden Laborbefunde soll die Diagnose einer Syphilis connata gestellt und eine Behandlung eingeleitet werden:**

- Positiver Erregernachweis
- Positiver IgM Test im Blut des Neugeborenen
- Ein im Vergleich zum mütterlichen Serum 4-fach höherer (zwei Titerstufen höherer) Lipoid-Antikörpertiter (VDRL/RPR) beim Neugeborenen
- Auffällige Liquorbefunde (Siehe Hintergrundtext)

Starker Konsens: (12/12)

**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 gestellt werden**

Starker Konsens: (12/12)

Therapie der konnatalen Syphilis siehe Kapitel 10.7

## 9. Syphilis bei HIV-Infektion

A. Potthoff, N. Brockmeyer

### 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, Spornraft-Ragaller 2014). Es gibt allerdings mehr atypische und schwere Verläufe bei HIV-Koinfektion. Bei oralen und analen Ulzera, sowie bei einer Pharyngitis muss an Syphilis gedacht werden. Der Primäraffekt besteht häufig aus mehreren Ulzera (Abklatschphänomen) (Rompalo 2001). Ebenfalls treten häufiger Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen auf. Weitere Symptome sind generalisierte Lymphknotenschwellung und Splenomegalie. Im Serum finden sich gehäuft Transaminasenerhöhungen (Jung 2012). In zwei Fällen traten diese in Kombination mit einem akuten Nierenversagen (membranöse syphilitische Nephropathie) auf (Sciaudone et al.2019). Eine gleichzeitig vorliegende Hepatitis C sollte ausgeschlossen werden (Krznaric 2012, Burchell 2013).

Bei okulären Symptomen, insbesondere bei Panuveitis, muss eine Syphilis ausgeschlossen werden (Hamze 2019).

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/  $\mu\text{l}$  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). Prädiktoren für eine Neurosyphilis im Frühstadium sind Kopfschmerzen, Sehstörungen,  $\text{CD4} < 500/\mu\text{l}$  und  $\text{HIV-1 RNA} \geq 50$  Kopien/ml (Dumaresq 2013).

Bei den Hautveränderungen sieht man gehäuft Ulzerationen und Nekrosen, verbunden mit hohem Fieber und Abgeschlagenheit im Sinne einer Syphilis maligna (Körber 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.

HIV-positive Patienten, die aufgrund einer Syphilis behandelt wurden, leiden im Verlauf häufiger an neurokognitiven Defiziten. Ob es einen kausalen Zusammenhang gibt, ist bisher unklar (Vera 2012, Marra 2013).

Im Rahmen einer Syphilisinfektion kann die CD4 Zellzahl absinken und auch unter antiretroviraler Therapie die Viruslast ansteigen (Jarzebowski 2012).

## 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. Gehäuft wurde nach einer Syphilis auch eine Hepatitis C Serokonversion beschrieben (Burchell 2013), so dass insbesondere bei erhöhten Transaminasen hierauf untersucht werden sollte.

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/ $\mu$ 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 Prozonophänomen zu einer Störung des Antigen-Antikörper-Gitternetzwerkes und somit zu falsch 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, Knaute 2012).

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 insbesondere bei fortgeschrittener Immundefizienz (CD4-Zellzahl <200 Zellen/ $\mu$ l) gehäuft atypische und schwere Syphilisverläufe mit rascher Progredienz und häufiger ZNS-Beteiligung. Die Therapie erfolgt wie bei Nicht-HIV-Infizierten (Cousins 2012, Muldon 2012) und erfordert besondere Sorgfalt sowie regelmäßige Kontrollen (alle 3 Monate, Cresswell 2015). Der Ausschluss weiterer sexuell übertragbarer Erkrankungen durch sorgfältige körperliche Untersuchung und Serologien für Hepatitis B und Hepatitis C, Abstrichdiagnostik für Chlamydien und Gonokokken etc. soll angeboten werden.

**Cave: vermehrt Neurosyphilis und insbesondere okuläre Beteiligung bei HIV**

**Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Syphilis soll die Diagnostik bei Menschen mit HIV-Infektion äquivalent zu Menschen ohne HIV-Infektion durchgeführt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

**Bei HIV-positiven Patienten mit Syphilis 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.**

Starker Konsens: (12/12)

**Besteht bei einer Syphilis eine schwere HIV-bedingte Immundefizienz (<200 CD4Zellen/ $\mu$ l), sollte eine Lumbalpunktion auch ohne Vorliegen neurologischer Symptome durchgeführt werden\*.**

Starker Konsens: (12/12)

[\* Zu dieser Empfehlung, die in der Konsensuskonferenz von 12 der anwesenden 12 Konferenzteilnehmer (Autoren und Beauftragte der Fachgesellschaften) zustimmend konsentiert wurde (nachdem vorausgehend für "soll" und "kann" kein ausreichender Konsens gefunden wurde) gibt es ein Minderheitenvotum der DAIG, die die Empfehlung ablehnt und stattdessen vorschlägt folgende weitere Faktoren bei der Indikation für die Durchführung einer Liquorpunktion bei asymptomatischen HIV-Infizierten zu berücksichtigen:

- Nachweisbare HIV-Viruslast (HIV-RNA  $\geq$  50 Kopien/ml)
- VDRL > 1:64 i. S.

Bei asymptomatischen HIV-Infizierten, die einen VDRL von < 1:128 und schon länger als ein Jahr eine HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze haben und die bisher noch nicht mehr als 200 CD4 Zellen/ $\mu$ l erreichen konnten, kann auf eine Liquorpunktion verzichtet werden. (Davis AP et al. 2018; Pastuszczak M et al. 2018; Wang Z et al. 2018)]

Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion s. Kapitel 10.8

## 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

- kleine Fallzahlen (und eine dadurch fehlende Stratifizierung nach Kriterien wie Syphilisstadium, antiretroviraler Therapie, CD4-Zellzahl und HI-Viruslast – bei ca. 50% der Patienten besteht eine Syphilis und HIV-Komorbidität!)
- hohe Raten von Patienten, die im Follow-up (besonders im Langzeit-Follow-up) verlorengehen und
- das Fehlen allgemein anerkannter Parameter für den Therapieerfolg (Farhi et al. 2010).

Die Therapieempfehlungen der ursprünglichen Leitlinie wurden 2005 zunächst auf Expertenebene erarbeitet, 2008 und 2015 unter Einbeziehung aller klinischen Studien und internationalen Leitlinien aktualisiert. Seit 2008 sind nur wenige 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 2016 (Workowski et al. 2016, Ghanem 2016), die europäischen IUSTI Leitlinien 2014 (Janier et al. 2014), die britischen BASSH Leitlinien 2015 (Kingston et al. 2015) und die der WHO 2016 (World Health Org. 2016) aktualisiert.

## 10.1 Grundlagen

*Treponema pallidum* ist auch nach 75 Jahren Behandlung mit Penicillin sensibel gegenüber diesem Antibiotikum. Nur bei Penicillinallergie ist ein Ausweichen auf andere Antibiotika (Cephalosporine, Makrolide, Tetrazykline) 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 mehren 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, Stamm 2012). 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* bisher 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  $> 0,018\mu\text{g/ml}$  entspricht 0,03 IE/ml. Das Zeitintervall für die wiederholte Gabe von Benzathin Benzylpenicillin bei der Spätsyphilis beträgt maximal 14 Tage. Wurde die Behandlung länger pausiert, muss sie komplett wiederholt werden. 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-assoziiertes Syphilis zwischen 1980 und 2008 stellten Blank et al.(2011) fest, dass bei der Standardtherapie der Frühsyphilis (2,4 Mill. Einheiten Benzathin Benzylpenicillin intramuskulär) mit einer Versagensquote (oder ausbleibendem Lipoid-Antikörper-Titerabfall) von 6,9 bis 22,4% gerechnet werden muss. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Unterscheidung zwischen Therapieversagen, früher Reinfektion oder Lipoid-Antikörper-Persistenz (bei ansonsten klinischem Ansprechen) schwierig ist/sein kann. 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  $\frac{1}{4}$  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 (s.a. Kapitel 10.8).

## 10.2 Therapie der Frühsyphilis

Bei der Frühsyphilis handelt es sich entweder um eine Primärsyphilis, Sekundärsyphilis oder eine latente Syphilis bis 1 Jahr nach der Infektion. Werden neurologische/psychiatrische Auffälligkeiten festgestellt, oder haben HIV-Infizierte mit einer Syphilis weniger als 200 CD4Zellen/ $\mu\text{l}$  ist immer eine Liquoruntersuchung zum Ausschluss einer Neurosyphilis anzustreben. Wird diese vom Patienten abgelehnt, ist wie bei Neurosyphilis hochdosierte mit Penicillin 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. Eine systematische Analyse mit Netzwerkmetaanalyse von 3 randomisierten kontrollierten Studien und 7 vergleichenden Beobachtungsstudien, in denen die Effektivität von Penicillin, Doxycyclin/Tetrazyklin und Ceftriaxon bei der Frühsyphilis verglichen wurde, zeigte die folgenden Ergebnisse: Bezüglich des serologischen Ansprechens (definiert als mindestens 4-facher Abfall des Lipoid-AK-Titers) zeigten sich keine statistisch oder klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Penicillin, Ceftriaxon und Tetrazyklin/Doxycyclin. Unter Behandlung mit Doxycyclin zeigten sich jedoch häufigere Therapieversagen (definiert als klinischer Progress oder mindestens 4-facher Anstieg des Lipoid-AK-Titers) als unter Penicillin oder Ceftriaxon (Liu 2017).

**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.**

Starker Konsens: (12/12)

**Bei Penicillinallergie soll oral mit Doxycyclin\* 2x100mg/Tag über 14 Tage behandelt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

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

Starker Konsens: (12/12)

\* Kontraindikationen bei Kindern <8 Jahren und Schwangeren beachten

Cave: Bei erregerreicher Sekundärsyphilis besteht die 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 (Differenzialdiagnose: 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). Tsai et al.(2014a) fanden unter der Therapie der Frühsyphilis mit Azithromycin deutlich weniger Herxheimer Reaktionen als unter einer Standardtherapie mit Benzathin-Benzylpenicillin (14,1% vs. 56,3%, p<0.001). Es mehren sich jedoch Berichte über eine Resistenzentwicklung der Makrolidantibiotika gegen *Treponema pallidum* (Chen et al. 2013, Katz et al. 2008, s. Kapitel 10.1 Grundlagen der Therapie), so dass eine generelle Therapieempfehlung für Azithromycin nicht gegeben werden kann.

**Ab dem Sekundärstadium kann zur Vermeidung der Jarisch-Herxheimer-Reaktion einmalig 30-60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe**

**1mg/Prednisolonäquivalent/kg KG p.o. oder i.v. gegeben werden.**

Konsens: (11/12)

### 10.3 Therapie der Spätsyphilis

Bei der Spätsyphilis handelt es sich um alle Krankheitsstadien, die später als 1 Jahr post infectionem diagnostiziert werden (späte Sekundärsyphilis, 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 ausgeschlossen werden. Asymptomatische Aneurysmen können mittels Sonographie (abdominell, Echokardiographie und bei fraglichen Befunden auch transösophageal, Bansal 1995), Computer-Tomographie (neue bewegungsfreie Aufnahmetechniken: Nagpal 2020) und evtl. auch mittels MRT 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 zur Behandlung mit Benzathin-Benzylpenicillin kann intravenös mit Ceftriaxon 2g/Tag als Kurzinfusion (30 min) über 14 Tage behandelt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

\* Kontraindikationen bei Kindern <8Jahren und Schwangeren beachten

### 10.4 Therapie der Neurosyphilis

K. Hahn, M. Klein und M. Maschke

Zur Behandlung der Neurosyphilis sind treponemozide Antibiotikaspiegel im Liquorraum erforderlich. Die Therapieempfehlungen entsprechen der Leitlinie Neurosyphilis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2020 (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 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). Bei Doxycyclin gibt es jedoch Daten, dass eine ausreichende treponemozide Konzentration bei einer Dosis von 2x200 mg im Liquor erreicht wird (Yim et al. 1982). Zudem gibt es mehr Fallberichte mit einem günstigen Verlauf einer Neurosyphilis unter Doxycyclin (Kang-Birken et al. 2010). In Studien bei Patienten mit primärer, sekundärer und früher latenter Syphilis zeigt Doxycyclin eine gute Wirkung, die der Benzathin-Penicillin Wirkung vergleichbar ist (Ghanem et al. 2006; Tsai et al. 2014b; Saldo-Rasmussen et al. 2016; Antonio et al. 2019). Insofern stellt Doxycyclin eine Alternative für die Patienten dar, die entweder eine Penicillinallergie aufweisen oder eine parenterale Behandlung ablehnen.

**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 (über 14 Tage) gegeben werden.**

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

Starker Konsens: (12/12)

**Kann bei Verdacht auf Neurosyphilis keine Lumbalpunktion durchgeführt werden, soll wie bei einer Neurosyphilis behandelt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

\*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/RPR). 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. Der TP-AI kann noch Jahre nach der Infektion und Behandlung erhöht persistieren. 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.

**Zur Kontrolle des Therapieerfolges einer Neurosyphilis sollte etwa 6 Monate nach Therapie eine Kontroll-Liquorpunktion durchgeführt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

## 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, Neugeborenen Alter, Neurosyphilis etc.) Alternativen wie Doxycyclin oder Ceftriaxon eingesetzt werden.

Beim Einsatz von Cephalosporinen, insbesondere Ceftriaxon, muss in vermutlich sehr seltenen Fällen (Romano et al. 2004) 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). Anleitungen zur Abklärung einer Penicillin-Allergie (und anderer Betalaktam-Antibiotika-Allergien) finden sich in einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI, Wurpts et al. 2019).

## 10.6 Therapie in der Schwangerschaft

K.U. Petry († 21.4.2020)

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 Übersicht sind auch in der Schwangerschaft bisher keine Fälle einer gut dokumentierten Penicillin-Resistenz bei Syphilis bekannt geworden (Stamm 2010).

Therapie bei Penicillinallergie: Liegt bei an Syphilis erkrankten Schwangeren eine Penicillinallergie vor, ist dies entweder die klassische Indikation für eine spezifische Immuntherapie gegenüber Penicillin (Penicillin-Desensibilisierung), Protokolle zur intravenösen und oralen Desensibilisierung erscheinen dabei gleichwertig (Pham MN et al. 2017) oder den – allerdings wegen der theoretischen Möglichkeit einer Kreuzallergie noch immer nicht vollständig ausdiskutierten – Einsatz von Ceftriaxon. Das Risiko einer Kreuzallergie erscheint sehr gering: bei keinem von 101 getesteten Soforttypallergikern auf Penicillin wurde eine Kreuzreaktivität auf Ceftriaxon nachgewiesen (Romano A. 2004). Insofern erscheint die Gabe von Ceftriaxon in der Schwangerschaft bei dieser dringenden Indikation nach negativem Prick- und Intrakutantest unter fraktionierter Aufdosierung (z.B. 1/10, 1/2, 1/1) unter ärztlicher Überwachung und Notfallbereitschaft vertretbar.

Gute Alternativen zur Penicillin-Behandlung stehen bei der für Mutter und Kind bedrohlichen Syphilis in der Schwangerschaft nicht zu Verfügung: Erythromycin-Estolat ist hepatotoxisch und kann zu einer Gestose führen, Erythromycin-Ethylsuccinat, E.-Stearat und E.-Glucuheptonat 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 (Schrag 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

Starker Konsens: (12/12)

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. Addendum 1 (modifiziert 2021, s. Kommentar Seite 1): Die Möglichkeit einer Toleranzinduktion mit Penicillin bei einer Schwangeren mit Syphilis kann erwogen werden, wenn Penicillin trotz nachgewiesener oder hochwahrscheinlicher Soforttypallergie als dringend notwendig erachtet wird und eine Alternative, wie z. B. Ceftriaxon, nicht zur Verfügung steht oder als nicht zufriedenstellend wirksam eingeschätzt wird. Der Nutzen von Penicillin und das individuelle Risiko einer anaphylaktischen Reaktion während einer Toleranzinduktion sollen kritisch abgewogen werden.“

Starker Konsens: (16/17) Ergänzung 2021

Tetrazykline sollen in der Schwangerschaft nicht zur Therapie der Syphilis verabreicht werden. Sie sind insbesondere ab der 16. SSW streng kontraindiziert.

Starker Konsens: (12/12)

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

Starker Konsens: (12/12)

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. Das Risiko einer Kreuzallergie soll berücksichtigt werden.

Starker Konsens: (12/12)

## 10.7 Therapie der konnatalen Syphilis

C. Feiterna-Sperling und M. Enders

Neugeborene mit konnataler Syphilis erhalten 100.000-150.000 IE/kg KG/d Benzylpenicillin (Penicillin G) intravenös (1.-7. Lebenstag: 100.000 IE/kg KG/d verteilt auf 2 Gaben; 8.-28. Lebenstag: 150.000 IE/kg KG/d verteilt auf 3 Gaben. Ab der 5. Lebenswoche beträgt die Tagesdosis 200.000-300.000 IE/kg KG/d verteilt auf 4-6 Gaben. Die Therapiedauer beträgt 10-14 Tage (bei HIV-Patienten evtl. länger). Bei Unterbrechung der Therapie für > 24 Stunden sollte erneut für 10-14 Tage behandelt werden (Kollmann 2011, Janier M et al. 2014, CDC 2015). Eine Dosis von 100.000 IE/kg/d Penicillin G verteilt auf 2 Gaben ist aufgrund pharmakokinetischer Daten auch bei Frühgeborenen von <32 Schwangerschaftswochen zu empfehlen (Metsvaht 2007). In einer Studie bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht unter 1200 g erreichte eine niedrigere Dosis von 50.000 IE/kg KG/d verteilt auf 2 Gaben suffiziente Spiegel bei gutem Sicherheitsprofil (Muller 2007). Nationale und internationale Empfehlungen zur Therapie der konnatalen Syphilis weichen bezüglich der Dosierung von Penicillin G sowie der Therapiedauer zum Teil etwas voneinander ab, die Leitliniengruppe schließt sich den Empfehlungen der WHO und CDC (CDC 2015) an.

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. Unter effektiver Therapie sind bei Kindern mit konnataler Syphilis Lipoid-Antikörper nach 6 (-12) Monaten nicht mehr nachweisbar. Persistenz oder Wiederanstieg der Lipoid-Antikörper sprechen für Therapieversagen. 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).

**Neugeborene mit konnataler Syphilis sollen mit 100.000-150.000 IE/kg KG/d Penicillin G  
1.-7. Lebenstag: 100.000 IE/kg KG/d verteilt auf 2 Gaben;**

**8.-28. Lebenstag: 150.000 IE/kg KG/d verteilt auf 3 Gaben intravenös über 10 Tage behandelt werden.**

Starker Konsens: (12/12)

## 10.8 Therapie bei HIV-Infektion

N. Brockmeyer, A. Potthoff

HIV-Patienten, werden nach dem Standardtherapiekonzept stadiengerecht mit Penicillin behandelt (s. Kapitel 10.2 bis 10.4 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  $<200/\mu\text{l}$  normalisierte sich der VDRL-Titer 3,7-mal seltener als bei CD 4+ T-Zellen  $> 200/\mu\text{l}$  (Marra et al. 2000). Auch Koppermann et al. (2004) fanden gehäuft Liquorveränderungen bei Syphilispatienten, die zusätzlich mit HIV infiziert waren. Sie sahen unter adäquater 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 Cardioliipinantikörper (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, Lawrence 2015).

**Die Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion soll stadiengerecht wie bei HIV-negativen Patienten durchgeführt werden (s. Kapitel 10.2 Frühsyphilis, Kapitel 10.3 Spätsyphilis, Kapitel 10.4 Neurosyphilis).**

Starker Konsens: (12/12)

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.

## **11. Partner-Benachrichtigung, Partner-Behandlung und Prophylaxen**

K. Jansen, R. N. Werner, (2014 W. Krause)

### **11.1 Partner-Benachrichtigung**

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 Tage nach der Applikation) keine Kontagiosität mehr besteht.

Die Benachrichtigung und Behandlung von Sexualpartnern ist wichtig, um Infektionsketten möglichst schnell zu unterbrechen, Re-Infektionen und weitere Übertragungen zu verhindern und damit die kollektive wie individuelle Krankheitslast zu senken (Ferreira et al., 2013). Generell werden durch die Partner-Benachrichtigung bei Diagnose einer STI abhängig von der Patienten-Population Personen mit erhöhtem Risiko für eine STI adressiert und damit die Effektivität des Test- und Behandlungsangebots gesteigert (Hogben et al., 2016; van den Broek et al., 2016; Althaus et al., 2012; Althaus et al., 2014).

In der Regel erfolgt die Benachrichtigung von Sexualpartnern als direkte Ansprache durch die Indexperson selbst. Dies setzt ein Aufklärungsgespräch voraus, in dem der Indexperson die Notwendigkeit der Partnerbenachrichtigung behutsam, empathisch und ggf. vermittelnd verdeutlicht wird. Die direkte Ansprache von Sexualpartnern oder die Namensnennung zur Ansprache durch professionelle Kräfte von Gesundheitsdiensten kann eine Barriere zur effektiven Partner-Benachrichtigung darstellen, insbesondere bei Gelegenheitspartnern, für die unter Umständen keine persönlichen Kontaktangaben zur Verfügung stehen (Magaziner et al., 2018; Tan et al., 2016).

Daher sollte gemeinsam mit der Indexperson eine Strategie entwickelt werden, mit der möglichst alle im Kontext der Infektion relevanten Sexualpartner einer Diagnostik und ggf. Therapie zugeführt werden können. Um Sexualpartner von Patienten mit einer sexuell übertragbaren Infektion effektiv und wenn gewünscht anonym erreichen zu können, wurden in den letzten Jahren als wichtige Ergänzung zur direkten persönlichen Ansprache verschiedene, zumeist elektronische Lösungen etabliert, für deren Nutzung eine hohe Akzeptanz belegt wurde (Clark et al., 2018; Götz et al., 2014; John et al., 2019; Kachur et al., 2018; Kerani et al., 2013; Pellowski et al., 2016; Rooijnen et al., 2017; Ventuneac et al., 2018; Willets et al., 2017). Sie sollen Syphilis-Patienten, die keine direkte Kommunikation mit Sexualpartnern wünschen und/oder anonym bleiben möchten, die Möglichkeit geben, Sexualpartner über ein mögliches Infektionsereignis zu informieren und oftmals auch direkt Hinweise zu Test- und Behandlungseinrichtungen zu geben.

Insbesondere der Einsatz von Lösungen zur Partner-Benachrichtigung auf Basis geosozialer Dating-Apps, die von MSM genutzt werden, erscheint aus Public Health-Perspektive auch deshalb vielversprechend, da MSM, die geosoziale Dating-Apps als Plattform zur Partnersuche nutzen, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine STI haben (Wang et al., 2018). Durch die Nutzung solcher Plattformen kann also eine Population mit einer höheren STI-Prävalenz erreicht werden und damit wahrscheinlich eine höhere Positivenrate bei Syphilis-Tests bei den über diese Plattformen angesprochenen Sexualpartnern. Studiendaten zur Effektivität und Sicherheit von digitalen und/oder geosozialen Möglichkeiten zur Partner-Benachrichtigung liegen aktuell noch nicht in ausreichendem Maß vor.

In Deutschland gibt es keine gesetzliche Grundlage, gegen den Willen des Patienten weitere Personen über dessen Syphilis-Infektion und eine evtl. Notwendigkeit einer Testung in

Kenntnis zu setzen. Neben der persönlichen Ansprache von Sexualpartnern durch Patienten, Berater oder Ärzte (nach Einwilligung durch die Patientinnen und Patienten) wurden auch in Deutschland in den letzten Jahren erste Internet-basierte Möglichkeiten zur anonymen Partner-Benachrichtigung geschaffen (Potthoff et al, 2018).

Eine aktuelle Untersuchung ergab auch für Deutschland eine hohe Akzeptanz gegenüber digitalen Angeboten zur Partner-Benachrichtigung (Enders et al. 2019).

Bei der Partner-Information ist zu bedenken, dass die benachrichtigten Partner darauf aggressiv oder auch mit dem Abbruch einer Beziehung reagieren können (Diaz-Olavarrieta et al. 2007; Kissinger et al. 2003; John, 2018). Diese Problematik sollte in der Beratung mit adressiert werden.

Leidet ein Patient an einer primären Syphilis, so gelten alle Sexualpartner der letzten 3 Monate als potenzielle 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 nochmals nach 3 Monaten überprüft werden. Ist eine serologische Nachkontrolle der potenziell infizierten Sexualpartner nicht gewährleistet, wird eine vorsorgliche Therapie aus epidemiologischer Indikation empfohlen.

Durch die Nutzung solcher Plattformen kann also eine Population mit einer höheren STI-Prävalenz erreicht werden und damit wahrscheinlich eine höhere Positivenrate in der auf diesem Weg erreichten Gruppe von benachrichtigten Sexualpartnern. Studiendaten zur Effektivität und Sicherheit von digitalen und/oder geosozialen Möglichkeiten zur Partner-Benachrichtigung liegen aktuell noch nicht in ausreichendem Maß vor.

**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.**

Starker Konsens: (12/12)

## 11.2 Postexpositionsprophylaxe nach relevantem Erregerkontakt

Die Frage, ob asymptomatische Sexualpartner von Patienten mit nachgewiesener Frühsyphilis allein auf Grundlage des stattgehabten Kontakts mit potenziell erregerhaltigen Sekreten behandelt werden sollten, oder ob eine Behandlung nur nach Serokonversion oder einsetzender Klinik einer Syphilis erfolgen sollte, wurde innerhalb der Leitliniengruppe kontrovers diskutiert. Kontrollierte klinische oder epidemiologische Studien zu dieser Frage liegen nicht vor. In der Leitlinie der CDC von 2015 zum Management der Syphilis (CDC 2015) wird eine vorsorgliche Therapie aller Sexualpartner eines Patienten mit nachgewiesener Frühsyphilis, auch ohne Nachweis einer Serokonversion bei den Sexualpartnern, empfohlen, wenn der Sexualkontakt innerhalb von 90 Tagen vor Diagnosestellung beim Indexpatienten stattgefunden hat. Diese Empfehlung folgt der Rationale, Infektionsketten möglichst frühzeitig und effektiv zu unterbrechen. Dem gegenüber stehen mögliche unerwünschte Wirkungen der (möglicherweise nicht erforderlichen) Behandlung des Sexualpartners auf individueller Ebene. Die Entscheidung, ob Sexualpartner von Patienten mit Frühsyphilis auch ohne Nachweis der Infektion prophylaktisch zu behandeln sind, bleibt nach Einschätzung der Leitliniengruppe individuell mit den betroffenen Personen zu diskutieren und hängt von der Einschätzung verschiedener Faktoren ab (z.B. Verlässlichkeit des Follow-ups und Sexualverhalten der betreffenden Person). Lag ein relevanter Erregerkontakt vor, sollte eine Postexpositionsprophylaxe analog der Behandlung einer Frühsyphilis angeboten werden (i.d.R. Benzathin-Penicillin G 1x2.4 Mio Einheiten i.m.) und entsprechende serologische Nachsorgeuntersuchungen erfolgen. Wird die Postexpositionsprophylaxe nicht durchgeführt, sind serologische Verlaufskontrollen vier Wochen und drei Monate nach dem fraglichen Infektionsereignis bei der betroffenen Person erforderlich.

Bei relevantem Erregerkontakt sollte eine Postexpositionsprophylaxe analog der Behandlung einer Frühsyphilis angeboten werden.

Konsens: (11/12)

## 11.3 Prophylaxe von Syphilisinfektionen und anderen STIs

R. N. Werner, K. Jansen

### 11.3.1 Syphilis-Prophylaxe mit Doxycyclin vor und nach sexuellen Risikokontakten („Doxy-PrEP“)

Unter dem Eindruck steigender Syphilis-Inzidenzen in Deutschland und weltweit stellt sich die Frage, ob eine antibiotische Chemoprophylaxe der Syphilis für Personen mit hohem Risiko für eine Infektion ein nützliches Instrument zur Reduktion der Syphilisinzidenz sein könnte (Grant 2019).

Zur Effektivität einer Prophylaxe von Syphilis-Infektionen für Personen mit hohem Risiko für eine Infektion mittels präventiver Einnahme von Doxycyclin (unabhängig von Sexualkontakten mit Personen mit tatsächlich nachgewiesener Syphilisinfektion) liegen Daten

aus zwei randomisierten kontrollierten Open-label Studien vor: In einer kleinen Studie (N=30) wurden HIV-positive MSM mit mindestens zwei Syphilisinfektionen in der Anamnese entweder einer Interventionsgruppe, die 100mg Doxycyclin p.o. täglich erhielt oder einer Kontrollgruppe, die neben der Standardbehandlung finanzielle Anreize zur Vermeidung von STIs erhielt, randomisiert zugeteilt (Bolan 2015). In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie, die in eine HIV-PrEP-Kohortenstudie eingebettet war (Teilnehmer waren 232 MSM und Transfrauen, die im Rahmen der Kohortenstudie HIV-PrEP einnahmen), nahmen die Teilnehmer in der Interventionsgruppe innerhalb eines Zeitraums von 24 bis 72 Stunden nach kondomlosen Sexkontakten einmalig 200mg Doxycyclin p.o. ein (maximal 3x/Woche) (Molina 2018). Hinsichtlich Syphilisinfektionen zeigte sich in der kleinen Studie mit 30 Teilnehmern eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Inzidenz (OR = 0,24, 95%-CI 0,04 - 1,33) (Bolan 2015), während die größere Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Syphilisinzidenz erbrachte (HR = 0,27, 95%-CI 0,07-0,98) (Molina 2018). Weitere Studien zu dieser Thematik werden aktuell durchgeführt (z.B.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709459>,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864550>,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03980223>),

Ergebnisse aus diesen Studien liegen aktuell noch nicht vor.

Wenngleich die Ergebnisse der ersten Studien die Effektivität der Doxycyclin-Prophylaxe bezüglich einer Syphilis-Infektion auf individueller Ebene nahelegen und es sich bei Doxycyclin um ein erprobtes und relativ gut verträgliches Antibiotikum handelt, bleiben aus der Public Health-Perspektive erhebliche Zweifel daran bestehen, ob der Nutzen einer präventiven Einnahme von Doxycyclin unabhängig von Sexualkontakten mit Personen mit nachgewiesener Syphilisinfektion die möglichen Schäden einer solchen Strategie überwiegt. V.a. die Sorge vor zunehmenden Tetracyclin-Resistenzen anderer bakterieller STIs, insbesondere Chlamydia trachomatis und Mycoplasma genitalium, aber auch bakterieller Pathogene aus dem nicht-STI-Spektrum, bietet Anlass, eine solche Strategie nicht zu empfehlen (Public Health England 2017). Nicht zuletzt müssen auch die bekannten unerwünschten Wirkungen von Doxycyclin auf individueller Ebene (z.B. gastrointestinale UAW, Phototoxizität, allergische Reaktionen, hämatologische UAW) und mögliche negative Auswirkungen auf das Mikrobiom bei häufiger Einnahme einem möglichen Nutzen gegenübergestellt werden.

Aufgrund der bislang unvollständigen Datenlage, insbesondere hinsichtlich der Auswirkungen auf die Suszeptibilität bakterieller Mikroorganismen sowohl aus dem STI- als auch aus dem nicht-STI-Spektrum, wird der Einsatz einer Doxycyclin-Prophylaxe vor oder nach sexuellen Risikokontakten zur Prävention von Syphilisinfektionen in Risikopopulationen von der Leitliniengruppe äußerst kritisch bewertet und eine Empfehlung kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausgesprochen werden. Die hier beschriebene Form der unspezifischen Syphilis-Prophylaxe bei Personen mit hohem Risiko für Syphilisinfektionen (unabhängig von Sexualkontakten mit Personen mit tatsächlich nachgewiesener Syphilisinfektion) ist jedoch abzugrenzen von der oben unter Kapitel 11.2 („Postexpositionsprophylaxe nach relevantem Erregerkontakt“) genannten Situation, die sich auf eine gerichtete Syphilis-Prophylaxe bei Sexualpartnern von Personen mit nachgewiesener Syphilisinfektion bezieht.

### 11.3.2 Maßnahmen zur Risikoreduktion und HIV-Prävention

Epidemiologische Risikofaktoren für den Erwerb einer sexuell übertragenen Syphilisinfektion unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den Faktoren, die auch für den Erwerb anderer STIs und insbesondere einer HIV-Infektion prädisponieren. Dies findet unter anderem Ausdruck in einem hohen Risiko für eine konsekutive HIV-Infektion bei Personen, bei denen eine Syphilis diagnostiziert wurde (Pathela 2015, Aziz 2018, Peterman 2014), und in einer hohen Prävalenz von HIV-Koinfektionen bei Patienten mit Syphilis (Jansen 2019, Jansen 2015). Insofern stellt die Diagnose einer Syphilis eine Chance dar, die betreffenden Patienten über Möglichkeiten zur Reduktion des Risikos für den Erwerb anderer STIs, für Syphilis-Reinfektionen und – bei HIV-negativen Patienten – für eine HIV-Infektion zu beraten. Inhalte der Beratung sollten dabei u.a. die folgenden Aspekte sein:

- Verwendung von Kondomen als wirksamer Schutz vor STIs und HIV
- Testung auf das Vorliegen einer HIV-Infektion und anderer STIs unter Berücksichtigung der entsprechenden diagnostischen Fenster
- Prüfung der Indikation zur Einleitung der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP)
- Ggf. Vermittlung von Kenntnissen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)
- Prüfung des Impfstatus impfpräventabler STIs, z.B. HPV, Hepatitis A und B
- Beratung zu Substanzgebrauch während sexueller Kontakte.

Eine ausführliche Darstellung von Inhalten der Beratung von Patienten nach Diagnose einer STI findet sich in der S2k-Leitlinie „Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie“ (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-006.html>). Eine ausführliche Darstellung von Indikationen zur Einleitung und des Managements der PrEP findet sich in der S2k-Leitlinie „Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe“ (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-008.html>).

Bei Vorliegen einer Syphilis soll eine Beratung zu Maßnahmen der Prävention weiterer STIs und insbesondere einer HIV-Infektion erfolgen. Die Indikation zur Einleitung der HIV-Präexpositionsprophylaxe soll geprüft und mit dem Patienten besprochen werden.

Starker Konsens: (12/12)

## 12 Gültigkeit

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 26.04.2025. Bei notwendiger Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kann diese in Abstimmung mit dem Leitlinienkoordinator vorher erfolgen.

### Moderation:

Priv. Doz. Dr.med Tobias Weberschock, MSc (Epi) mit Unterstützung durch Dr. med. Sebastian Osowski, (verh. 2021, neuer Familienname Sebastian Zielbauer) beide: :

Klinik f. Dermatologie, Venerologie und Allergologie und Evidenzbasierte Medizin, Institut für Allgemeinmedizin Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt/M. [Tobias.Weberschock@ebmfrankfurt.de](mailto:Tobias.Weberschock@ebmfrankfurt.de)

### 13 Autoren und Beauftragte der Fachgesellschaften

#### Koordinator und korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer; Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Deutsche Klinik für Diagnostik, Aukamm-Allee 33, 65 191 Wiesbaden, [helmutschoefer.ni@gmail.com](mailto:helmutschoefer.ni@gmail.com)

---

Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer, WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital, Bleichstraße 15, 44787 Bochum, [n.brockmeyer@klinikum-bochum.de](mailto:n.brockmeyer@klinikum-bochum.de)

PD Dr. med Martin Enders, Labor Prof. Gisela Enders & Kollegen MVZ, Rosenbergstrasse 85; 70193 Stuttgart, [menders@labor-enders.de](mailto:menders@labor-enders.de)

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Leiter der HIV/STD-Ambulanz, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45122 Essen, [stefan.esser@uk-essen.de](mailto:stefan.esser@uk-essen.de)

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin [Cornelia.Feiterna-Sperling@charite.de](mailto:Cornelia.Feiterna-Sperling@charite.de)

Prof. Dr.med.Hans-Jochen Hagedorn, MVZ Labor Krone, Siemensstr.40, 32105 Bad Salzuflen, [info@laborkrone.de](mailto:info@laborkrone.de), [hagedorn@laborkrone.de](mailto:hagedorn@laborkrone.de)

Dr. phil. Klaus Jansen, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, FG34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Seestraße 10, 13353 Berlin, [JansenK@rki.de](mailto:JansenK@rki.de)

Dr.med. Giuseppe Magistro, Urologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 17, München 81377, [Giuseppe.Magistro@med.uni-muenchen.de](mailto:Giuseppe.Magistro@med.uni-muenchen.de)

Dr. med. Christoph Mayr, Facharzt für Innere Medizin/ Infektiologie, Hausärztliche Betreuung, Zentrum für Infektiologie Berlin, Prenzlauer Berg (ZIBP), MVZ Finnländische Straße 14, 10439 Berlin14, [mayr@zibp.de](mailto:mayr@zibp.de)

Dr. med. Dr. rer. nat. Dieter Münstermann, MVZ Labor Krone, Siemensstr. 40, 32105 Bad Salzuflen, [info@laborkrone.de](mailto:info@laborkrone.de), [muenstermann@laborkrone.de](mailto:muenstermann@laborkrone.de)

Priv.Do. Dr. med. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1 (Geländeadresse Bonhoefferweg 3), 10117 Berlin Berlin, E-Mail: [katrin.hahn@charite.de](mailto:katrin.hahn@charite.de)

Dr. phil. Klaus Jansen, Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet für HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Seestraße 10, 13353 Berlin, [JansenK@rki.de](mailto:JansenK@rki.de)

Prof. Dr. med. Matthias Klein, Abteilung: Neurologische Klinik Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München; [[Matthias.Klein@med.uni-muenchen.de](mailto:Matthias.Klein@med.uni-muenchen.de)]

Prof. Dr. med. Walter Krause, Hautklinik der Philipps-Universität, Deutschhausstraße 9, 35033 Marburg († 8.12.2019)

Prof. Dr. med. Matthias Maschke, Abteilung: Neurologie, Neurophysiologie und neurologische Frührehabilitation, MVZ der Barmherzigen Brüder Trier, Sektion Neurologie, Psychiatrie, Nordallee 1; 54292 Trier; [m.maschke@bk-trier.de](mailto:m.maschke@bk-trier.de)

Prof. Dr. med. Falk R. Ochsendorf, MME, Klinik für Dermatologie, Venerologie u. Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern- Kai 7, 60590 Frankfurt/M., [Falk.Ochsendorf@kgu.de](mailto:Falk.Ochsendorf@kgu.de)

Dr. med. Sebastian Osowski, Klinik f. Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA) und Evidenzbasierte Medizin, Institut für Allgemeinmedizin Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt/M. [sebastian.osowski@ebmfrankfurt.de](mailto:sebastian.osowski@ebmfrankfurt.de)

Prof. Dr. med K. Ulrich Petry, Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg, [k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de](mailto:k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de), (†21.4.2020)

Dr. med. Anja Potthoff, WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital, Bleichstraße 15, 44787 Bochum, [a.potthoff@klinikum-bochum.de](mailto:a.potthoff@klinikum-bochum.de)

Prof. Dr. med. Siegbert Rieg, Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg, [siegbert.rieg@uniklinik-freiburg.de](mailto:siegbert.rieg@uniklinik-freiburg.de)

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer; Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Deutsche Klinik für Diagnostik, Aukamm-Allee 33, 65 191 Wiesbaden, [helmutshoefer.ni@gmail.com](mailto:helmutshoefer.ni@gmail.com)

Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Sing, M.A. DTM&H, Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Veterinärstraße 2, 85764 Oberschleißheim, [andreas.sing@lgl.bayern.de](mailto:andreas.sing@lgl.bayern.de)

Dr. med. Markus Stücker, WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital, Bleichstraße 15, 44787 Bochum, [m.stuecker@klinikum-bochum.de](mailto:m.stuecker@klinikum-bochum.de).

Priv. Doz. Dr.med Tobias Weberschock, MSc (Epi) Klinik f. Dermatologie, Venerologie und Allergologie (KDVA) und Evidenzbasierte Medizin, Institut für Allgemeinmedizin Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt/M. [Tobias.Weberschock@ebmfrankfurt.de](mailto:Tobias.Weberschock@ebmfrankfurt.de)

Dr. med. Ricardo N. Werner, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of

Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin,  
[ricardo.werner@charite.de](mailto:ricardo.werner@charite.de)

## 14 Interessenkonflikte

Die Dokumentation und Offenlegung potenzieller 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/\\*\\*](http://www.awmf.org/leitlinien/**) verfügbar ist.

## 15 Literatur siehe Anhang

**Erstellungsdatum:** 05/2005

**Überarbeitung von:** 07/2014  
04/2020

**Nächste Überprüfung geplant:** 03/2025

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!**

## Anhang

**Literaturverzeichnis** (Stand 17.4.2020)

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. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET, Jr. (2001) Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol*; 12:433-41
3. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ et al. (1999) Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 93: 5-8
4. Ali L, Roos KL (2002) Antibacterial therapy of neurosyphilis, lack of impact of new therapies. *CNS Drugs* 16: 799-802
5. Althaus CL, Heijne JC, Herzog SA, Roellin A, Low N (2012). Individual and population level effects of partner notification for *Chlamydia trachomatis*. *PLoS One* 7(12):e51438
6. Althaus C, Turner K, Mercer C, Auguste P, Roberts T et al. (2014) Effectiveness and cost-effectiveness of traditional and new partner notification technologies for curable sexually transmitted infections: observational study, systematic reviews and mathematical modelling. *Health Technol Assess.* 18:1–100
7. Antonio MB, Cuba GT, Vasconcelos RP et al. (2019) Natural experiment of syphilis treatment with doxycycline or benzathine penicillin in HIV infected patients. *AIDS* 2019; 33:77-81.
8. AWMF DGN- Leitlinie Neurosyphilis 2013. Reg.-Nr. 030-101; [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030101.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030101.html)
9. 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
10. Aziz S, Sweat D (2018). Subsequent HIV Diagnosis Risk After Syphilis in a Southern Black Population. *Sex Transm Dis.* 2018 Oct;45(10):643-647. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000841
11. 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
12. Bai ZG, Wang B, Yang K et al. (2012) Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 13; 6:CD007270
13. Bansal RC, Chandrasekaran K, Ayala K, Smith DC (1995) Frequency and explanation of false negative diagnosis of aortic dissection by aortography and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 25:1393-401.
14. Beelar VP, Zimmerman HJ, Manchester B (1949) Prozone phenomenon in the serodiagnosis of syphilis; a clinical study. *Am J Med Sci* 217: 658-665
15. Behrhof 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 J Clin Pathol.* 2008; 61:390-395
16. Bermann SM (2004) Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bulletin of the World Health Organization* 82: 433-438
17. 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

18. Blank LJ, Fompalo AM, Erbeding 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
19. 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
20. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, et al. (2015). Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis.* 2015 Feb;42(2):98-103. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000216
21. Boot JM, Oranje AP, de Groot R, Tan G, Stolz E (1992). Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 3: 161-7
22. Bracero L, Wormser GP, Bottone EJ (1979) Serologic tests for syphilis: a guide to interpretation in various states of disease. *Mt Sinai J Med* 46: 289-292
23. Brandon WR, Boulos LM, Morse A (1993) Determining the prevalence of neurosyphilis in a cohort coinfecting with HIV. *Int J STD AIDS* 4:99-101
24. Bremer V, Marcus U et al. (2012). Syphilis on the rise again in Germany--results from surveillance data for 2011. *Euro Surveill* 17 (29).
25. Brinar VV, Habek M (2006) Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet* 368: 2258
26. Brischetto A, Gassiep I, Whiley D, Norton R (2018) Retrospective review of *Treponema pallidum* PCR and serology results: are both tests necessary? *J Clin Microbiol* 56e01782-17. <https://doi.org/10.1128/JCM01782-17>
27. 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
28. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH (1985) Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 253: 1296-1299
29. Bundesgesundheitsamt (1979) Richtlinien 1979 für die Serodiagnose der Syphilis. *Bundesgesundheitsbl* 22:398-400
30. Burchell AN, Manno M, Gardner S, Mazzulli T, Remis RS, Bayoumi A, et al. (2013) Recent syphilis predicts hepatitis C virus (HCV) seroconversion among HIV-positive men who have sex with men (MSM). *Sex Transm Infect* 13;89 A211
31. Burke JM, Schaberg DR (1985) Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology* 35: 1368-1371
32. Campos PE, Buffardi AL, Chiappe M, et al. (2006) Utility of the determine syphilis TP test in commercial sex venues in Peru. *Sex Transm Dis* 82, Suppl 5: v22-v25
33. Carey, J. 2003. Congenital syphilis in the 21st century. *Curr Womens Health Rep* 3:299-302
34. Čejková D, Zobaniková M, Chen L et al. (2012) Whole genome sequences of three *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* strains: Yaws and syphilis treponemes differ in less than 0.2% of the genome sequence. *PLoS Negl Trop Dis* 6(1). E1471 doi:10.1371/journal.pntd.0001471
35. Centers for Disease Control and Prevention (2004) Azithromycin treatment failures in syphilis infections- San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Weekly* 53: 197-198

36. Centers for Disease Control and Prevention (2007) Symptomatic early neurosyphilis among HIVpositive men who have sex with men - four cities, United States, January 2002 - June 2004. *MMWR Weekly* 56: 625-628
37. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(RR-03):1–137)
38. Centurion-Lara A, Molini B, Godornes C et al. (2006) Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 44: 3377-3380
39. Chakraborty R, Luck S, (2007) Managing congenital syphilis again? The more things change ... *Curr Op Infect Dis* 20:247-252
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. Clark JL, Segura ER, Oldenburg CE et al. Traditional and Web-Based Technologies to Improve Partner Notification Following Syphilis Diagnosis Among Men Who Have Sex With Men in Lima, Peru: Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2018
48. Clinical Effectiveness Group (2002). UK national guidelines for the management of late syphilis (<http://www.bashh.org/guidelines.asp>.)
49. 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
50. Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA (2004). Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol.* 52: 29–35
51. 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

52. Cresswell FV, Fisher M. (2015) Management of syphilis in HIV-positive individuals. *Sex Health*; 12:135–140
53. Curry SJ, Krist AH, Owens DK et al. (2018) Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320:911-7
54. 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
55. 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  
DAIG Leitlinie zur HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) AWMF 055-008;  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-008.html>
56. Davis AP, Stern J, Tantalo L1, Sahi S, Holte S, Dunaway S, Marra CM (2018) How well do neurologic symptoms identify individuals with neurosyphilis? *Clin Infect Dis*.66:363-367.
57. 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
58. DiCarlo RP, Martin DH (1997). The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 25:292-298
59. 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
60. Dorfman DH, Glaser JH (1990) Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 323: 1299-1302
61. 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
62. DSTIG (2018) S2k Leitlinie zu Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik, Therapie AWMF Reg. Nr. 059 - 006
63. Ducas J, Robson HG (1982) Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *JAMA* 246: 2583-2584
64. Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B e al. (2013) Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early Syphilis. *J Clin Microbiol*. 51:4060–66
65. Eckelhart H, Wimmer GM, Anzböck W, Kristoferitsch W (2002) Basilaristhrombose bei einem HIVpositiven Patienten mit meningovaskulärer Syphilis. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 3:23-25
66. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. (2018) Long-term *in vitro* culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio* 9:e01153-18  
<https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>
67. Eisendle K, Grabner T, Zelger B (2007) Focus Floating Microscopy “Gold Standard” for cutaneous Borreliosis? *Am J Clin Pathol* 127: 213-222
68. Enders M, Hagedorn H J (2002). Syphilis in der Schwangerschaft. *Z Geburtsh Neonatol* 206: 131-137

69. 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
70. Enders K, Schu M. Projektbericht zum Fachgespräch zur Partner\*innen-Benachrichtigung bei sexuell übertragbaren Infektionen, 8.11.2019, Berlin. Gesellschaft für Forschung und Beratung im Gesundheits- und Sozialbereich mbH – FOGS, Köln.
71. 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
72. Farhi D, Dupin N (2010) Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:539-545
73. Felgenhauer K und Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Krankheiten. Liquoranalytik und zytologie, Diagnose- und Prozessmarker. Thieme, Stuttgart 1999
74. Fenton, KA (2004) A multilevel approach to understanding the resurgence and evolution of infectious syphilis in Western Europe. *Euro Surveill* 12: 3-4
75. Ferreira A, Young T, Mathews C, Zunza M, Low N (2013). Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*.3(10):CD002843)
76. Flamm A, Parikh K, Xie Q et al. Histologic features of secondary syphilis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73:1025-30.
77. Fonseca E, Garcia-Silva J, del Pozo J, Yebra MT, Cuevas J, Contrer F (1999) Syphilis in an HIVpositive patient misdiagnosed as leprosy. *J Cutan Pathol* 1:51-54
78. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM et al. (1998) Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 281: 375-388
79. Gaydos C, Hardick J (2014) Point of care diagnostic tests for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 12: 657-672. doi:10.1586/14787210.2014.880651
80. 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 metaanalysis. *Sex Transm Infect* 89:251-256
81. Gayet-Ageron A, Combescure C, Lautenschlager S et al.(2015a) Comparison of diagnostic accuracy of PCR targeting the 47-kilodalton protein membrane gene of *Treponema pallidum* and PCR targeting the DNA polymerase I gene: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 53: 3522-29
82. Gayet-Ageron A, Laurent F, Schrenzel J et al. (2015b) Performance of the 47-kilodalton membrane protein versus DNA polymerase I genes for detection of *Treponema pallidum* by PCR in ulcers. *J Clin. Microbiol* 53: 976–980
83. Ghanem KG, Erbeding 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
84. Ghanem KG, Erbeding EJ, Cheng WW, Rompalo AM (2006) Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 42: e45-49.

85. Ghanem KG (2015). Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.*;61 Suppl 8:S818-36. doi: 10.1093/cid/civ714.
86. Götz HM, Van Rooijen MS, Vriens P et al. Initial evaluation of use of an online partner notification tool for STI, called 'suggest a test': a cross sectional pilot study. *Sex Trans Infect*, 2014, 90,195-200
87. 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
88. Golden M, O'Donnell M, Lukehart S, Swenson P, Hovey P, Godornes C, Romano S, Getman D (2019) *Treponema pallidum* nucleic acid amplification testing to augment syphilis screening among men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 57: e00572-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00572-19>
89. Goh BT, Smith GW, Samarasinghe L et al. (1984) Penicillin concentrations in serum and cerebro spinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis* 60: 371-373
90. Goldenberg R, Thompson C (2003) The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 189:861873
91. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet, N, Hawkes SJ (2013) Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 91(3): 217–226
92. 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
93. 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.
94. Grant JS, Stafylis C, Celum C, et al. (2019). Doxycycline prophylaxis for bacterial sexually transmitted infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 1. pii: ciz866. doi: 10.1093/cid/ciz866
95. Grillová L, Bawa T, Mikalová L et al. (2018) Molecular characterization of *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* in Switzerland and France with a new multilocus sequence typing scheme. *PLoS ONE* 13(7): e0200773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200773>
96. Grillová L, Jolley K, Šmajš D, Picardeau M (2019) A public database for the new MLST scheme for *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*: surveillance and epidemiology of the causative agent of syphilis. *PeerJ* 6 :e6182 DOI 10.7717/peerj.6182
97. 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
98. Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, Simonic E, Brajac I (2000) Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 12:240-243
99. Gust DA, Levine WC, St Louis ME, Braxton J, Berman SM (2002). Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics* 109: E79-9

- 100.Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, Wiegel U (1983) Prophylaxe und Diagnostik der Syphilis connata aus immunologischer Sicht. Dtsch Med Wschr 108:142-145
- 101.Hagedorn HJ (2012) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose. TH-Books Frankfurt/M
- 102.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
- 103.Hall CS, Klausner JD, Bolan GA (2004) Managing syphilis in the HIV-infected patient. Curr Infect Dis Rep 6:72-81
- 104.Hamze H, Ryan V, Cumming E, Lukac C, Wong J et al. (2019) HIV seropositivity and early syphilis stage associated with ocular syphilis diagnosis: A case-control study in British Columbia, Canada, 2010-2018. Clin Infect Dis Aug 17. pii: ciz794. doi: 10.1093/cid/ciz794. [Epub ahead of print]
- 105.Handrick W, Seemann U, Blatz R, Nietzsche U (2003) Lues connata. Eine retrospektive Analyse. Pädiat Prax 63:277-284
- 106.Handrick W, Enders M, Borte M (2010/2011). Konnatale Syphilis – es gibt sie noch! Pädiatr Prax 76: 445-450
- 107.Handrick W, Blatz R, Spencker F-B (2006) Konnatale Syphilis - eine Übersicht. Mikrobiologie 16:8386
- 108.Harter C, Benirschke K (1976). Fetal syphilis in the first trimester. Am J Obstet Gynecol 124:705-711
- 109.Herring AL, Ballard RC, Pope V, Adegbola RA, Changalucha 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
- 110.Hoang MP, High WA, Molberg KH. (2004) Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. J Cutan Pathol 31:595-599
- 111.Hogben M, Collins D, Hoots B, O'Connor K (2016) Partner Services in Sexually Transmitted Disease Prevention Programs: a review. Sex Transm Dis 43(2 Suppl 1):S53-S62
- 112.Holman KM, Wolff M, Sena 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
- 113.Hook EW, Marra CM (1992) Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 326: 1060-1069
- 114.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
- 115.Hutchinson CM, Hook EW (1990) Syphilis in adults. Med Clin Norh Am 74:1389-1416
- 116.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
- 117.Ingraham NR Jr (1950). The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 31(Suppl. 24):60-87
- 118.Janier M, Hegyi V, Unemo M et al.(2014) 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 28: 1581-1593, <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>.
- 119.Jansen K (2019). Syphilis in Deutschland im Jahr 2018 – Anstieg der Vorjahre stagniert auf hohem Niveau. Epid Bull 2019; 50:545 – 554 | DOI 10.25646/6438

120. Jansen K, Thamm M, Bock CT, et al. (2015). High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0142515. doi: 10.1371/journal.pone.0142515.
121. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascaux A-S, Piketty C, et al. (2012) Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Arch Intern Med*, 172: 1237–43.
122. Jeerapaet P, Ackerman AB (1973) Histologic patterns of secondary syphilis. *Arch Dermatol*; 107:373-7
123. John SA (2018) Addressing missed opportunities for HIV testing by including rapid-HIV self-testing kits with patient-delivered partner therapy. *Sex Res Social Policy*, 15: 387-97
124. John SA, Starks TJ, Rendina HJ, Parsons JT, Grov C (2019). High willingness to use novel HIV and bacterial sexually transmitted infection partner notification, testing, and treatment strategies among gay and bisexual men. *Sexually Transmitted Infections* Published Online First: 12 June 2019. doi: 10.1136/sextrans-2019-053974
125. 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
126. Kachur R, Hall W, Coor A, Kinsey J, Collins D, Strona FV (2018). The Use of Technology for Sexually Transmitted Disease Partner Services in the United States: A Structured Review. *Sex Transm Dis*, 45(11):707-712
127. 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
128. Kang-Birken SL, Castel U, Prichard JG (2010). Oral doxycycline for treatment of neurosyphilis in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):119e-22e
129. Katz KA, Klausner JD (2008) Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 21: 83-91
130. 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
131. Kerani RP, Fleming M, Golden MR (2013). Acceptability and intention to seek medical care after hypothetical receipt of patient-delivered partner therapy or electronic partner notification postcards among men who have sex with men: the partner's perspective. *Sex Transm Dis* 40: 179-85
132. 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
133. Kingston MA, Higgins SP (2004a) Audit of the management of early syphilis at North Manchester General Hospital *Int J STD AIDS* 15:352-354
134. 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

135. Kingston MA, French P, Higgins S, et al. Members of the Syphilis guidelines revision group 2015. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016; 27:421-46
136. Kiss S, Damico FM, Young LH (2005) Ocular manifestations and treatment of syphilis. *Seminars in ophthalmology*; 20:161-7
137. Kissinger PJ, Niccolai 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
138. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP (2012). Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*; 55:1615–22
139. Körber A, Dissemmond J, Lehnen M, Franckson T, Grabbe S, Esser S (2004) Syphilis bei HIV-Koinfektion *JDDG* 2 :833-840
140. 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
141. 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
142. 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
143. Krznicar 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
144. LaFond RE, Lukehart SA (2006) Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19: 29-49
145. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH (1995) Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1-21
146. Lautenschläger S (2006a) Cutaneous manifestations of syphilis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 7:291-304
147. Lautenschläger S (2006b) Syphilisdiagnostik: klinische und labormedizinische Problematik. *JDDG* 12: 1058-1075
148. Lawrence D, Cresswell F, Whetham J, Fisher M (2015) Syphilis treatment in the presence of HIV: the debate goes on. *Curr Opin Infect Dis*. 28:44–52
149. Leslie DE, Azzato F, Karapanagiotidis T, Leydon J, Fyfe J (2007) Development of a real-time PCR assay to detect *Treponema pallidum* in clinical specimens and assessment of the assay's performance by comparison with serological testing. *J Clin Microbiol* 45: 93-96
150. Li J, Zheng HY, Wang LN et al. (2009) Clinical evaluation of four recombinant *Treponema pallidum* antigen-based rapid diagnostic tests for syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23: 648-650
151. Liu HY, Han Y, Chen XS et al. (2017). Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized

- controlled trials and observational studies. PLoS One. 2017 Jun 28;12(6): e0180001. doi: 10.1371/journal.pone.0180001. eCollection 2017
152. Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E (1981) Diagnosis of neurosyphilis: examination of cerebrospinal fluid. Br J Vener Dis 57: 232-237
153. 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
154. Macke BA, Maher JE (1999) Partner notification in the United States: an evidence-based review. Am J Prev Med. 17:230-242
155. Madiedo G, Ho KC, Walsh P (1980) False-positive VDRL and FTA in cerebrospinal fluid. JAMA; 244:688-9
156. Magaziner S, Montgomery MC, Bertrand Tet al. (2018) Public health opportunities and challenges in the provision of partner notification services: The New England experience. BMC Health Serv Res 18(1):75
157. 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
158. Manavi K, McMillan A (2007) The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. Int J STD AIDS 18:814-818
159. Mandelbrot L, Marcollet A (2004) Syphilis au cours de la grossesse. Rev Prat 54:392-395
160. 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 37:1091-14
161. 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
162. 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
163. Marra CM, Maxwell CL, Tantalò L, Eaton M, Rompalo AM et al. (2004) Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? Clin Infect Dis; 38: 1001–1006
164. Marra CM (2009) Update on neurosyphilis. Curr Infect Dis Rep 11:127-34
165. Marra CM, Deutsch R, Collier C, Morgello S, Letendre S, Clifford D, et al. (2013) Neurocognitive impairment in HIV-infected individuals with previous syphilis. Int J STD AIDS; 24: 351–5
166. Maschke M. Neurosyphilis (2018) In: Diener HC, Gerloff C, Dieterich M (Hrsg). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 7te Auflage, Kohlhammer Verlag 2018:594-599
167. Matějková P, Strouhal M, Šmajš D, Norris SJ, Palzkill T et al. (2008) Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strain SS14 with oligonucleotide arrays. BMC Microbiol 8: 76 - 86

168. 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
169. Merins V, Hahn K (2015) Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res.* 20:81
170. Metsvaht T, Oselin K, Ilmoja ML, Anier K, Lutsar I (2007) Pharmacokinetics of penicillin G in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother*, 51:1995-2000.
171. Meyer Sauter PM, Truck J, Bosshard PP, Tomaske M, Moran CF, Lautenschläger S et al. (2012). Congenital syphilis in Switzerland: gone, forgotten, on the return. *Swiss Med Wkly* 141: w13325
172. Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, Zeray F, Leos NK et al. (2002). Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med.* 346: 1792-1798.
173. 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
174. 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
175. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. (2018). Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis.* 18(3):308-317. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9
176. 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
177. Mor Z, Shohat, T 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
178. Müller F, Hagedorn HJ (1998) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1232-1241
179. 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
180. 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
181. Muldoon EG, Walsh A, Crowley B, Mulcahy F (2012) *Treponema pallidum* azithromycin resistance in Dublin, Ireland. *Sex Transm Dis.* 39:784-786
182. Muller AE, DeJongh J, Bult Y, Goessens WH, Mouton JW, Danhof M, van den Anker JN (2007) Pharmacokinetics of penicillin G in infants with a gestational age of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:3720-3725.
183. 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* 113:872-881v

184. 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
185. Nagpal P, Agrawal MD, Saboo SS et al. (2020) Imaging of the aortic root on high-pitch non-gated and ECG-gated CT: awareness is the key! *Insights Imaging*; 11:51. doi: 10.1186/s13244-020-00855-w.
186. 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
187. Norgard MV, Miller JN (1981) Plasmid DNA in *Treponema pallidum*: potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 213: 535
188. Norris SJ, *Treponema pallidum* Research Group (1993) Polypeptides of *Treponema pallidum*: Progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles. *Microbiol Rev* 57: 750-779
189. 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
190. 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
191. 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
192. 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
193. 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
194. 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
195. 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
196. Pao D, Goh BT, Bingham JS (2002) Management issues in syphilis. *Drugs* 62:1447-1461
197. 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
198. 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
199. Pastuszczak M, Sitko M, Bociaga-Jasik M, Kucharz J, Wojas-Pelc A. (2018) Lack of antiretroviral therapy is associated with higher risk of neurosyphilis among HIV-infected patients who remain serofast after therapy for early syphilis. *Medicine (Baltimore)*. 97:e13171.
200. Wang Z, Liu L, Shen YZ, Zhang RF, Qi TK et al. (2018) The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*. 97:e0078.

201. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, et al. (2015). The High Risk of an HIV Diagnosis Following a Diagnosis of Syphilis: A Population-level Analysis of New York City Men Clinical Infectious Diseases, 61(2): 281–287, <https://doi.org/10.1093/cid/civ289>
202. Pehamberger H (1981) Single dose treatment of primary syphilis with Benzathine penicillin. Wien Med Wochenschr 131:213-215
203. 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
204. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. (2017) Syphilis. Nat Rev Dis Primers. 3:17073
205. Pellowski J, Matthews C, Kalichman MO, Dewing S, Lurie MN, Kalichman SC (2016) Advancing partner notification through electronic communication technology: A Review of Acceptability and Utilization Research. J Health Comm 21(6):629-37
206. 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)
207. Peterman TA, Newman DR, Davis D, Su JR. (2013) Do women with persisting negative nontreponemal test results transmit syphilis during pregnancy? Sex Trans Dis. 403: 11-5
208. Peterman TA, Newman DR, Maddox L (2014). High Risk for HIV Following Syphilis Diagnosis Among Men in Florida, 2000–2011. Public Health Rep. 2014 Mar-Apr; 129(2): 164–169. doi: 10.1177/003335491412900210
209. Pětrošová H, Pospíšilová P, Strouhal M et al. (2013) Resequencing of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strains Nichols and SS14: Correction of sequencing errors results in increased separation of syphilis treponeme subclusters. PLoS ONE 8(9): e74319. Doi:10.1371/journal.pone.0074319.
210. Pham MN, Ho HE, Desai M (2017). Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol 118:537-41.
211. 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.
212. 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
213. Pospíšilová P, Grange PA, Grillová L et al. (2018) Multi-locus sequence typing of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* present in clinical samples from France: Infecting treponemes are genetically diverse and belong to 18 allelic profiles. PLoS ONE 13(7): e0201068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201068>
214. Potthoff A, Brockmeyer NH (2005) Syphilis und HIV-Infektion. Besonderheiten der Diagnose, Klinik und Therapie. Hautarzt 56:133-140
215. Potthoff A, Wach, Schu et al. (2018) Walk In Ruhr (WIR): STI effektiver diagnostizieren und behandeln. JDDG, 16, Suppl. 3, 16
216. Prange HW, Ritter G (1981) Epidemiologie der Neurosyphilis. Nervenarzt 52:32-35
217. Prange HW, Moskophidis 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
218. Prange H, Neurosyphilis (1987) Weinheim: VCH-Verlag, edition medizin

219. Prange H, Bobis-Seidenschwanz I (1994/95) Zur Evaluierung serologischer Aktivitätskriterien bei Neurosyphilis. *Verh Dtsch Ges Neurol* 8: 789-791
220. Prange HW (2011) Neurosyphilis. In: Gross G, Tying SK: *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases*. Springer Heidelberg 2011; p 163-171
221. Psomas KG, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, Le Moing V (2012) Efficacy of ceftriaxone and in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect* 42:15-19
222. Public Health England, British Association for Sexual Health and HIV (2017). Position statement on doxycycline as post-exposure prophylaxis for sexually transmitted infections. London: Public Health England, 2017
223. 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
224. Rawstron SA, Bromberg K (1991) Failure of recommended maternal therapy to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 18: 102-106
225. 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
226. Reiber H, Peter JB (2001) Cerebrospinal fluid analysis: disease related patterns evolution programs (Review). *J Neurol Sci* 184: 101-122
227. 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
228. 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
229. 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
230. RKI, Robert-Koch-Institut (2002) Neurosyphilis - Fallbericht, Bedeutung, Diagnostik und Prävention. *Epid Bull*; 5: 35-36
231. RKI, Robert-Koch-Institut (2003) Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis. *Epid Bull* 25/2003
232. RKI, Robert-Koch-Institut (2018). Syphilis in Deutschland 2017: Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben, setzt sich fort. *Epidem Bull* 2018;46
233. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB (1964) The Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 114: 792-798
234. 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
235. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ (1991) Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 114: 1005-1009
236. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W et al. (2001) Clinical manifestations of early syphilis by HIV-status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 28:158-165

237. 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
238. 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
239. Salado-Rasmussen K, Hoffmann S, Cowan S et al. (2016) Serological response to treatment of syphilis with doxycycline compared with penicillin in HIV-infected individuals. *Acta Derm Venereol* 96:807-11
240. 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
241. Scheck DN, Hook EW (1994) Sexually transmitted diseases in the AIDS era: Part II neurosyphilis. *Infect Dis Clin N Am* 8:769-795
242. Schmid GP (1990) Approach to the patient with genital ulcer disease. *Med Clin North Am* 74: 1559
243. 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
244. 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
245. Schmitz JL, Gertis KS, Mauney C, Stamm LV, Folds JD. (1994) Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1:32-7
246. 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
247. Schöfer H (2004) Syphilis. Klinische Aspekte der *Treponema pallidum* Infektion. *Hautarzt* 55:112-119
248. Schöfer H (2005) Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien - ein Vergleich. *Hautarzt* 56:141-150
249. Schrag S, Arnold K, Mohle-Boetani J, Lynfield, R, Zell E et al. (2003). Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* 102:753-760
250. Sciaudone M, Rutstein SE, Farel CE (2019) Syphilis-Associated Acute Renal Failure and Hepatitis in the Setting of Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Sex Transm Dis.* 46:816-818
251. Seger-Fritz B, Bertram U (2006) Ungewöhnliche Parese bei einem 7 Wochen alten Säugling. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:251-254
252. 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

253. Seña AC, Pillay A, Cox DL, Radolf JD (2015) *Treponema* and *Brachyspira*, human host-associated spirochetes. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW (eds.) Manual of Clinical Microbiology 11<sup>th</sup> edition, ASM Washington, Chapt. 60, 1055 - 1081
254. 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
255. 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
256. Singh AE, Romanowski B (1999) Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 12:187-209
257. 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
258. Singh AE, Levett PN, Fonseca K et al. (2015) Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for congenital syphilis and syphilis screening in pregnant women in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 26 Suppl A:23A-8A
259. 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
260. 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
261. Smith G, Holman RP (2004) The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. South Med J 97:379-382
262. Soares-Fernandes JP, Ribeiro M, Mare R, Magalhaes Z, Lourenco E, Rocha JF (2007) Diffusionweighted magnetic resonance imaging findings in a patient with cerebral syphilitic gumma. J Comput Assist Tomogr 31:592-594
263. 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
264. Spornraft-Ragaller P, Schmitt J, Stephan V et al. (2014) Characteristics and coinfection with syphilis in newly HIV-infected patients at the University Hospital Dresden 1987-2012. JDDG 12:707-16.
265. Stamm LV (2010) Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother 54:583-589
266. Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ (1985) Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. Rev Infect Dis 7 (Suppl 2) S314-S317
267. Stoner BP (2007) Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis 44, Suppl 3:S130-S146
268. Tan WS, Chen M, Ivan M, Stone K, Rane V, Fairly CK, Ong JJ (2016) Partner Notification Outcomes for Men Who Have Sex With Men Diagnosed With Syphilis Referred to Partner Notification Officers, Melbourne, Australia. Sex Transm Dis 43(11):685-689
269. Todd G, Krause W: Sexually transmitted diseases, in: Pediatric Dermatology, Eds. RO Hansen and Schacher, 3rd Edition. Elsevier, New York, N.Y. 2003

270. 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
271. Toskin I, Murtagh M, Peeling RW et al. (2017) Advancing prevention of sexually transmitted infections through point-of-care testing: target product profiles and landscape analysis. *Sex Transm Infect* 93: S69-S80. Doi:10.1136/sextrans-2016-053071
272. 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
273. Trivedi S, Williams C, Torrone E, Kidd S (2019). National Trends and Reported Risk Factors Among Pregnant Women with Syphilis in the United States, 2012-2016. *Obstet Gynecol* 133:27-32
274. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY et al. (2014a) Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc*;17:18993. doi: 10.7448/IAS.17.1.18993.
275. Tsai JC, Lin HY, Lu PL et al.(2014b) Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine-penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multicentre observational study. *PLoS One* 2014;9: e109813
276. Vallès X, Carnicer-Pont D, Casabona J (2011). [Partner notification in sexually transmitted infections. A neglected activity? (Review. Spanish) *Gac Sanit* 25:224-232
277. Van den Broek I, van Aar F, van Oeffelen A, et al.(2016) Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. In: RIVM report. vol. 2016–0027. Bilthoven, The Netherlands: RIVM
278. Van Rooijen MS, Götz H, Vriens P, Heijman T, Koekenbier R et al. (2018) Sender and Receiver Acceptability and Usability of an Online Partner Notification Tool for Sexually Transmitted Infection in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 45(5):354-357
279. Ventuneac A, John SA, Whitfield THF, Mustanski B, Partsons JT (2018) Preferences for Sexual Health Smartphone App Features Among Gay and Bisexual Men *AIDS behavior*. 22: 3384-94
280. Vera J, Garvey L, Tipple C, Goldmeier D, Winston A (2012). A past history of syphilis is associated with poorer performance in the cognitive domains of memory and learning in HIV-infected subjects on stable cART. *HIV Med*; 13 51
281. Walter T, Lebouche B, Mialhes 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
282. Wang C, Cheng Y, Liu B et al.(2018) Sensitive detection of *Treponema pallidum* DNA from the whole blood of patients with syphilis by the nested PCR assay. *Emerging Microbes & Infections* 7: 83 DOI 10.1038/s41426-018-0085-2
283. Wang Z, Liu L, Shen YZ, Zhang RF, Qi TK, Tang Y (2018) The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*.;97:e0078
284. Wang H, Zhang L, Zhou Y, Wrang K, Zhang X et al.(2018) The use of geosocial networking smartphone applications and the risk of sexually transmitted infections among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis . *BMC Public Health* 18(1): 1178
285. 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

286. 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
287. Wicher V, Wicher K. (2001) Pathogenesis of maternal-fetal syphilis revisited. *Clin Infect Dis.* 33: 354-363
288. Willets SJ, Cowper S, Cameron ST (2018) An audit of a novel electronic messaging treatment service for Chlamydia trachomatis at a community pharmacy. *Int J STD & AIDS* 29(5):511-514
289. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75480/1/9789241504348_eng.pdf) (abgerufen am 03.01.2013)
290. World Health Organization (2016) WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rts/syphilis-treatment-guidelines/en/>. 2016
291. 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
292. Wong T, Fonseca K, Chernesky MA, Garceau R, Levett PN, Serhir B (2015) Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the diagnosis of neurosyphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 26 Suppl A:18A-22A
293. Woods CR (2005) Syphilis in children: congenital and acquired. *Sem Pediatr Infect Dis* 16: 245-57
294. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; RR-03: 1-137
295. Xiao Y, Xie Y, Xu M, Liu S, Jiang C et al. (2017) Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of *Treponema pallidum* DNA in the peripheral blood of secondary syphilis patients. *Am J Trop Med Hyg* 97: 1673–1678
296. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT (1985) Antimicrob Agents Chemother. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. 28:347-8
297. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K (2007) Ootosyphilis: a review of 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 136:67-71
298. Zenker PN, Rolfs RT (1990) Treatment of syphilis 1989. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 6): 591-609
299. 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
300. Zhou P, et al. (2010) Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis.* 37:726-729
301. 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
302. Zorzi A, Cordioli M, Gios et al. (2017) Field evaluation of two point-of-care tests for syphilis among men who have sex with men, Verona, Italy. *Sex Transm Infect* 93: S51-S58. doi:10.1136/sextrans-2016-053065

**Versions-Nummer:** 4.1

**Erstveröffentlichung:** 05/2005

**Überarbeitung von:** 04/2020

**Nächste Überprüfung geplant:** 03/2025

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!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**