



RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte

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

Syphilis (Lues)

(Aktualisierte Fassung vom Oktober 2004, Erstveröffentlichung im Epid. Bull. 30/2003)

Erreger

Treponema pallidum (subspecies pallidum), der Erreger der venerischen Syphilis, gehört zur Gattung *Treponema* in der Familie der Spirochaetaceae und ist für den Menschen obligat pathogen. Das gramnegative Bakterium ist spiralig gewunden und zeigt im Lichtmikroskop (Dunkelfeld) Rotation um die Längsachse sowie Beugebewegungen ohne selbständige Fortbewegung. *T. pallidum* färbt sich nur schlecht durch Anilinfarben an (pallidum = bleich). Es überlebt außerhalb des Körpers nur kurze Zeit, länger unter reduzierter Sauerstoffspannung (mikroaerophil). In gekühlten Blutkonserven waren noch nach 5 Tagen vitale Treponemen nachweisbar. Da der Erreger auf bestimmte Nährstoffe aus dem Organismus angewiesen ist, die er nicht synthetisieren kann, ist eine kulturelle Anzucht in vitro nicht möglich, sie gelingt in Kaninchenhoden.

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

Vorkommen

Die venerische Syphilis, die am häufigsten durch sexuelle Kontakte übertragen wird, gehört zu den weit verbreiteten chronisch zyklischen Infektionskrankheiten. Die Entwicklung des Penicillins hatte mit der Möglichkeit einer kausalen Therapie einen entscheidenden Einfluss auf das Vorkommen der Krankheit. Die Zahl der gemeldeten Syphilisfälle war in **Deutschland** (wie in anderen westlichen Industrieländern) besonders seit Ende der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts stark rückläufig. Männer erkrankten etwa doppelt so häufig wie Frauen. Die Aussagekraft der Daten war allerdings durch eine Untererfassung beeinträchtigt. Ende der 90er Jahre erreichte die Inzidenz der gemeldeten Fälle mit 1,4 pro 100.000 Einwohner ihren niedrigsten Stand. Seit 2001 steigen die Inzidenzen wieder deutlich an. Im Jahr 2002 wurden 2,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner gemeldet. Dies geht hauptsächlich auf eine Zunahme von Infektionen bei homosexuellen Männern in großstädtischen Ballungsräumen (Hamburg, Berlin, Frankfurt, Köln, Städte des Ruhrgebiets, München u. a.) zurück, eine Entwicklung, die auch in anderen europäischen Großstädten beobachtet wird. Der Anteil der Männer an den 2003 gemeldeten Erkrankungen ist auf 90 % gestiegen. Das Maximum der Morbidität liegt gegenwärtig im 3. und 4. Lebensjahrzehnt. Die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen und der Erkrankungen, die Männer im Rahmen heterosexueller Kontakte erworben haben, hat sich bisher nicht wesentlich verändert. Zu beachten sind aber Syphilisausbrüche in Osteuropa und auf dem Balkan auf der Basis heterosexueller Kontakte, die einen Einfluss auf das Infektionsgeschehen in Deutschland haben (belegt durch importierte Fälle). Insgesamt hat die Syphilis, die in Deutschland seit Inkraft-Treten des IfSG recht gut erfasst wird (s. u.), eine in Mittel- und Westeuropa vergleichsweise große Häufigkeit erreicht.



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

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

Reservoir

Einziges Reservoir des Erregers ist der Mensch.

Infektionsweg

T. pallidum wird am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte übertragen und dringt dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut in den Organismus ein. Übertragungsvorgänge durch kontaminierte Nadeln o. a. kontaminierte Gegenstände sind selten. Praktisch wichtig ist ferner die diaplazentare Übertragung von einer infizierten Mutter auf ihr ungeborenes Kind. Übertragungen durch Bluttransfusionen sind durch systematische Testung aller Spenden extrem selten und in Deutschland seit über 20 Jahren nicht mehr berichtet worden. Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner führt in etwa 30 % zu einer Infektion. Hochinfektios sind Patienten mit Syphilis im Stadium I, infektiös im Stadium II, im Stadium III besteht trotz schwerwiegender Krankheitserscheinungen keine Infektiosität mehr.

Inkubationszeit

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

Klinische Symptomatik

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

Latente Syphilis (Lues latens): Neben den klinischen Stadien der Lues II und Lues III wird die durch serologische Befunde definierte **früh latente** und **spät latente Syphilis** unterschieden. Bis zu 1 Jahr nach Infektion liegt bei fehlenden klinischen Befunden eine früh latente Syphilis, danach eine spät latente Syphilis vor.

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



Stadien der Erkrankung im Einzelnen:

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

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

Der Primäraffekt beginnt als Papel in Gestalt eines derben hirsekorngroßen Knotens. Daraus entsteht das Ulcus durum mit einem scharfen abgesetzten wallartigen Rand und geringgradig eingesunkenem Zentrum. Im Gegensatz zum Ulcus molle bestehen keine unterminierten Ränder. Beim Mann sind meist die Glans penis und der Sulcus coronarius, bei der Frau häufig die Labien betroffen. In dieser typischen Lokalisation sind die Ulzera in der Regel schmerzarm. Je nach Art der ausgeübten Sexualpraktiken finden sich extragenitale Primäraffekte aber auch an den Lippen, in der Mundhöhle und im Rachen sowie am Anus und im Rektum; diese extragenital lokalisierten Ulzera können schmerzhaft sein. Der Primäraffekt heilt nach 4–6 Wochen spontan ab. Charakteristisch für die regionale Lymphknotenschwellung sind das langsame Anschwellen der Lymphknoten, die geringe Schmerzhaftigkeit, das Fehlen von Entzündungszeichen und Einschmelzungen. Differenzialdiagnostisch sollte an Herpes genitalis, Karzinome und Ulcus molle gedacht werden. Ohne Therapie ist der Übergang in weitere Stadien möglich.

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

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

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

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

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



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

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

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

Formen einer ZNS-Beteiligung:

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

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

Sonderform: Lues connata: Die transplazentare Infektion des Föten kann in jedem Stadium der Gravidität und in jedem Luesstadium der nicht oder ungenügend behandelten Mutter erfolgen. Die Übertragungsrate ist um so höher, je kürzer die vergangene Zeitspanne seit der Infektion der Mutter ist. Infiziert sich die Mutter während der Schwangerschaft, beträgt die Übertragungsrate bis 100%. Die meisten Schwangeren, bei denen eine Lues diagnostiziert wird, befinden sich im Stadium einer Lues latens.

Die intrauterine Infektion durch *Treponema pallidum* führt bei ausbleibender Therapie in etwa 30-40% der Fälle zu Abort, Totgeburt, Exitus letalis kurz nach der Geburt oder Frühgeburt.

Ein wesentlicher Anteil der Kinder ist bei der Geburt unauffällig, die meisten erkranken aber innerhalb der ersten 8 Monate.



Bei der **Lues connata** werden zwei Phasen unterschieden:

Lues connata praecox (Neugeborene und Säuglingsalter):

Etwa 50-60% der infizierten Kinder sind bei der Geburt unauffällig. Nur ein kleiner Teil zeigt unmittelbar post partum klinische Symptome (meist Frühgeborene), z. B. respiratorischer Distress, Ödeme, Hydrops, Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie, Hauteffloreszenzen, geblähtes Abdomen, Anämie, Ikterus. Ab der 3.-10. Lebenswoche treten Symptome auf wie z. B. Fieber, makulopapulöse oder vesikuläre Effloreszenzen (meist an Handinnenflächen und Fußsohlen), Petechien, Fissuren, Blässe, Ikterus, Ödeme, Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie, Rhinitis, nachlassende Trinkleistung, Schleimhautulzera, Pseudoparalyse, Lymphknotenschwellung, Condyloma lata, Enteritis, Laryngitis. Klinische Symptome einer Meningitis treten meist erst zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat auf. Die ZNS-Beteiligung kann sich auch als Hydrozephalus, durch Hirnnervenausfälle oder Krampfanfälle manifestieren.

Lues connata tarda (ab dem 3. Lebensjahr):

Im Kleinkind- oder späteren Kindesalter können unbehandelt klinische Symptome an verschiedenen Organen auftreten, z. B. Uveitis, interstitielle Keratitis, sog. Tonnenzähne, Schwellung der Kniegelenke, Veränderungen an Tibia, Gaumen, Stirn, Nase („Sattelnase“), Taubheit, Rhagaden (perioral, perinasal, perianal), Hydrozephalus, Hirnnervenausfälle, Krampfanfälle.

Diagnostik

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

Antikörpernachweis: In aller Regel erfolgt die Diagnose der Syphilis serologisch. Es wird grundsätzlich empfohlen, wegen methodisch-technisch bedingter Unterschiede Erstbefunde und Verlaufskontrollen im gleichen Labor durchführen zu lassen. Die Laboratorien sollten die Herstellerfirma verwendeter Tests angeben.

Bei der Serodiagnostik der Syphilis sind grundsätzlich zwei unterschiedliche Antikörpergruppen zu unterscheiden: **Antikörper gegen ein unspezifisches Antigen** (z. B. Cardiolipin-Cholesterin-Lecithin-Antigen) und **spezifisch gegen Treponemen gerichtete Antikörper**. Die Tests zum Nachweis **spezifischer Antikörper** sollten als **Such- und Bestätigungstests** eingesetzt werden. Der Nachweis der unspezifischen **Cardiolipinantikörper** wie auch der **treponemenspezifischen IgM-Antikörper** dienen der **Beurteilung der Aktivität und ggf. Behandlungsbedürftigkeit** der durch die anderen Verfahren gesicherten Treponemeninfektion.

Syphilis-Ausschlußdiagnostik: Als Suchtest bewährt haben sich der **TPHA-** und der **TPPA-Test** (*Treponema pallidum*-Hämagglutinations- bzw. Partikelagglutinationstest). Diese Tests zeigen 2-3 Wochen nach der Infektion ein positives Ergebnis, das in der Regel lebenslang bestehen bleibt. Alternativ können vergleichbar sensitive und spezifische Testverfahren, z. B. der polyvalente Enzymimmunoassay (EIA) angewendet werden. Bei negativem Resultat entfallen weitere Untersuchungen. Es kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Probenahme entweder keine Treponemeninfektion vorgelegen oder diese sich im noch nicht seroreaktiven Frühstadium befunden hat. Bei entsprechender Fragestellung kann versucht werden, die im Verlaufe der Infektion früh auftretenden IgM-Antikörper gezielt nachzuweisen, z. B. mit dem 19S-IgM-FTA-ABS-Test oder IgM-EIA. Bei negativem Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine Frühsyphilis sollte der Suchtest nach 1-2 Wochen, ggf. auch mehrfach wiederholt werden. Erst nach 8-10 Wochen kann bei eindeutig negativen Ergebnissen eine primäre Syphilis ausgeschlossen werden.

Syphilis-Bestätigungstest: Bei fraglichem oder positivem Suchtest ist eine weitere Absicherung der Spezifität des Befundes erforderlich. International gebräuchlich ist hierfür **der Treponema pallidum-Antikörper-Absorptions- (FTA-ABS-) Test**. Hierbei handelt es sich um einen indirekten Immunfluoreszenztest. Die hohe Spezifität dieses Tests wird dadurch erreicht, dass vor der eigentlichen



Testdurchführung potentiell kreuzreagierende Antikörper durch den Zusatz von *T. phagedenis*-Antigen (früher: *T. reiteri*, Reiter-Stamm) eliminiert werden. Der FTA-ABS-Test als polyvalenter Test erfasst simultan IgG- und IgM-Antikörper und wird 2-3 Wochen nach Infektion positiv. **Alternative Bestätigungstests** sind der **IgG-FTA-ABS-Test** und der **IgG-Treponema pallidum-Immunoblot** oder auch der **IgG-EIA**.

Erweiterte Diagnostik: Sind Such- und Bestätigungstest positiv, gilt eine Treponemeninfektion aus serologischer Sicht als gesichert. Erforderlich sind dann die **quantitative Cardiolipin-** und ***T. pallidum*-spezifische IgM-Antikörperbestimmung**. Bei unbehandelten Patienten gelten ein positiver Lipoidantikörper- und/oder ein positiver IgM-Antikörperbefund als Hinweis auf Behandlungsbedürftigkeit. Für den Cardiolipin-Antikörpernachweis international empfohlen werden der **VDRL- (Venereal Disease Research Laboratories-) Test** und seine Varianten, wie z. B. der **RPR-Test (Rapid plasma reagin card test)**. In Deutschland gebräuchlich ist auch die **Cardiolipin-KBR**. Lipoidantikörper gelten als unverzichtbarer Marker der Entzündungsaktivität der Treponemeninfektion. Sie werden ca. 4-6 Wochen nach der Infektion nachweisbar. Lipoidantikörpertiter >1:4 sind in der Regel spezifisch. Früher als die Lipoidantikörper finden sich bei der akuten Erstinfektion IgM-Antikörper gegen *Treponema pallidum*. Der Nachweis erfolgt mit dem **19S-IgM-FTA-ABS-Test**, dem **IgM-EIA** oder dem **IgM-Immunoblot**. Nach effektiver Therapie werden die Lipoid- und IgM-Antikörperbefunde abhängig vom Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn nach Monaten bis Jahren wieder negativ.

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

Diagnostik der Neurosyphilis: Weil der Krankheitserreger auf dem Blutwege in alle Organe gelangt, ist die Neurosyphilis keine isolierte Infektion des Zentralnervensystems (ZNS). Als **Ausschlussdiagnostik** genügt bei entsprechendem klinischem Verdacht die **Untersuchung des Serums**. Zur Sicherung einer ZNS-Beteiligung an der Infektion ist hingegen die parallele Untersuchung von am gleichen Tag entnommenen Serum- und Liquorproben des Patienten erforderlich. Entscheidendes Diagnosekriterium ist der Nachweis einer spezifischen **lokalen Antikörpersynthese im ZNS**. Gut geeignet hierfür ist die TPHA-/TPPA-Titerbestimmung in Serum und Liquor und die nachfolgende Berechnung des erregerspezifischen Liquor/Serum-Quotienten (**ITpA-Index**) nach der Formel:

TPHA-/TPPA-Titer im Liquor : IgG im Liquor
 TPHA-/TPPA-Titer im Serum : IgG im Serum

Ein ITPA-Index > 3,0 gilt als Hinweis auf eine intrathekale Treponemenantikörpersynthese. Ein positiver Lipoid- oder spezifischer IgM-Antikörperbefund im Liquor kann zusätzliche Hinweise auf eine mögliche aktive ZNS-Infektion geben. Der Nachweis einer lokalen Treponemen-Antikörpersynthese im ZNS ist nicht mit der Diagnose einer aktiven Neurosyphilis gleichzusetzen, weil dieses Phänomen auch über Jahre, bei zahlreichen Patienten lebenslang nachweisbar bleibt. Für die **Beurteilung der möglichen Krankheitsaktivität** sind auch **unspezifische Parameter wie Pleozytose, erhöhtes Liquor-Gesamteiweiß und der Funktionszustand der Blut-Liquor-Schranke** zu berücksichtigen. Als Indikationen für die Liquor-Untersuchung werden angesehen neurologische Auffälligkeiten, klinische Zeichen einer Lues III, unbekannter Infektionszeitpunkt und gleichzeitig vorliegende HIV-Infektion.

Syphilis-Serologie in der Schwangerschaft: Der Ablauf der Diagnostik und die Interpretation der resultierenden Befunde entsprechen den zuvor ausgeführten Grundsätzen. Ein positiver IgM-Antikörperbefund ist in der Regel eine Behandlungsindikation. Wichtig ist, dass ein negativer IgM-Antikörperbefund nicht in jedem Fall eine aktive Syphilis ausschließt. Bei spätlatenter Infektion finden sich oftmals hochpositive TPHA-/TPPA-Titer und positive Lipoidantikörpertests, aber negative bzw. nicht signifikante IgM-Antikörperbefunde. Daher wird empfohlen bei fehlender oder unklarer



Behandlungsanamnese auch bei negativem IgM-Antikörperbefund Schwangere mit einem TPHA-/TPPA-Titer $\geq 1:5.000$ und/oder einem positiven Lipoidantikörperbefund aus Sicherheitsgründen zu therapieren.

Diagnostik der konnatalen Syphilis: Erforderlich ist die vergleichende **quantitative Untersuchung der Serumproben von Mutter und Kind** mit quantitativen Tests (TPHA-/TPPA, VDRL oder Cardiolipin-KBR, 19S-IgM-FTA-ABS-Test u.a.). IgG-Antikörper der Mutter sind in der Lage, die Plazenta zu passieren, und sind somit im Serum des Neugeborenen nachweisbar. Diese Leihantikörper werden mit einer Halbwertszeit von 21 Tagen eliminiert. Abhängig von der initialen Titerhöhe werden die Syphilistests innerhalb weniger Monate, spätestens jedoch innerhalb des ersten Lebensjahres negativ. Hinweise auf eine kongenitale Infektion können sein ein positiver IgM-Antikörperbefund im 19S-IgM-FTA-ABS-Test, im IgM-EIA oder IgM-Blot, ein positiver Lipoid-IgM-Antikörperbefund (Bestimmung mittels Immunoblot), im Vergleich zum Befund der Mutter höhere Antikörpertiter beim Neugeborenen, eine Antikörperpersistenz bei Verlaufskontrollen während des ersten Lebensjahres, sowie ein positiver PCR-Befund.

Besonderheiten bei HIV-Infizierten: Vor allem im Latenzstadium der HIV-Infektion sind bei Koinfektion sehr hohe Titer in den quantitativen Syphilis-Tests bekannt. Diese können z. B. einen falsch negativen Befund im VDRL-Screeningtest bewirken (Prozonenphänomen). Bei bis zu 10% der Patienten können ehemals positive serologische Befunde auch im Bestätigungstest negativ werden. Eine makulopapulöse Syphilis bei HIV-Infektion kann in seltenen Fällen auch seronegativ sein. Falsch positive Lipoidantikörperbefunde werden insbesondere bei i.v. Drogenabhängigen erhoben.

Therapie

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

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

Serologische Untersuchungen zur Kontrolle der Therapie: Eine Titerbestimmung z. B. im TPHA-/TPPA-Test, dem VDRL-Test oder der Cardiolipin-KBR und ggf. auch dem 19S-IgM-FTA-ABS-Test oder dem IgM-EIA sollte 2-4 Wochen nach Behandlungsende als Ausgangswert für nachfolgende Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Danach sollten weitere Kontrollen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, im zweiten Jahr in halbjährlichen Intervallen, danach ggf. in jährlichen Abständen erfolgen. Wiederholte Untersuchungen der Bestätigungstests (FTA-ABS-Test, IgG-Immunoblot, IgG-EIA) sind überflüssig. Bei Therapieerfolg zeigt sich in der Regel ein deutlicher Titerabfall. Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto länger dauert es bis zur Normalisierung der serologischen Befunde. Nach Therapie einer Syphilis-Erstinfektion im Primär- oder Sekundärstadium ist in der Regel ein Abfall der Lipoid- und/oder IgM-Antikörpertiter um 3-4 Titerstufen innerhalb weniger Monate bis zu einem Jahr nach Behandlungsende zu erwarten. Nach Therapie einer spätlatenten Infektion oder Syphilis im Tertiärstadium kann der Titerabfall sehr langsam über Jahre erfolgen, nach Reinfektion kann die Antikörperkinetik ebenfalls sehr variabel verlaufen. Bei seropositiven Schwangeren werden quantitative Verlaufskontrollen z. B. mit TPHA-/TPPA-Test und einem quantitativen Lipoidantikörper-Test in monatlichen Abständen empfohlen. Die Indikation zur Kontrolle des Liquorbefundes nach Therapie einer Neurosyphilis ist von der klinischen Verlaufsbeurteilung abhängig zu machen. Ein Anstieg der Titer bei Verlaufskontrollen um mehr als zwei Titerstufen spricht für ein Rezidiv oder eine Reinfektion.

Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Eine Impfung steht nicht zur Verfügung. Die **primäre Prävention** gründet sich auf Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe, speziell zur Reduzierung von sexuellem Risikoverhalten. Eine zentrale Botschaft



ist, dass die korrekte Anwendung von Kondomen einen guten Schutz gegenüber einer *T.-pallidum*-Infektion bietet. Da aber jeder Kontakt mit dem Erreger zur Infektion führen kann (z. B. Übertragung beim Küssen bei oralem Ulcus), lässt sich die Ausbreitung in sexuell aktiven Zielgruppen nicht allein durch Verhaltensänderungen vermindern. Eine wirkungsvolle Verhinderung von Neuinfektionen v. a. in Bevölkerungsgruppen mit höherer Prävalenz ist daher nur durch suffiziente Therapie als Ergänzung zu primärpräventiven Botschaften zu erreichen. Insofern kommt der therapeutischen Intervention hier auch eine entscheidende primärpräventive Bedeutung zu.

Die erforderliche Information und Aufklärung hat drei Ebenen zu berücksichtigen:

- **Allgemeinbevölkerung:** Wissensvermittlung und Schaffung eines Problembewusstseins im Rahmen von Gesundheitserziehung und gesundheitlicher Aufklärung durch Medien und einschlägige Organisationen.
- **Zielgruppen mit unterschiedlichem Gefährdungsgrad durch Lebensphase/Lebensstil und/oder Prävalenz:** Vermittlung gruppenspezifische Präventionsbotschaften durch geeignete Multiplikatoren (z. B. Lehrer, Erzieher, Sozialarbeiter, „Szenemedien- und –multiplikatoren“)
- **Betroffene und/oder konkret gefährdete Menschen:** persönliche Beratung durch Ärzte und Mitarbeiter von Beratungsstellen.

Hierbei ist wesentlich, die sexuell übertragbaren Erkrankungen bzw. Infektionen (STD, STI) im Zusammenhang zu sehen und sowohl allgemeine Merkmale als auch Besonderheiten der einzelnen Infektionen herauszuarbeiten. Das Bewusstsein für die Bedeutung der sexuell übertragbaren Erkrankungen und die Möglichkeit der eigenen Betroffenheit ist, wenn man von der HIV-Infektion ansieht, in der Allgemeinbevölkerung nur marginal vorhanden. Aufmerksamkeit für entsprechende Symptome und die Bereitschaft, diese beim Arzt abklären zu lassen, obwohl es sich um einen schambesetzten Bereich handelt, müssen geweckt werden.

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

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

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

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

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

Alle in Frage kommenden Sexualpartner des Patienten sollten mit beraten, untersucht und ggf. behandelt werden. Bei einer primären Syphilis sollten dies die Partner der vergangenen 3 Monate sein, bei sekundärer oder früh latenter Syphilis wäre ein Zeitraum von bis zu 2 Jahren zu berücksichtigen. Gefährdete wie auch Ärzte sollten auf das mögliche Auftreten verdächtiger Symptome nicht nur an den



Genitalien und im Anal-/Rektalbereich, sondern auch an den Lippen, im Mund- und Rachenbereich eingestellt sein.

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

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

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

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

Meldepflicht

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

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

Beratung und Spezialdiagnostik

- **Konsiliarlaboratorium für Treponema (Diagnostik und Therapie)**
im Labor Dr. med. Krone u. Partner, Medizinaluntersuchungsstelle
Lübbertorwall 18, 32052 Herford, Tel.: 0 52 21.126-0, -143
Ansprechpartner: Prof. Dr. med. habil. H.-J. Hagedorn

Herr Prof. Dr. P. Kohl (Abteilung Dermatologie und Venerologie, Krankenhaus Berlin-Neukölln, E-Mail: PeterKohl@knk-berlin.de) und Herr PD Dr. M. Hartmann (Universitäts-Hautklinik Heidelberg, E-Mail: Martin_Hartmann@med.uni-heidelberg.de), die an dem Ratgeber mitgewirkt haben, bieten ebenfalls Beratung in Fragen der Diagnostik und Therapie der Syphilis an.

**Ausgewählte Informationsquellen**

1. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2002; 51 (RR-6): 18–28
2. DSTDG: Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten – Leitlinien 2001. Petzoldt D, Gross G (Hrsg.). Springer 2001
3. Goh BT, van Voorst Vader PC: European guideline for the management of syphilis, Int J STD&AIDS 2001; Suppl.3: 14–26
4. Hagedorn H: Syphilis. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Urban & Fischer 2001: 1–40
5. Hartmann M, Petzoldt D: Sexually transmitted diseases in HIV infection. Hautarzt 1997; 3: 206–213
6. DGPI-Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 4. Aufl., Futuramed-Verlag, München: 2003, S. 470-476
7. Marcus U: Sexuelles Risikoverhalten und sexuell übertragbare Infektionen bei homosexuellen Männern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002; 1: 40–46
8. RKI: Gonorrhoe und Syphilis in Deutschland bis zum Jahr 2000 – Analyse auf der Basis der Meldedaten der vergangenen Jahre nach dem GeschlkrG. [Epid Bull 2001; 38: 287–291](#)
9. RKI: Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis (Ergebnisse einer Konsensusberatung des RKI und der DSTDG). [Epid Bull 2003; 25: 191–192](#)
10. Schoefer H et al.: Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 1996; 3: 176–181
11. Swartz MN, Musher DM, Healy BP: Late Syphilis In: Holmes KK et al (Hrsg.). Sexually Transmitted Diseases. McGraw-Hill 1999, pp 479–509
12. MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Syphilis (erarb. v. H.-J. Hagedorn). Heft 16, Urban&Fischer 2001
13. Gjestland T: The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiologic investigation of the natural course of syphilis infection based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. Acta Derm Venereol 1955; 35 ([Suppl] (Stockh) 34): 1
14. Bruusgaard E: Über das Schicksal der nicht spezifisch behandelten Leuktiker. Arch Dermatol Syph (Berlin) 1929; 157: 309

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