

SYPHILIS

Alexandra Geusau, Erwin Tschachler, Georg Stingl

Erreger:

Treponema pallidum

FRÜHSYPHILIS = PRIMÄRSTADIUM und SEKUNDÄRSTADIUM der Syphilis, und „FRÜHLATENZ“ (bis zum Ende des 1. Krankheitsjahres – CDC; ‚infektiös‘)

Empfohlene Therapie:

Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Millionen Einheiten (ME) i.m. als ED (Einzeldosis)

Alternativtherapie wenn Penicillin absolut kontraindiziert ist:

Doxycyclin 2 x 100 mg p.o./täglich durch 14 Tage

Liquoruntersuchung:

Abnorme Liquorbefunde sind bei der Frühsyphilis nicht selten (bis zu 40% der Patienten mit primärer oder sekundärer Syphilis weisen pathologische Liquorveränderungen auf), dennoch entwickeln nur ganz wenige an Frühsyphilis erkrankte, nach obigen Schemata behandelte Personen, eine Neurosyphilis. Aus diesem Grunde ist eine Lumbalpunktion (LP) als routinediagnostische Maßnahme bei der Frühsyphilis nicht indiziert und soll lediglich bei Auftreten neurologischer, otologischer oder okulärer Symptome im Rahmen der Frühsyphilis durchgeführt werden. Im Falle solcher Symptome, erfolgt die Behandlung wie bei einer Neurosyphilis (siehe dort).

Bei allen Patienten mit einer frischen Infektion sollte ein komplettes STD-Screening inklusive HIV-Test (auch ggf. HIV PCR) und Hepatitisserologie (HAV, HBV, HCV; ev. direkter Erregernachweis) durchgeführt werden. Die Syphilisserologie im sehr frühen Primärstadium kann im Screening-Test (z.B. im TPPA-Test oder EIA) noch negativ sein, deshalb sollte immer dazu ein IgM-Antikörpertest erfolgen, der dann isoliert bereits positiv ist.

Verlaufskontrollen:

Klinische und serologische Kontrollen nach 1,3, 6, und 12 Monaten. Wenn im Primär- und Sekundärstadium der Syphilis bzw. bei frühlater Syphilis

- i) nicht innerhalb von 6 Monaten eine Reduktion des Titors im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest (VDRL bzw. RPR) um das Vierfache eintritt (d.h. 2 Titerstufen), oder
- ii) wenn klinische Symptome bestehen bleiben oder
- iii) es zu einem VDRL bzw. RPR Anstieg kommt, und eine Reinfektion mittels IgM-Tests und ggf. Anamnese ausgeschlossen werden kann, ist eine LP mit nachfolgender neuerlicher Behandlung indiziert (bei Neurosyphilis entsprechendes Schema, sonst Therapie wie spätlatente Syphilis). Bei diesen Patienten ist außerdem ein neuerlicher HIV Test angezeigt.

Vorbeugende (epidemiologische) Behandlung

Patienten mit Frühsyphilis sind aktiv nach Kontaktpersonen zu befragen, diese müssen gemäß dem Geschlechtskrankheitengesetz informiert werden. Personen, die sexuellen Kontakt mit einer an Frühsyphilis erkrankten Person hatten, müssen in der Folge **mehrmals** klinisch und serologisch auf Syphilis untersucht werden (es sollte dabei immer auch ein IgM-Antikörper-Test zum Einsatz kommen). Eine Verabreichung von Antibiotika ohne vorherige Sicherung der Diagnose aus „epidemiologischer Indikation“ kann in bestimmten Situationen (z.B. mangelnde Compliance oder als

sog. PEP) indiziert sein, bedarf jedoch der Aufklärung des Patienten und seiner Zustimmung (Bestätigung auf Karteikarte). Anschließende Kontrollen sind in gleichem Ausmaß erforderlich wie bei nachgewiesener Infektion.

SPÄTSYPHILIS = SPÄTLATENTE LUES, TERTIÄRSTADIUM der Syphilis

(Definition lt. CDC: nach Ende des 1. Krankheitsjahres bzw. Infektionszeitpunkt nicht bestimmbar) ; positive Syphilis Serologie ohne Krankheitssymptome; oft ‚Zufallsbefund‘.

NOTA BENE: Bei Patienten mit positiver Serologie (reaktiver TPPA oder bestätigter *T.pallidum* EIA mit oder ohne reaktivem VDRL bzw. RPR ohne klinische Symptome kann die Anamnese meistens klären, ob es sich um einen Zustand nach ausreichend behandelter Syphilis (‚Seronarbe‘), oder um eine spätlatente Syphilis handelt (s.u.).

Empfohlene Therapie:

Benzathin-Benzylpenicillin 7,2 ME aufgeteilt auf 3 ED von 2,4 ME i.m., die in einwöchigem Abstand verabreicht werden. Patienten im Tertiärstadium mit normalem Liquorbefund erhalten laut CDC Guidelines dasselbe Regime. Allerdings wird an anderer Stelle empfohlen, Patienten mit kardiovaskulärer Syphilis nach dem Neurosyphilis-Schema zu behandeln; es gibt insgesamt wenige Daten über das klinische Ansprechen in diesen Fällen.

Alternativtherapie wenn Penicillin absolut kontraindiziert ist:

Doxycyclin 100 mg p.o./2x täglich/28 Tage

Durchuntersuchung:

Bei allen Patienten mit spätlatenter Syphilis ist die Durchführung eines HIV-Tests, einer Hepatitisserologie, eine eingehende klinische Untersuchung und eine Durchuntersuchung angezeigt zum Ausschluss eines Tertiärstadiums: Lungen-Röntgen (Aortenaneurisma?), Augen- und HNO Konsil (Hirnnervenbeteiligung? Uveitis?, Iritis?, Hörverlust?, etc.), klinisch-neurologisches Konsil (mit/ohne LP – s.u.).

Liquoruntersuchung:

Nach Möglichkeit sollten alle Patienten, bei denen die Infektion länger als ein Jahr zurückliegt, lumbalpunktiert werden, allerdings kann nach derzeitigem Wissensstand auf eine LP bei negativem Serum- VDRL bzw. RPR (als Zeichen der geringen Aktivität) und klinisch-neurologischer Erscheinungsfreiheit verzichtet werden.

Unbedingt muss eine LP bei Vorliegen folgender Situationen durchgeführt werden.

- Neurologische, ophthalmologische, aurikuläre oder psychiatrische Symptome/Erkrankungen, oder Symptome, welche Hirnnerven betreffen, unabhängig vom Stadium der Syphilis
- Bei klinischem und serologischem Behandlungsmisserfolg
- Serum VDRL bzw. RPR Titer >32 in der Spätlatenz
- Hinweise auf das Vorliegen einer aktiven tertiären Syphilis (Kardiovaskuläre Syphilis, ‚benigne‘ Spätsyphilis der Haut (*tuberöse Syphilide* oder *Gummen*))
- **Beim Patienten mit positivem HIV-Antikörpertest** in der Spätlatenz sollte die Indikation zur LP prinzipiell nach denselben Kriterien wie bei HIV-negativen Patienten gestellt werden. Bei fortgeschrittener Immundefizienz (CD4+T-Zellen < 200/μl) sollte die Indikation, insbesondere bei reaktivem Serum-VDRL, großzügig gestellt werden.

Verlaufskontrollen:

Klinische und serologische Kontrollen nach 1,3,6, und 12 Monaten. Sollte es zu einem Titeranstieg im VDRL bzw. RPR kommen bzw. der Titer nicht abfallen (initial hoher Titer (≥32) sollte innerhalb von 12-24 Monaten um das Vierfache abfallen (= zwei Verdünnungen)), muss der Patient auf das Vorliegen einer Neurosyphilis hin untersucht und entsprechend behandelt werden. Dies soll auch

geschehen, wenn der Patient klinische Symptome entwickelt, die mit der Diagnose Syphilis vereinbar sind.

NEUROSYPHILIS

Allgemeines:

Es gibt keinen ‚gold standard‘ für die Diagnose der Neurosyphilis, sie kann weder durch einen einzigen Test bewiesen, noch ausgeschlossen werden, sondern basiert auf einer Kombination aus klinischen Symptomen und/oder verschiedener Befunde. Ein negativer Treponemen-spezifischer Syphilis-Screening-Test im Serum schließt eine Neurosyphilis allerdings definitiv aus, da kein isolierter Befall des Zentralnervensystems möglich ist.

NOTA BENE: Da Symptome einer Neurosyphilis in jedem Stadium der Syphilis auftreten können, auch in der Frühphase der Infektion, sollten nur späte Formen der Neurosyphilis als ‚Tertiärsyphilis‘ bezeichnet werden.

NOTA BENE: Bei 30% Prozent verläuft die Neurosyphilis (als Manifestation des Tertiärstadiums) asymptomatisch und stellt eine rein liquorserologische Diagnose dar. Bei 48% der Patienten manifestiert sich eine Neurosyphilis als parenchymatöse (als Tabes dorsalis oder progressiven Paralyse), bei 20% als meningeale Neurosyphilis, davon bei 10% als meningovaskuläre Form (deshalb ist jeder Patient der einen zerebralen Insult erleidet, insbesondere wenn er jüngeren Alters ist, hinsichtlich einer Neurosyphilis abzuklären). Ein Befall des Zentralnervensystems mit Gummen ist selten (1%).

Folgendes diagnostisches Procedere ist empfehlenswert:

1. Klinische Untersuchung bzw. apparative Diagnostik (besonders achten auf Hör- bzw. Sehstörungen und auf Hirnnervenlähmungen)
 2. Liquoruntersuchung: Zellzahl, Protein, VDRL, FTA-abs-Test, TPPA -Test, Quotienten für Albumin, IgG und IgM, bzw Kalkulation bestimmter Indices (s.u.)
- Bei Neurosyphilis ist die Zellzahl meist auf Werte von > 10 Lymphozyten/mm³ erhöht. Nach erfolgreicher Therapie bildet sich dieses Entzündungszeichen zurück.
 - Ein positiver VDRL -Test im Liquor eines Patienten mit spätlatenter Syphilis bzw. einer an Syphilis erkrankt gewesenen Person wird als diagnostisch für eine Neurosyphilis angesehen. Ein negativer VDRL-Test im Liquor schließt jedoch das Vorliegen einer Neurosyphilis nicht aus (trifft bei etwa 30% der Neurosyphilis-Fälle zu).
 - Ein positiver FTA-abs-Test und/oder TPPA im Liquor wird zwar nicht als mit Sicherheit diagnostisch für eine Neurosyphilis angesehen, jedoch gilt ein negativer TPPA/FTA-abs-Test im Liquor als starkes Argument gegen das Vorliegen einer Neurosyphilis.
 - Eine spezifische PCR aus dem Liquor ist aufgrund der geringen Sensitivität für die Diagnostik einer Neurosyphilis nicht hilfreich.

Zusammenfassend kann eine Neurosyphilis diagnostiziert werden, wenn von den folgenden Kriterien 1)+ 2)+ 3) und/oder 4) bzw. 5) zutreffen:

- 1) TPPA/TPHA-Test und/oder FTA-abs Test im Liquor positiv
- 2) Zellzahlerhöhung >10 Lymphozyten/mm³ (bei HIV Patienten 20 Lymphozyten/mm³)
- 3) Erhöhter **IgG-Index**¹ ≥ 0.7 und/oder **IgM-Index**² ≥ 0.10
- 4) Reaktiver VDRL-Test im Liquor
- 5) **ITpA**³ (intrathek. *Trep. pall.* Antikörper) Index: 0,5-2,0 (keine Neurosyphilis), $>2,0$ (Neurosyphilis wahrscheinlich), $>3,0$ (beweisend für eine Neurosyphilis)

Anmerkung: der **TPPA (,TPHA‘) Index nach Luger**⁴ kann auch angewendet werden:

Bei Ergebnissen zwischen 100 und 500 ist die Erkrankung wahrscheinlich. Werte >500 sind diagnostisch beweisend.

$$^1 \text{ IgG Index (Parameter für intrathekale IgG Synthese): } \frac{\text{IgG (mg/l) Liquor}}{\text{IgG (mg/l) Serum}} : \frac{\text{Albumin (mg/l) Liquor}}{\text{Albumin (mg/l) Serum}}$$

$$^2 \text{ IgM Index (Parameter für intrathekale IgM Synthese) } \frac{\text{IgM (mg/l) Liquor}}{\text{IgM (mg/l) Serum}} : \frac{\text{Albumin (mg/l) Liquor}}{\text{Albumin (mg/l) Serum}}$$

$$^3 \text{ ITpA-Index } \frac{\text{Tp.spez. IgG-(oder TPPA)Titer (Liquor)}}{\text{Gesamt IgG (Liquor)}} \times \frac{\text{Gesamt-IgG (Serum)}}{\text{Tp.spez. IgG-(oder TPPA)Titer Serum}}$$

$$^4 \text{ TPPA/TPHA-Index: } \frac{\text{TPPA-Titer (Liquor)}}{\text{Albumin quotient}}$$

Anmerkung: Bestimmung der Werte immer aus Serum und Liquor vom selben Tag

Empfohlene Therapie:

Wässriges Penicillin G 24 ME i.v. täglich durch 14 Tage, in 6 ED zu 4 ME. Alternativ kann die Tagesdosis in der Motorspritze als kontinuierliche Infusion verabreicht werden (Cave: Stabilität des z.B. Penicillin G max. 12h). Anschließend wird die Gabe von Benzathin-Benzylpenicillin 7,2 ME aufgeteilt auf 3 ED von 2,4 ME i.m., die in einwöchigem Abstand verabreicht werden, empfohlen.

Bei Penicillinallergie: Überweisung an eine Spezialambulanz (Abklärung/Verifizierung der Allergie und ggf. Desensibilisierung).

Verlaufskontrollen:

Klinische und serologische Kontrollen nach 1,3,6 und 12 (24) Monaten. Besteht anfänglich eine Pleozytose des Liquors, sollen die Liquoruntersuchungen in sechsmonatigen Abständen so oft wiederholt werden, bis sich die Zellzahl normalisiert hat. Ist 6 Monate nach der Therapie kein Absinken bzw. 2 Jahre nach Therapie keine Normalisierung der Zellzahl eingetreten, muss eine erneute Behandlung durchgeführt werden.

NOTA BENE: Der VDRL im Liquor kann über Jahre positiv bleiben; als Verlaufsparemeter eignet sich dann der Abfall der Zellzahl. Allerdings korreliert ein Absinken des Serum- VDRL bzw. RPR mit dem Behandlungserfolg, auch bei der Neurosyphilis.

SYPHILIS IN DER SCHWANGERSCHAFT

Testung:

Bereits in der Frühschwangerschaft ist eine klinische und serologische Untersuchung (mit einem Treponemen-spezifischen Test!) auf Syphilis durchzuführen. Seropositive schwangere Frauen sollten als infiziert angesehen und dementsprechend behandelt werden, außer es lässt sich durch die Anamnese und durch dokumentierte sequentiell durchgeführte, quantitative VDRL bzw. RPR -Tests eine erfolgreiche Behandlung einer Syphilis nachweisen. Es ist empfehlenswert, ggf. im dritten Trimenon bzw. zum Zeitpunkt der Geburt die Screening-Untersuchung auf Syphilis zu wiederholen.

Empfohlene Therapie:

Je nach Stadium der Syphilis sollte eine entsprechende Penicillintherapie durchgeführt werden (Empfehlung CDC). Tetracycline sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Besteht anamnestisch der Verdacht auf eine Penicillinallergie, Überweisung an eine Spezialabteilung (Abklärung/Verifizierung der Allergie und ggf. Desensibilisierung).

Erfolgt die Therapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte, so kann es im Gefolge einer möglicherweise auftretenden Jarisch-Herxheimer-Reaktion zur Frühgeburt, zum „fetal distress“, vorzeitigen Wehen und in allerseltensten Fällen sogar zur Totgeburt kommen. Zur Vermeidung einer weiteren Schädigung des Foetus darf jedoch die Therapie wegen dieser potentiellen Komplikationen keinesfalls aufgeschoben werden.

Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (1mg/kgKG 1h vor Therapie – siehe unten) und eine sonographische Kontrolle des Foetus vor/nach Therapie sollten durchgeführt werden.

Verlaufskontrollen:

Sind in monatlichen Abständen angezeigt, um bei etwaiger Persistenz sowie Verschlechterung klinischer und/oder serologischer (VDRL bzw. RPR) Parameter rasch eine neuerliche Behandlung durchführen zu können.

KONNATALE SYPHILIS

Vorgehen bei Kindern seropositiver Mütter

- mit unbehandelter Syphilis,
- die erst im letzten Monat vor der Geburt behandelt wurden,
- die während der Schwangerschaft eine Nicht-Penicillin-Therapie oder nicht ‚*lege artis*‘ Therapie der Syphilis erhalten haben,
- die nach erfolgter Therapie nicht den zu erwartenden Titerabfall im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest aufweisen,
- bei denen die Durchführung einer adäquaten und erfolgreichen Syphilis-Therapie nicht gut dokumentiert ist oder
- bei denen nach der Therapie keine regelmäßigen serologischen Kontrollen in der Schwangerschaft durchgeführt wurden.

NOTA BENE: Wurde die Mutter vor oder während der Schwangerschaft adäquat therapiert, muss das Neugeborene nicht mehr behandelt werden.

Untersuchungsvorgang beim Kind:

- klinische Untersuchung auf Symptome einer konnatalen Syphilis,
- quantitative Bestimmung (Titer) im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest CAVE: nicht Nabelschnurblut!
- *T.pallidum* IgM- und IgG- EIA oder 19S-IgM-FTA-abs Test, TPPA, FTA-abs Test,
- bei positivem IgM Test und klinischen Zeichen einer Syphilis, Untersuchung des Liquors auf Entzündungszellen, Protein und VDRL
- radiologische Untersuchung der langen Röhrenknochen.
- Weitere Untersuchungen falls klinisch indiziert (Komplettes Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Lungenröntgen, Augenkonsil, Abdomen Ultraschall, etc.)
- Dunkelfelduntersuchung von Sekret suspekter Läsionen oder von fraglich erregerhaltigen Körperflüssigkeiten (z.B. Nasensekret)

Therapieentscheidung:

Eine Behandlung des Kindes sollte erfolgen:

- bei aktiven Krankheitssymptomen (klinisch und/oder radiologisch),
- bei positivem IgM-Test im Serum,
- bei positivem VDRL im Liquor,
- bei Vorliegen eines abnormen Liquorbefundes (Zellzahl, Eiweiß) unabhängig von der Liquorserologie,

- wenn im Nicht-treponemenspezifischen Antikörpertest der Titer des Kindes > vierfach höher ist als der mütterliche,
- bei Nachweis von Treponemen im Dunkelfeld
- bei unbehandelter Syphilis der Mutter (eventuell auch Reinfektion), auch wenn die Untersuchung des Kindes Normalbefunde ergibt,
- bei Hinweis auf ein Rezidiv einer behandelten maternalen Syphilis, auch wenn die Untersuchung des Kindes Normalbefunde ergibt.
- wenn die Behandlung der Schwangeren erst im letzten Monat vor der Geburt erfolgt ist.

Empfohlene Therapie:

Wässriges Penicillin G 150.000 E/kg täglich i.v. durch 14 Tage, in 6 ED von 25.000 E/kg alle 4 Stunden
Bei Penicillinallergie: Überweisung an eine Spezialambulanz.

Anmerkung: In speziellen Situationen, je nach Befunden und Therapie der Mutter in der Schwangerschaft kann eine einmalige Sicherheitsbehandlung des symptomlosen Neugeborenen indiziert sein (mit Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. als ED)
(Siehe <https://www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm> Scenario 2 und 3)

Verlaufskontrollen:

- Behandelte Neugeborene müssen vor der Therapie und im Alter von 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten klinisch und serologisch (optional: Liquor nach 6 und 12 Monaten) kontrolliert werden.
- Bei erfolgreicher Behandlung sollten die VDRL bzw. RPR -Antikörper nach 6 Monaten aus dem Serum verschwunden sein. Ist dies nicht der Fall, ist eine neuerliche Behandlung indiziert.
- Bei Neugeborenen mit Pleozytose des Liquors sollte alle 6 Monate eine Kontrollpunktion durchgeführt werden. Sollte sich die Zellzahl des Liquors innerhalb von 2 Jahren nicht normalisiert haben, ist eine neuerliche Therapie indiziert.

NOTA BENE: Auch Neugeborene, deren Mütter in oder vor der Schwangerschaft *lege artis* behandelt wurden (und deshalb post-partum nicht nochmals behandelt werden), können eine positive Treponemenspezifische Syphilis-Serologie in den IgG-Antikörpertests aufweisen (mütterliche Antikörper; ‚Leihantikörper‘). Diese ‚seropositiven‘ Neugeborenen sind selbst nicht infiziert und auch nicht infektiös. Sie müssen zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten klinisch und serologisch auf Syphilis untersucht werden. Die spezifischen Seroreaktionen sollten nach spätestens einem Jahr verschwunden sein. Sollte dies nicht der Fall sein, so ist eine Therapie nach den oben gegebenen Richtlinien indiziert.

Therapie älterer Kinder und Jugendlicher:

Wird bei älteren Kindern und Jugendlichen eine über die Mutter übertragene Syphilis festgestellt, ist eine Liquoruntersuchung zum Ausschluss eines Neurosyphilis indiziert. Falls es sich um eine frisch erworbene Syphilis handelt, muss das Kinderschutzgesetz angewendet werden.

bei normalem neurologischen Befund (CDC)

Frühsyphilis:

Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. als ED, Maximaldosis 2.4. ME

Spätsyphilis:

Benzathin-Benzylpenicillin 50.000 E/kg i.m. 3x im Abstand einer Woche, (insges. 150.000 E/kg), Maximaldosis 7,2 Mio E.

bei pathologischem neurologischen Befund

Wässriges Penicillin G 300.000 E/kg täglich durch 14 Tage, in 6 ED von 50.000 E/kg i.v. alle 4 Stunden.

SYPHILIS BEI HIV-INFIZIERTEN PERSONEN

Diagnose:

- Alle Syphilispatienten sollen einer HIV-Testung unterzogen werden.
- Neurosyphilis ist eine wichtige Differentialdiagnose in der Beurteilung neurologischer Symptome HIV-infizierter Personen.
- Besteht klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer Syphilis und ist die Syphilis-Serologie negativ oder unklar, müssen alle anderen diagnostischen Möglichkeiten (Dunkelfeld, direkter Immunfluoreszenztest am Gewebe, PCR) ausgeschöpft werden.
- bei HIV-positiven Patienten ist für die Diagnose einer Re-Infektion (Primär- und frühlatentes Stadium) der Wert des IgM Tests zweifelhaft (laut Literatur in 20-40% der Fälle negativ)
- Die meisten HIV-infizierten Patienten mit gleichzeitiger Syphilis zeigen eine typische klinische Symptomatik und eine reaktive Serumreaktion.
 - Die Befundkonstellationen im Szenario der HIV-Infektion können allerdings manchmal schwieriger zu interpretieren, bzw. die Serologie nicht immer zuverlässig sein.
- Die Indikation zur LP sollte prinzipiell nach denselben Kriterien wie bei HIV-negativen Patienten gestellt werden (siehe unter ‚Neurosyphilis‘)

Therapie:

- Grundsätzlich ist in allen Stadien der Syphilis HIV-infizierter Personen eine Therapie mit Penicillin und nicht mit Tetracyclinen durchzuführen.
- Die Syphilis HIV-koinfizierter Personen wird nach dem Standardtherapiekonzept stadiengerecht mit Penicillin behandelt. Allerdings wurde bei allen Regimen, insbesondere bei Patienten mit niedriger CD4 Zellzahl und höherem Alter, häufiger ein Therapieversagen gesehen. Aus diesem Grund wird von manchen Experten bei der Frühsyphilis das Behandlungsschema der Spätsyphilis (d.h. 3 Injektionen 2,4 ME Benzathin-Benzylpenicillin i.m. in 3 ED in wöchentlichem Abstand) empfohlen.

Verlaufskontrollen:

Klinische und serologische Kontrollen nach 1,3,6 und 12 Monaten. Bei allen HIV-infizierten Patienten mit Syphilis müssen klinische und quantitative serologische (VDRL bzw. RPR) Untersuchungen durchgeführt werden. Sollte bei Patienten mit Frühsyphilis der Antikörpertiter ansteigen bzw. sich nicht innerhalb von 6 Monaten um das Vierfache vermindert haben, sind eine Liquoruntersuchung und neuerliche Therapie erforderlich.

ALLGEMEINE ANMERKUNGEN ZUR THERAPIE

Grundsätzlich sollte immer eine Therapie mit Penicillin angestrebt werden. Bei Patienten mit anamnestisch erhebbarer Penicillinallergie muss diese verifiziert werden, anschließend kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden (Zuweisung an ein entsprechendes Zentrum). Nur in Ausnahmefällen (z.B. bei Penicillinallergie, falls eine Desensibilisierung kontraindiziert ist) sind als Alternativen zur Penicillin-Therapie primär Tetracykline, in erster Linie Doxycyclin möglich; Erythromycin ist nicht empfohlen auf Grund geringer Plazenta- und Liquorgängigkeit. Ceftriaxon IV oder IM hat gute Liquorgängigkeit, Dauer und Dosierung sind allerdings nicht verifiziert. Ceftriaxon bietet keinen Vorteil im Vergleich zu Benzathin-Benzylpenicillin (auch keine Alternative bei Penicillinallergie; cave: Kreuzreaktivität). Allerdings könnte die täglich IV Gabe von Ceftriaxon bei Patienten mit Blutungsneigung (z.B. unter Antikoagulation) eine Therapieoption sein: Primärstadium: 500 mg-1g i.v. (*Europäische Richtlinien*) oder 2g i.v. als Kurzinfusion (*Deutsche Richtlinien*) täglich für 10 Tage, bzw. 14 Tage bei spätlatenter Syphilis; bei Neurosyphilis 2g i.v. täglich für 14 Tage. Azithromycin ist laut Studien gut wirksam gegen *T.pallidum*, kann aber aufgrund der derzeitigen Resistenzlage nicht empfohlen werden.

Reaktionen auf die Therapie:

Jarisch-Herxheimer Reaktion: tritt vor allem bei der Fröhsyphilis als Folge der Therapie auf, bedingt durch die Lyse der Treponemen und äußert sich mit Kopfschmerzen, Fieber, Gelenks- und Muskelschmerzen, die sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden. Als Prävention wird ab dem Sekundärstadium einmalig 30-60 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe 1mg/Prednisolonäquivalent/kg KG p.o. oder i.v. gegeben. Ein anderes Schema ist die Gabe von Prednisolon 20-40mg täglich für 3 Tage.

SEROLOGISCHE TESTS FÜR SYPHILIS

1.) Nicht-treponemenspezifische Antikörpertests

- Venereal-Disease-Research-Laboratory bzw. Rapid Plasma Reagin (**VDRL bzw. RPR**)-Test: Titerbestimmung; Marker für Krankheitsaktivität und für das Monitoring des Therapieerfolges
Anmerkung: kann sog. ‚biologisch falsch reaktiv‘ sein z.B. beim Antiphospholipidsyndrom (Lupus-Antikoagulans), Schwangerschaft, etc.

2.) Treponemenspezifische Antikörpertests

- Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest (TPPA)
- Mikrohämagglutinations Assay für *T.pallidum* (MHA-TP)
- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-abs)-Test
- IgM- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest IgM-(FTA-abs)-Test
- 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest (19S-IgM-FTA oder 19S-IgM-FTA-abs-Test)
- Enzyme-linked-immunosorbent-assay (IgG und IgM-EIA, EIA)
- IgG- und IgM-Immunoblot
- Chemolumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA). Dieser Test ist ein neueres, automatisiertes Testverfahren, bei dem als Antigen Mikropartikel, die mit rekombinanten Treponemenantigenen (Tp15, Tp17 und Tp47) beschichtet sind, eingesetzt werden. Testverfahren mit mehreren Antigenen haben eine höhere Sensitivität. Die IgG- und IgM-Treponemen-Antikörper werden an diese Partikel gebunden und über eine Chemolumineszenz-Reaktion detektiert. Sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität dieser Testverfahren sind mit dem TPPA-Test vergleichbar. Auch dieser Test benötigt einen Bestätigungstest.

‚Rapid diagnostic tests‘ (RDT; ‚rapid point-of-care-tests‘): Für diese, seit einigen Jahren kommerziell verfügbaren Schnell-Tests, reicht zum Nachweis der Treponemen-spezifischen Antikörper auf Basis von Immunoassays unter Verwendung rekombinanter Antigene Blut aus der Fingerbeere. Das Ergebnis liegt in 10 Minuten vor. Die Sensitivität liegt im Vergleich zu herkömmlichen Testverfahren bei 84-98%. Diese Tests dienen zur Primärversorgung in bestimmten Szenarien (z.B. Entwicklungsländer, anonyme STD-Beratungsstellen). Für ihren Einsatz in der Routinediagnostik ist ihre Sensitivität den Standardtests unterlegen. Da sie ebenfalls antikörperabhängig sind, sind sie für die Diagnostik in der frühen Primärsyphilis nicht geeignet.

Labordiagnostischer Nachweis einer Syphilis durch:

- direkten mikroskopischen Erreger-Nachweis mittels Dunkelfeldmikroskopie aus dem Reizsekret (in manchen Zentren möglich): Nachweis von Treponemen in der direkten Immunfluoreszenz am Objektträger oder mittels Immunhistochemie am Gewebe, oder Nachweis treponemaler DNA mit Hilfe verschiedener Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) aus Gewebeproben und -exsudat, Abstrichen, Serum, Blutzellen (Granulozyten, PBMCs), Liquor, Schwangerschaftsprodukten (Plazenta/Amnionflüssigkeit), oder Augenkammerwasser. Derzeit ist die PCR nicht kommerziell verfügbar und sollte außerdem nur ergänzend bei bestimmten Fragestellungen zum Einsatz kommen (außerdem ist die Sensitivität der PCR ist trotz hoher Spezifität, abhängig vom Untersuchungsmaterial, sehr unterschiedlich)

oder

- *Treponema pallidum*-Ak-Nachweis im Screeningtest (TPPA oder EIA) sichern durch Bestätigungstests (FTA-abs, EIA oder Immunoblot)
plus/minus einem positiven VDRL bzw. RPR Test („Aktivitätsparameter“)
- oder**
- einen IgM Nachweis durch IgM-EIA, IgM-Immunoblot oder 19S-IgM-FTA-abs-Test (mit Sicherung durch einen Bestätigungstest)

NOTA BENE: Bei jedem Nachweis spezifischer *T.pallidum*-Antikörper im **Screeningtest** (TPPA-Test oder EIA), muss die Sicherung der Diagnose durch einen **Bestätigungstest** unter Verwendung eines auf einer anderen Methode beruhenden *T.pallidum*-spezifischen Antikörpertests (EIA oder TPPA, oder FTA-abs-Test (wird nur mehr in wenigen Labors durchgeführt) oder IgG-*T. pallidum*-Immunoblot) erfolgen, gefolgt von einer Bestätigung in einer zweiten Blutabnahme.