



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Syphilis: diagnostic and treatment

Itin, P; Bosshard, P; Toutous-Trellu, L; Schmidt, A J; Vernazza, P; Tarr, P; Stoeckle, M; Wymann, M
P; Ciardo, D; Walser, S; Claass, J; Scheidegger, C; Lowe, N; Oertle-Meyer, D; Cavassini, M; Schmid, P;
Bernasconi, E; Haerry, D; Boffi-El Amari, E; Herold, M; Klimkait, T; Kahlert, C; Furrer, H J;
Lautenschlager, S; Calmy, A; Fehr, J

Abstract: Seit 2002 nahm die Zahl der gemeldeten Syphilisdiagnosen in der Schweiz kontinuierlich zu. 2013 sind beim Bundesamt für Gesundheit 1069 Meldungen eingegangen, von denen jedoch wegen fehlender Angaben nur die Hälfte als Syphilisfälle klassifiziert wurden. 2011 wurde durch das BAG eine wichtige Neuerung eingeführt: Auf der ärztlichen Ergänzungsmeldung kann seither eine Re-Infektion ausdrücklich als solche gekennzeichnet werden.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <http://doi.org/10.5167/uzh-120078>
Published Version

Originally published at:

Itin, P; Bosshard, P; Toutous-Trellu, L; Schmidt, A J; Vernazza, P; Tarr, P; Stoeckle, M; Wymann, M
P; Ciardo, D; Walser, S; Claass, J; Scheidegger, C; Lowe, N; Oertle-Meyer, D; Cavassini, M; Schmid,
P; Bernasconi, E; Haerry, D; Boffi-El Amari, E; Herold, M; Klimkait, T; Kahlert, C; Furrer, H J;
Lautenschlager, S; Calmy, A; Fehr, J (2015). Syphilis: diagnostic and treatment. *Swiss Medical Forum*,
19:459-465.

Syphilis: Diagnostik und Behandlung

Peter Itin*, Philipp P. Bosshard*, Laurence Toutous Trelu, Axel J. Schmidt, Pietro Vernazza, Philip Tarr, Marcel Stoeckle, Monica Wymann, Diana Ciardo, Sabine Walser, Johanna Claass, Claude Scheidegger, Nicola Low, Daniel Oertle-Meyer, Matthias Cavassini, Patrick Schmid, Enos Bernasconi, David Haerry, Emanuelle Boffi El Amari, Markus Herold, Thomas Klimkait, Christian Kahlert, Hansjakob Furrer, Stephan Lautenschlager, Alexandra Calmy, Jan Fehr.

* Beide Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

Quintessenz

- Nach Infektion mit *Treponema pallidum* kann die Serologie anfänglich noch negativ sein: In diesem Fall soll die Serologie nach zwei bis vier Wochen wiederholt werden.
- Bei Verdacht auf Primärsyphilis soll ein spezifischer IgM-Nachweis (EIA) verlangt werden. Dieser Test kann in der frühen Phase der Primärsyphilis vor dem RPR/VDRL-Test positiv sein.
- In klinisch unklaren Situationen (Herpes genitalis oder anale/orale Ulzera) kann ein Abstrich aus einer Läsion zum Nachweis von *Treponema pallidum* mittels PCR indiziert sein.
- Atypische Manifestationen wie multiple Ulzerationen als Primärmanifestation oder plötzlicher Hörverlust/Visusminderung als Leitsymptom einer Sekundärsyphilis haben zugenommen.
- Die Therapie richtet sich nach der Dauer der Syphilisinfektion und der Frage, ob ein ZNS-Befall vorliegt.
- Benzathin-Penicillin ist in der Schweiz nur erschwert (durch Import) erhältlich. Die Therapie mit diesem weltweiten Standardmedikament ist nicht kassenpflichtig.
- Ein 4-facher Titerabfall des VDRL- oder RPR-Tests bedeutet eine erfolgreiche Therapie. Dies dauert in der Regel 6–12 Monate bei Primär- oder Sekundärsyphilis und 12–24 Monate bei spätlatenter Syphilis.
- Die epidemiologischen Daten betreffend Syphilis in der Schweiz sind aufgrund lückenhafter Meldungen ungenügend. Das Meldesystem wurde deshalb revidiert und ist seit dem 1. Januar 2015 in Kraft.

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

Epidemiologie: aktuelle Situation in der Schweiz und Meldewesen

Seit 2002 nahm die Zahl der gemeldeten Syphilisdiagnosen in der Schweiz kontinuierlich zu. 2013 sind beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) 1069 Meldungen eingegangen, von denen durch das BAG jedoch wegen fehlender Angaben nur die Hälfte als Syphilisfälle klassifiziert wurden. Erstmals seit Jahren zeigte sich 2013 im Vergleich zum Vorjahr eine gewisse Stabilisierung der gemeldeten Neudiagnosen [1]. 2011 wurde durch das BAG eine wichtige Neuerung eingeführt: Auf der ärztlichen Ergänzungsmeldung kann

seither eine Re-Infektion ausdrücklich als solche gekennzeichnet werden. Dies wurde nötig, da es von Laborseite nicht immer eindeutig möglich ist, eine Re-Infektion von einer ungenügend behandelten Lues zu unterscheiden. Zudem besteht seit 2011 die Möglichkeit, mittels PCR gesicherte Syphilis-Primäraffekte auch dann zu melden, wenn der serologische Nachweis noch nicht möglich ist. Trotz der erfolgten Verbesserungen in der Erfassung wird das Ausmass der Syphilisepidemie in der Schweiz aufgrund der Unvollständigkeit der Meldungen möglicherweise unterschätzt. Knapp 60% der 538 bestätigten Syphilisfälle im Jahr 2013 entfielen auf Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser MSM ist HIV-positiv.

Wer soll wie getestet werden?

Bei Verdacht auf eine Syphilis richtet sich die Diagnostik nach vorliegender Klinik [2]. Bei der Primärsyphilis kann vor allem in der frühen Phase der Nachweis des Erregers aus der Läsion (mittels PCR oder Dunkelfeldmikroskopie) entscheidend sein, weil zu diesem Zeitpunkt die Serologie noch negativ ausfallen kann. Die Dunkelfeldmikroskopie muss sofort nach Entnahme der Probe durch Geübte erfolgen. Bei allen späteren Stadien steht die Serologie im Vordergrund. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die diagnostischen Methoden. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der verschiedenen Nachweismethoden.

Abkürzungen

CIA: Chemiluminescent Immunoassay
 CLIA: Chemiluminescent Immunoassay
 EIA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
 MSM: Männer, die Sex mit Männern haben
 PCR: Polymerase Chain Reaction
 RPR: Rapid Plasma Reagin
 TPPA: *Treponema pallidum*-Partikelsgglutination
 VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

Tabelle 1: Labordiagnostik.

Prinzip	Methode	Bemerkungen
<i>Erregernachweis</i>		
	Dunkelfeldmikroskopie	Muss sofort nach Entnahme der Probe durch Geübte erfolgen
	PCR	Besonders geeignet bei extragenitalen Läsionen, unklaren genitalen Läsionen (v.a. wenn differentialdiagnostisch Herpes genitalis, Lymphogranuloma venereum oder Ulcus molle in Frage kommen), nässende Läsionen bei Sekundärsyphilis
	Histochemischer Nachweis im Gewebe	
<i>Serologie</i>		
	Screening	Spezifischer Antikörpertest: – TPPA – EIA – CLIA (oder CIA) Bei Verdacht auf Primärsyphilis zusätzlich Nachweis spezifischer IgM (bei frischer Infektion deutlich sensitiver als VDRL/RPR) Bei negativem Screening und anhaltendem Verdacht bei Risikosituation vor weniger als drei Monaten Serologie nach zwei Wochen wiederholen
	Bestätigungstest	Nach wie vor gilt, dass ein positiver Screeningtest mit einem zweiten spezifischen Antikörpertest bestätigt werden sollte. Die Bestätigung muss nur bei der Erstdiagnose gemacht werden.
	Aktivitätstest	Zeigen Therapiebedürftigkeit an: – VDRL – RPR Cave: Bis zwei Wochen nach Auftreten des Ulkus können VDRL/RPR noch negativ sein. Alternativ: Nachweis spezifischer IgMv.a. bei negativem oder schwach reaktivem VDRL/RPR respektive persistierend positivem VDRL/RPR sowie ansteigendem TPPA, EIA oder CLIA

In der Schweiz werden Blutspender routinemässig auf Syphilis getestet. Ebenso sollen Organspender und Schwangere sowie Menschen mit erhöhtem Expositionsrisiko (z.B. Menschen mit häufig wechselnden Sexualpartnern, MSM, insbesondere solche mit HIV) auf Syphilis getestet werden. Die Testung bei Schwangeren sollte idealerweise im ersten Trimenon stattfinden und im Falle eines erhöhten Risikos einer Infektion im dritten Trimenon wiederholt werden. Im Falle eines positiven Screenings sollte ein infektiologisches/dermatologisches Konsilium eingeholt werden. Alle Syphilispatienten sollten auch auf HIV getestet werden. Gegebenenfalls sollte der Hepatitis-B-Status überprüft und, je nach Risikoverhalten, eine Testung auf Gonorrhoe, Chlamydien sowie weitere virale Hepatitiden gemacht werden.

Klinische Präsentation und Abklärungsweg

Ist die Infektion mit *Treponema pallidum* weniger als ein Jahr alt, spricht man aus therapeutischen Gründen von «Frühsyphilis». Primäre Syphilis, sekundäre Syphilis und frühlatente Syphilis (asymptomatische Form) fallen unter diesen Begriff. Besteht die Infektion länger als ein Jahr, wird dies als «Spätsyphilis» bezeichnet, die sich als spätlatente Syphilis (asymptomatische Form) oder tertiäre Syphilis manifestiert (Tab. 2). Im Folgenden gehen wir auf Besonderheiten der einzelnen Stadien ein.

Primärsyphilis

Neben dem klassischen, indurierten und wenig schmerzhaften genitalen Ulkus mit begleitender Lymphknotenschwellung (Primäraffekt) finden sich heute häufiger auch mehrere kleine, ausgestanzte und schmerzhafte Ulzera, welche stark an Herpes genitalis, Ulcus molle oder Lymphogranuloma venereum erinnern können (Abb. 2–4). In klinisch unklaren Situationen kann eine Multiplex-PCR, die gleichzeitig die Erreger von Syphilis, Herpes genitalis und Ulcus molle nachweist, in Erwägung gezogen werden [3]. Re-Infektionen verlaufen oft ohne erkennbaren Primäraffekt. Extragenitale Primäraffekte treten nicht selten auf und können zum Beispiel bei anorektaler Lokalisation unbemerkt bleiben. Bei rektalem Primäraffekt sind die paraaortalen Lymphknoten vergrössert und nicht die inguinalen, so dass auch dieser klinische Hinweis wegfällt. Bei analen Primäraffekten ist die Abgrenzung gegenüber Hämorrhoidalleiden und Analfissuren schwierig. Extragenitale Primäraffekte können prinzipiell an jeder mukokutanen Region auftreten, beispielsweise an Fingern, Brustwarzen,

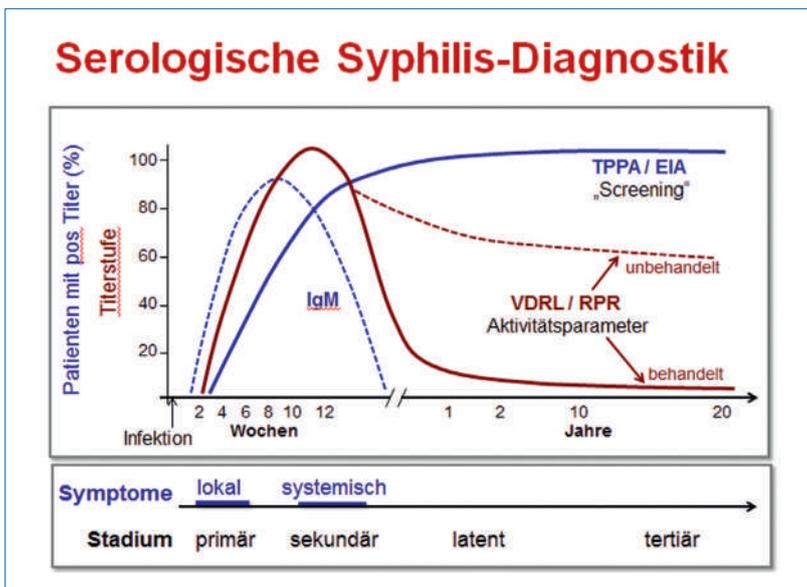


Abbildung 1: Serodiagnostik der Syphilis, adaptiert nach: Peeling, Bull World Health Organ, Vol. 82, June 2004.

Tabelle 2: Syphilisstadien (adaptiert nach Clement et al. JAMA-Reviewartikel).

Stadium	Zeitliches Auftreten	Symptome	Bemerkungen
<i>Frühsyphilis</i>			
Primär	2–4 Wochen, bis maximal 12 Wochen nach Infektion (median 21 Tage)	Schmerzloses Ulkus, häufig genital, auch rektal, anal, oral	Ulkus heilt spontan
Sekundär	0–8 Wochen nach Abheilen des Ulkus	Grosse Variation von Symptomen. Häufig: makulopapulöses Exanthem, Fieber, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie; selten: Ootosyphilis, syphilit. Uveitis	Exanthem häufig stammbetont, oft auch an Hand- und Fusssohlen
Frühlatent	Infektion <1 Jahr	Keine	Serologische Diagnose durch Serokonversion oder ≥ 4 -facher Anstieg von nicht-Treponemen spezifischen Antikörpern (RPR oder VDRL)
<i>Spätsyphilis</i>			
Spätlatent	Infektion >1 Jahr oder von unbestimmter Dauer	Keine	Wenn der Infektionszeitpunkt unbekannt ist, gilt das aus therapeutischen Gründen als spätlatente Syphilis
Tertiär	>1 Jahr bis Jahrzehnte nach Infektion	Aortenaneurysma (Metaaortitis luetica), Gummata	
<i>Neurosyphilis</i>			
Frühe Neurosyphilis	<1 Jahr nach Infektion	Visusverlust, plötzliche Taubheit, Meningitis, grosse Variation neurologischer Symptome	Kann zeitgleich mit Symptomen der primären oder sekundären Syphilis auftreten
Späte Neurosyphilis	>1 Jahr nach Infektion	Tabes dorsalis, progressive Paralyse	Selten

Augenlidern, Armen, Zehen und prästernal [4]. Oralsex ist eine mögliche Ursache für syphilitische Primäraffektionen an Mundschleimhaut und Lippen. Rund $\frac{2}{3}$ der extragenitalen Primäraffekte befinden sich im Kopf-/Halsbereich [4]. In solchen Situationen ist die läsionale PCR der Dunkelfeldmikroskopie oder Serologie klar überlegen. Es ist wichtig hervorzuheben, dass mit zunehmender Verbreitung von Oralsex, auch bei heterosexuellen Männern und Frauen, eine Zunahme der oralen Primäraffekte zu beobachten ist [5]. Bei ausgeprägter mandibulärer Lymphknotenschwellung sollte an einen oralen Primäraffekt gedacht werden. Ein derbes Ulkus kombiniert mit einer regionalen Lymphknotenschwellung wird primär oft als Karzinomkrankheit fehlinterpretiert.

Bei Verdacht erfolgt die Bestätigung einer Primärsyphilis mittels:

- positiver Syphilisserologie – bei initial negativem Befund: Serologie nach zwei bis vier Wochen wiederholen und/oder
- positiver Dunkelfeldmikroskopie- oder PCR-Erregernachweis aus Ulkus.

Hinweis: Ein spezifischer IgM-Nachweis (EIA) kann in der frühen Phase der Primärsyphilis vor dem RPR/VDRL-Test positiv sein [6, 7].

Sekundärsyphilis

Werden die Treponemen etwa zwei bis acht Wochen nach Abheilen des Primäraffekts, in rund 15% der

Fälle noch während seines Bestehens, hämatogen gestreut, so entwickelt sich eine Systemerkrankung, welche die sekundäre Syphilis einleitet [8, 9] (Abb. 5–7). Prinzipiell können alle Organe betroffen sein, was die unterschiedlichen klinischen Manifestationen erklärt. Neben den typischen Haut- und Schleimhautmanifestationen kann auch der Befall von inneren Organen die primäre, klinisch fassbare Syphilismanifestation sein. Es kann auch zu einem mäusefrassähnlichen Haarausfall (Alopecia syphilitica) kommen. Fieber und allgemeine Symptome wie Abgeschlagenheit, Gelenk-, Muskel- und Knochenschmerzen, begleitet von Halsschmerzen, Hepatomegalie und Hepatitis, sowie Gastritis können das Bild komplizieren. Seltener findet sich eine Glomerulonephritis, Iridozyklitis oder Meningitis. Patienten mit einer syphilitischen Meningitis zeigen Kopfschmerzen, Nackenschmerzen und gelegentlich Übelkeit. Ebenfalls können in diesem Stadium die Hirnnerven befallen sein. Betroffen sind vor allem die Hirnnerven II, III, VII und VIII. In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Schweizer Spitälern zahlreiche Patienten mit Ootosyphilis, syphilitischem Retinaödem oder syphilitischer Uveitis als Erstmanifestation einer Sekundärsyphilis gesehen. Es ist unabdingbar, bei unklarem Hör- oder Visusverlust beziehungsweise bei unklarer Uveitis, Pupillen- oder Augenmotilitätsstörungen frühzeitig an eine Syphilis zu denken und entsprechend eine Serologie und Liquorpunktion durchzuführen (siehe Neurosyphilis).

Bei Verdacht erfolgt die Bestätigung einer Sekundärsyphilis mittels:

- positiver Syphilisserologie: Die spezifische (z.B. TPPA, CIA, EIA) und die unspezifische Serologie (VDRL, RPR) müssen reaktiv sein;

und/oder positiver Befunde aus:

- Dunkelfeldmikroskopie- oder PCR-Erregernachweis aus nässend-erosiven Läsionen

und/oder

- neurologischer, ophthalmologischer respektive otologischer Untersuchung (in Abhängigkeit der klinischen Manifestation), kombiniert mit einer Liquorpunktion. Hinweis: Bei Ootosyphilis ist die Liquorpunktion in >90% negativ.

Tertiärsyphilis

Das Tertiärstadium der Syphilis wird frühestens nach einem Jahr nach Primärinfektion erreicht. Meist treten Symptome aber erst Jahre bis Jahrzehnte nach Infektion auf. Es können kutane, kardiovaskuläre oder zentralnervöse Manifestationen vorkommen. Die zentralnervöse Tertiärsyphilis ist charakterisiert

durch irreversible Gewebeeränderungen im ZNS, wobei Gehirn und Rückenmark beteiligt sein können. Das klinische Korrelat dazu ist die progressive Paralyse oder die Tabes dorsalis. Ein Knochenbefall ist selten.

Bei Verdacht erfolgt die Bestätigung der tertiären Syphilis mittels:

- positiver Syphilisserologie: Die spezifische Serologie (z.B. TPPA, CIA, EIA) muss reaktiv sein. Die unspezifische Serologie (VDRL, RPR) ist meist positiv, in Einzelfällen kann sie negativ ausfallen;

und positiven Befunden aus:

- neurologischer (Liquordiagnostik), ophthalmologischer, kardiologischer Untersuchung gegebenenfalls anhand von bildgebenden/histologischen Verfahren in Abhängigkeit der klinischen Manifestation.

Neurosyphilis

Eine Neurosyphilis kann in der Früh- sowie in der Spätsyphilis auftreten. Weitere Charakterisierung siehe in Tabelle 2. Aus historischen Gründen wird die



Abbildung 2: Multiple atypische Primäraffekte bei HIV-positivem Patienten.



Abbildung 3: Extragenitaler Primäraffekt am Finger.



Abbildung 4: Primäraffekt perianal.

Neurosyphilis oft unter dem Stadium der Tertiärsyphilis abgehandelt. Eine klinisch fassbare Neurosyphilis entwickelt sich etwa bei 5–10% der unbehandelten Patienten [9]. Eine negative Serologie im Blut ist ein zuverlässiges Ausschlusskriterium einer ZNS-Beteiligung.

Bei klinischem Verdacht auf eine Neurosyphilis und positiver Serologie im Blut wird eine Liquorpunktion zur Bestimmung von Zellzahl, Gesamtprotein und Liquorlaktat durchgeführt. Mehr als 5 Zellen/mm³ sowie erhöhtes Totalprotein im Liquor sind typisch für eine Neuroles. Zusätzlich erfolgt die gleichzeitige Untersuchung von Liquor und Serum zur Errechnung der Liquor/Serum-Quotienten für Albumin und Gesamt-IgG und eines Antikörperindexes für Treponementantikörper (z.B. ITpA-Index nach Müller und Prange oder TPPA-Index nach Luger) [10]. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen kann unter Umständen eine zerebrale Bildgebung weiterhelfen. Bei unklaren Befunden sollte ein Neurologe hinzugezogen werden.

Indikationen für eine Liquorpunktion

- Klinische Zeichen einer Neurosyphilis
- Augen- oder Ohrenbeteiligung
- Verdacht auf tertiäre Syphilis: Aortitis luetica, Knochenbeteiligung
- Bei Therapieversagern definiert durch fehlende 4-fache Reduktion des VDRL- oder RPR-Titers nach erfolgter Therapie (sechs bis zwölf Monate nach Therapie)
- Asymptomatische Syphilis und gleichzeitige HIV-Infektion, sofern VDRL >1:32 und/oder CD4-Zellen <350/mm³.

Re-Infektion

Eine erneute Infektion mit Treponemen zu einem späteren Zeitpunkt präsentiert sich klinisch gleich wie eine Erstinfektion mit den verschiedenen oben beschriebenen Stadien, wobei ein Primäraffekt fehlen kann. Die Immunantwort erfolgt im Sinne eines Boostereffektes und bewirkt einen starken Anstieg von IgG-Antikörpern und VDRL/RPR. Die spezifische IgM-Antikörperkinetik hingegen ist sehr variabel. Für die Diagnose im Labor ist das normale Vorgehen mit Screeningtest (TPPA, EIA oder CIA) und Aktivitätstest (VDRL oder RPR) empfohlen (Tab. 1). Für die Diagnose eines Re-Infekts wird ein mindestens 4-facher Anstieg des VDRL/RPR-Titers gefordert. Es kann auch ein starker Anstieg des TPPA-Titers beobachtet werden. Für die Therapie und das Therapiemonitoring gelten die gleichen Grundsätze wie in der Folge beschrieben.

Therapie

Bei klinisch hohem Verdacht auf eine aktive Syphilis soll nach Abnahme des diagnostischen Materials sofort mit der Therapie begonnen werden [8, 11]. Während für die unkomplizierte Primär- und Sekundärsyphilis bis ein Jahr nach Infektion eine einmalige Injektion mit Benzathin-Penicillin (langwirksames Penicillin) 2,4 Mio. I.E. i.m. genügt, ist die Spätsyphilis (>1 Jahr nach Infektion) mit drei Dosen (Tag 0, 7, 14) Benzathin-Penicillin 2,4 Mio. I.E. i.m. zu behandeln (Tab. 3) [11]. Bei unbekannter Dauer der Syphilis werden ebenfalls drei Dosen verabreicht. Für Personen mit einer HIV-Infektion wird das gleiche Vorgehen empfohlen [11, 12]. Wir weisen darauf hin, dass *unbe-*



Abbildung 5: Atypische multiple aphthöse Mundschleimhauterosionen im Rahmen der sekundären Syphilis.



Abbildung 6: AIDS-Patient mit Syphilis, atypisches ulcerierendes Syphilid im Rahmen der Lues II.



Abbildung 7: Palmare Syphilide im Rahmen der sekundären Syphilis.

dingt das langwirksame Penicillin (Benzathin-Penicillin), das in der Schweiz nach wie vor nur erschwert erhältlich ist, zu verwenden ist. Kurzwirksame Penicilline sind hingegen *unwirksam*.

Therapiealternativen, zum Beispiel bei Penicillinallergie, sollen mit Fachexperten (Infektiologe/Dermatovenerologe) abgesprochen werden (Tab. 3).

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es in seltenen Fällen bei der Therapie der Früh-syphilis mit Penicillin zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen kann. Einige Experten empfehlen vor der Penicillintherapie 50 mg Prednison p.o. oder alternativ Paracetamol (2–3 Dosen à 1 g p.o.) zu verabreichen. Eine Abgabe von Paracetamol in Reserve ist ratsam. Allerdings gibt es keine guten Daten, die zeigen, dass damit eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion verhindert werden kann.

Zur Vermeidung des Hoigné-Syndroms (embolisch-toxische Reaktion durch Mikrokristalle, die in den Kreislauf gelangen) müssen die Depot-Präparate i.m., langsam und unter mehrmaliger Kontrolle der extravasalen Lage der Kanüle, injiziert werden [11].

Die meisten Syphilispatienten können problemlos in der Hausarztpraxis behandelt werden, sofern ein rascher Zugang zum Benzathin-Penicillin gesichert ist. Bei unklaren Fällen oder Penicillinallergie empfiehlt sich die Überweisung an ein Zentrum.

Verfügbarkeit von Benzathin-Penicillin

Seit Jahren werden von verschiedenen Seiten, inklusive seitens des BAG Versuche unternommen, in der Schweiz tätige, pharmazeutische Unternehmen dazu zu bewegen, einen Antrag auf Zulassung von Benzathin-Penicillin zu stellen. Solange jedoch keine Firma bereit ist, hier tätig zu werden, muss die Substanz aus dem Ausland importiert werden (Pendysin oder Tardocillin aus Deutschland, Sigmacillin aus Italien und Lentocillin aus Portugal, Bicillin aus den USA, Retardpen aus Österreich oder Benzetacil aus Spanien).

Verschiedene Länder melden jedoch Lieferschwierigkeiten. Der Bezug erfolgt über die Kantonsapothek (siehe Liste der Kantonsapotheken von Swissmedic). Eine Sonderbewilligung zur Anwendung in der Schweiz ist nicht erforderlich.

Therapie der Neurosyphilis

Wegen der Blut-Hirn-Schranke muss die Neurosyphilis mit höheren Penicillin-Dosen und länger behandelt werden. Um eine treponemizide Antibiotikakonzentration im Liquor zu erreichen, müssen 18–24 Mio. I.E./Tag *kurzwirksames* Penicillin G (Benzyl-Penicillin), d.h. 3–4 Mio. I.E. alle 4 Stunden, über die Dauer von 14 Tagen intravenös verabreicht werden [11].

Therapiemonitoring

Serologische Kontrollen des Therapieeffektes sollen im Serum nach 3, 6, 12 und evtl. 24 Monaten respektive bis zur 4-fachen Titerreduktion von VDRL/RPR als Zeichen der Abheilung durchgeführt werden. Dies dauert in der Regel 6–12 Monate bei Primär- oder Sekundärsyphilis und 12–24 Monate bei spätlatenter Syphilis [2, 6].

Nach Therapie der Neurosyphilis erfolgen Liquorkontrollen alle sechs Monate, bis sich die Zellzahl normalisiert hat. Die Syphilistests im Liquor (Liquor-TPPA) können über Jahre positiv bleiben [9].

Korrespondenz:
 Prof. Peter Itin
 Dermatologie
 Universitätsspital Basel
 CH-4031 Basel
 peter.itin[at]usb.ch

Management der Sexualpartner

Patienten gelten vor allem im ersten Jahr der Infektion (Frühsyphilis) als sehr ansteckend. Aber auch Übertragungen in späteren Stadien sind beschrieben. Bezüglich des Sexualpartners empfehlen wir in Anlehnung an die Richtlinien des *Center for Disease Control and Prevention* folgendes Vorgehen [2]:

- Partner, bei denen der Sexualkontakt mehr als 90 Tage her ist, sollen serologisch getestet werden;
- Sexualpartner innerhalb der letzten 90 Tage sollen therapiert werden mit der Begründung, dass die Serologie in dieser Situation noch negativ sein kann, das heisst beim Therapieentscheid nicht weiterhilft.

Ungeschützter Geschlechtsverkehr kann nach Abheilen des Ulkus oder nach Verschwinden der Syphilide wieder aufgenommen werden, sofern in einer Partnerschaft der Partner/die Partnerin zeitgleich behandelt wurde. Bei asymptomatischen Fällen kann der ungeschützte Geschlechtsverkehr sieben Tage nach Benzathin-Penicillintherapie wieder aufgenommen werden.

Neuregelung von Syphilis-Meldungen

Im Jahr 2006 wurde die Syphilis, nach einem Unterbruch von sieben Jahren, wieder als obligatorisch meldepflichtig erklärt. Sowohl die Laboratorien als auch die Ärzteschaft wurden verpflichtet, alle neu

nachgewiesenen bzw. diagnostizierten Syphilis-Fälle zu melden. Die Qualität und Vollständigkeit der gemeldeten Daten sind jedoch unzureichend. Aus diesem Grund wurden die Syphilis-Falldefinition, die Meldekriterien sowie die Meldeformulare per 1. Januar 2015 revidiert.

Um die Datenqualität zu erhöhen, wurde entschieden, das ärztliche Ergänzungsmeldeformular zu vereinfachen und auf die Meldung der Resultate von Verlaufskontrollen bzw. der festgestellten Seronarben zu verzichten. Neu kann der diagnostizierende Arzt auch darauf hinweisen, dass er eine Syphilis direkt in der Praxis mittels Dunkelfeldmikroskopie bestätigt. Laborbestätigte Re-Infektionen sind nach wie vor zu melden. Die Labormeldung wurde um einige Methoden zur Diagnose der aktiven Syphilis ergänzt.

Finanzierung / Potentielle Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit. HIV- und STI-Fallzahlen 2013: Berichterstattung, Analyse und Trends. Bulletin 2014;20:351–380.
- 2 Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines, 2010. M M W R 2010;59:1–110.
- 3 Glatz M, Juricevic N, Altwegg M et al. A multicenter prospective trial to assess a new real-time polymerase chain reaction for detection of *Treponema pallidum*, Herpes simplex-1/2 and *Haemophilus ducreyi* in genital, anal and oropharyngeal ulcers. Clin Microbiol Infect 2014;Epub ahead of print.
- 4 Lautenschlager S. Frühmanifestationen der Syphilis. Schweiz Med Forum 2009;9:142–146.
- 5 Mercer CH, Tanton C, Prah P et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). Lancet 2013;382:1781–1794.
- 6 Fröhlich Knaute D, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. Clin Infect Dis 2012;55:1615–1622.
- 7 Bosshard PP. Usefulness of IgM-specific enzyme immunoassays for serodiagnosis of syphilis: Comparative evaluation of three different assays. J Infect 2013;67:35–42.
- 8 Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. J A M A 2014;312:1905–1917.
- 9 Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ et al. Syphilis. Guideline of the German Sexually Transmitted Diseases Society for diagnosis and therapy of syphilis. J D D G 2006;4:160–177.
- 10 Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD AIDS 2000;11:224–234.
- 11 Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec;28(12):1581–93.
- 12 Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF et al. A Single Dose of Benzathine Penicillin G Is as Effective as Multiple Doses of Benzathine Penicillin G for the Treatment of HIV-Infected Persons With Early Syphilis. Clin Infect Dis. 2015 Feb 15;60(4):653–60.

Tabelle 3: Behandlung der Syphilis (gilt gleichermassen für HIV-infizierte Patienten). Adaptiert nach «2014 European guideline on the management of syphilis».

Stadium	Therapie der Wahl	Alternative Nur nach Rücksprache mit dem Facharzt
Frühsyphilis	Benzathin-Penicillin 2,4 Mio. I.E. i.m. einmalig	Doxycyclin 100 mg 2x/Tag p.o. für 14 Tage. Äquivalenz zu Benzathin-Penicillin ist nicht gezeigt
Spätsyphilis	Benzathin-Penicillin 2,4 Mio. I.E. i.m., an Tag 0, 8, 15	Doxycyclin 100 mg 2x/Tag p.o. für 28 Tage. Äquivalenz zu Benzathin-Penicillin ist nicht gezeigt
Neurosyphilis	Penicillin G (Benzyl-Penicillin) i.v. 18–24 Mio. I.E./Tag, d.h. 3–4 Mio. I.E. alle 4 Stunden für 14 Tage Bei Penicillinallergie sollte nach Möglichkeit eine Desensibilisierung durchgeführt werden.	Ceftriaxon 2 g 1x tgl. i.v. für 14 Tage