

Syphilistherapie 2012

Leitlinien, Kontroversen, PEP?



H. Schöfer

**Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie , J.W. Goethe- Universität
Frankfurt/ M.**

Syphilistherapie 2012

A. Dürer 1496: Der Mann mit der „Franzosenkrankheit“.

El Malafrañcos morbo galloy
preseruatō ac Cura a Bartholo-
meo Steber Viennensi artium
medicīne doctore nuper edita.



Bartholomäus Steber
(Wien 1498):
Quecksilbersalben

Wasser des Jordan,
Arsen, Quecksilber,
Thallium, Guajakholz,
Jod, Wismut...

Hochgiftige
Substanzen,
hochgefährlicher
Krankheitsverlauf
→ Siechtum oder Tod
durch Syphilis oder
Therapie

Erst 400 Jahre später:
Salvarsan (1910) und
schließlich Penicillin
(1943)

Syphilis heute

Farhi D et al. Eur J Dermatol 2009; 19:484-9
Epidemiological and clinical presentation of syphilis in Paris. 284 consecutive cases 2000-2007

- **95% Männer (271/284)**
- **83% MSM (231/278)**
- **58% Männer: >10 Sexualpartner/Jahr**
- **19% Patienten, nie ein Kondom benutzen**
- **79% hatten zuvor mindestens 1x STI**
- **50,5% waren HIV+ (142/281)**



Pat. MH, 23 J.
Sekundärsyphilis, HIV+

Syphilistherapie 2012

1. Leitlinien

CDC (2010): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 59:RR12, 1-110

IUSTI (2008): European Guidelines on the management of syphilis. Int J STD AIDS. 2009;20:300-9

UK/British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. Clinical Effectiveness Group. Int J STD AIDS. 19:729-40.

DSTIG (2008): Diagnostik und Therapie der Syphilis. Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft (DSTDG) AWMF-Leitlinie 059/002. www.awmf.org

Spanien (2011), Österreich, Russland, Australien u.a.



Pat. MH, 23 J.
Sekundärsyphilis, HIV+



AWMF online



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften

Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft

2008

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 059/002

Entwicklungsstufe:

1

Diagnostik und Therapie der Syphilis

Gliederung

1. [Definition](#)
2. [Epidemiologie](#)

Anpassung an

- Nationale Gegebenheiten: Medizinhistorische, kulturelle Besonderheiten, Einstellung zur Sexualität usw.
- Nationale Gesetze (IfSG 2001)
- Nationale Zulassungen von diagnostischen Tests
- Nationale Zulassungen von Syphilistherapeutika

Syphilistherapie 2012

Therapie-Leitlinien der DSTIG 2008 (awmf.org)

Syph.
Stad.

I

Primäre Syphilis

II

Sekundärsyphilis

Latenz

Latente Syphilis

III

Tertiärsyphilis

IV

Metasyphilis PP, Tabes

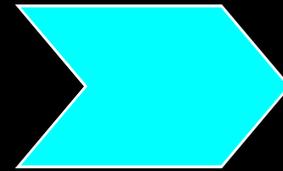
Neuro

Neurosyphilis

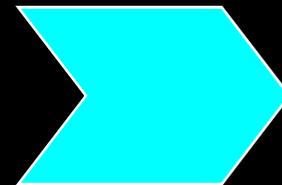
**Schwa
nger**

**Kon-
natal**

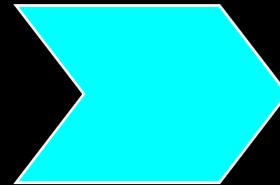
HIV



Frühsyphilis



Spätsyphilis



Neurosyphilis



Syphilis bei Schwangerschaft



Neugeborenen-Syphilis



Syphilis bei HIV-Infektion

Syph.
Stad.

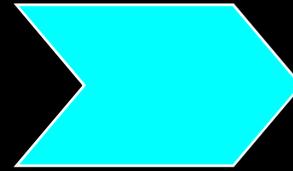
Syphilisstadien

I

Primäre Syphilis

II

Sekundärsyphilis



Frühsyphilis

Latenz

III

IV

Neuro

Schwa
nger

Kon-
natal

HIV



Syphilisstadien

Syph.
Stad.

I

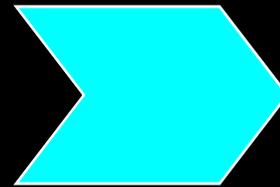
Latente Syphilis

II

Unbekannte Dauer

Latenz

Tertiärsyphilis



Spätsyphilis

III

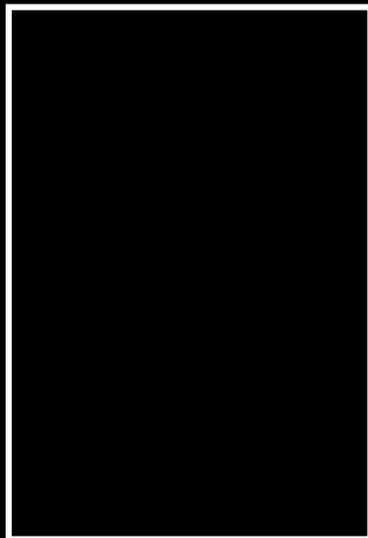
IV

Neuro

Schwa
nger

Kon-
natal

HIV



Therapie der Syphilis

- *Treponema pallidum*:
Keine Penicillinresistenz-
Entwicklung (seit >60 Jahren!)
- Generationszeit 30-33Std.
- Mindesttherapiedauer 10-11 Tage
- Wirksame (treponemizide) Penicillin G Spiegel
 $0,018\mu\text{g/ml} = 0,03 \text{ IE/ml}$)
- Orale Penicilline: Max. 30% Resorption ➔ i.m./ i.v.
- Stadiengerechte Therapie



Syphilistherapie

DSTIG Leitlinie 2008, CDC Guidelines 2010

		Frühsyphilis	Spätsyphilis
Benzathin- Benzyl- penicillin*	2,4 Mio. IE i.m.	1x	3x**
Bei Penicillinallergie:			
Doxycyclin	2x 100mg/Tag p.o.	14 d	28 d
Erythromycin	4x 0,5g/Tag p.o.	14 d	21 d
Ceftriaxon	1g/Tag i.v. Kurzinfusion 30 min	10 d	14 d

* = Pendysin®, Tardocillin*1200®, ** im Abstand von je 1 Woche

Syph.
Stad.

Therapie der Neurosyphilis

s.a. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

I

Empfohlen (1. Wahl):

II

Penicillin G kristalloide Lsg. 6x 3-4 Mio IE/Tag i.v, mindest. 14 Tage*

Latenz

oder (gleichwertig) „ „ 3x 10 oder 5x 5 Mio IE/Tag, „

III

oder Ceftriaxon 2g/Tag i.v. über 14 Tage (initial 4g)**

IV

Bei Penicillinallergie:

Neuro

Ceftriaxon oder Penicillin-Desensibilisierung (Chisholm 1997)

**Schwa
nger**

Alternative (3. Wahl):

**Kon-
natal**

Doxycyclin 2x200mg/Tag über 28 Tage***

HIV

(*RKI 2002, **Marra 2000, ***Clinical Effectiveness Group 1999)

Syphilistherapie bei HIV-Infektion

?



Syphilistherapie bei HIV-Infektion

Überarbeitete DSTIG Leitlinie 2008, CDC 2010

**Benzathin-
Benzyl-
Penicillin***

2,4 Mio. IE i.m.

Frühsyphilis

1x

Spätsyphilis

3x**

Prinzipiell wie bei immunkompetenten HIV-negativen
Patienten!

Cave: Häufiger frühe Neurosyphilis

* = Pendysin®, Tardocillin*1200®

** im Abstand von je 1 Woche

Syphilistherapie 2012 nach Leitlinien (nur 1. Wahl)

Stadium	DSTIG	CDC	IUSTI
Frühsyphilis	1 x BBP (= Benzathin-Benzylpenicillin, 2,4 Mill. IE i.m.	1 x BBP	1 x BBP oder Procain P 600 000 IE i.m./d 10-14d
Frühsyp. HIV+	wie HIV-neg. Pat.	wie HIV-neg. Pat.	wie HIV-neg. Pat.
Spätsyphilis	3 x BBP (Tag 1, 8, 15)	3 x BBP	3 x BBP oder Procain P 600 000 IE i.m./d 17-21d
Spätsyp. HIV+	wie HIV-neg. Pat.	wie HIV-neg. Pat.	wie HIV-neg. Pat.
Neurosyphilis	6x 3-4 od. 3x 10Mill. IE /d wäßriges Penicillin G i.v.; oder Ceftriaxon 2g i.v./d 14d (initial 4g)	Wäßrig-kristall. Penicillin G 6x 3-4 Mill. IE/d oder Dauerinf. 10-14d	Wäßriges Penicillin G 6x 3-4 Mill IE/d i.v. 18-21d, oder Procain P 1,2-2,4/d Mill. i.m. + 4x 0,5g Probenecid/d 10-17d
Neurosyp.HIV+	wie HIV-neg. Pat. Nachkontrollen wichtig!	wie HIV-neg. Pat. Nachkontrollen!	wie HIV-neg. Pat. Nachkontrollen!

Therapiekontrollen

Klinik und Serologie vierteljährlich für 1 Jahr
(bei HIV⁺ zusätzlich nach 2 Jahren)

Erfolgreiche Therapie:

- Verschwinden der klinischen Symptome
- VDRL: Titerabfall um ≥ 2 Verdünnungsstufen,
Kein Wiederanstieg innerhalb eines Jahres
- IgM-Antikörper nicht mehr nachweisbar:
Nach 6-12 (24) Monaten

Therapiekontrollen

Ghanem KG 2007 Sex Transm Inf 83:97-101

Mittlere Dauer bis zum serologischen
Therapieerfolg:

HIV⁻ Pat.: 126 Tage

HIV⁺ Pat.: 278 Tage* (* p<0,001)

Verspäte serologische Reaktion auf Therapie bei HIV⁺
ist kein Therapieversagen!

Versagen verschiedener Antibiotika bei der Syphilistherapie HIV-Infizierter

Penicillin-G i.v./Procain-Penicillin i.m.: 18%

MALONE JL 1995: 18% serolog. und/oder klinisches Versagen

Benzathin-Benzylpenicillin i.m.: 5-18%

GORDON SM 1994, WALTER T 2006, RIEDNER 2005, ROLFS 1996

Ceftriaxon i.m./i.v.: 23 %

DOWELL ME 1992, 23% serolog., 2% symptom. Neurosyphilis!

Resistenz gegen Makrolide: Erythromycin, Azithromycin

Nachsorge n. Syphilistherapie

Ghanem KG 2007 Sex Transm Inf 83:97-101

HIV- Pat. :

Nur 168/1000 (8,4%) Pat. in Nachsorge,
davon 3% Therapieversager

HIV+ Pat. :

Nur 129/450 (28,4%) Pat. in Nachsorge,
davon 17% Therapieversager

Syphilistherapie 2012

Kontroversen

1. Ist die Standardtherapie der Frühsyphilis mit BBP auch für HIV-Infizierte ausreichend? (ausreichend sicher?)

Kontra (gleiche Therapie) : Bei HIV+ etwas (?) höheres Risiko für Neurosyphilis und serologisches Therapieversagen

Pro (gleiche Therapie): Keine andere Therapie zeigte sich bei HIV+ der Standardtherapie überlegen (Rofls 1997). Erhöhte Neurosyphilisrate und verspätete Seroreversion bei allen verglichenen Therapien gleich.

Fazit: Gleiche Therapie für HIV-/HIV+ Pat. Mit BBP, aber sorgfältige Nachkontrollen über 2 Jahre (DSTIG, CDC, IUSTI-LL)



Syphilistherapie 2012

Kontroversen

2. Kann eine Therapie der frühen Syphilis mit oralem Azithromycin empfohlen werden?

Pro Azithromycin: einfache Einmalgabe von 2g p.o.
Therapieergebnisse sehr gut mit anderen Therapien vergleichbar (Riedner 2005, Bai 2008)

Kontra: Nachgewiesene Resistenzmutationen für Azithromycin/Makrolidantibiotika
(Häufigkeit unbekannt: Mutation A2058G des 23S rRNS Gens (2002) und A2059G (Shanghai, Zhou 2007))

Fazit: Keine der Leitlinien empfiehlt Azithromycin als Standardtherapie. Nur in Ausnahmesituationen.



Syphilistherapie 2012

Kontroversen

3. Lumbalpunktion? Bei welchen Patienten?

- **Obligat:** Alle Syphilispatienten mit neurologischen Symptomen
- **Erwägen:** Ausbleiben des serologischen Therapieerfolges n. 6-12 (24) Monaten
- **Erwägen:** HIV-Infizierte mit weniger als 350 CD4-Zellen und/oder einem VDRL-Titer $\geq 1:32$? (erhöhtes Risiko für Neurosyphilis)
- **Nicht indiziert:** Patienten mit asymptomatischer später latenter Syphilis (inkl. HIV+ Pat.): Kein Benefit durch Liquordiagnostik (Ghanem 2011)

Syphilistherapie 2012

Weitere Kontroversen

5. Welche Therapie ist bei Penicillinallergie empfehlenswert?

- Desensibilisierung? (CDC)
- Ceftriaxon?
K.I. Typ 1 Allergie auf Penicilline
- Orales Doxycyclin
(2x100mg/d über 2-3 Wo.)?

→ Sorgfältige Therapiekontrollen!

PEP

Postexpositionsprophylaxe
für Syphilis (incubating syphilis)?

*Casi
clinici*

*Case
reports*

Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury: why not take a prophylaxis?

Caso clinico di sieroconversione per sifilide dopo puntura accidentale. Perché non effettuare una profilassi?

Alfredo Franco¹, Lucia Aprea¹, Chiara Dell'Isola¹,
Francesco Saverio Faella¹, Francesca Maria Felaco², Elio Manzillo¹,
Fiorella Martucci¹, Teresa Pizzella¹, Matilde Sansone³,
Francesco Simioli¹, Stefania Simioli³, Crescenzo Maria Izzo¹

¹Infectious Diseases Hospital "D. Cotugno", Naples;

²Department of Infectious Diseases, Second University of Naples;

³Department of Gynaecology, "Federico II" University of Naples, Italy

Empfehlung nach akzidenteller Exposition gegenüber *T. pallidum*:

→ prophylaktische Gabe einer **Standarddosis BBP** (2,4 Mill. IE, i.m.)

PEP- Postexpositions-Prophylaxe

Häufigste Indikation:

Einvernehmlicher oder erzwungener sexueller Kontakt mit einem Patienten mit florider Syphilis (hohes Übertragungsrisiko)

Seltene Indikationen:

Nadelstichverletzungen

Laborarbeiten mit *T. pallidum*

Bluttransfusionen, Hämodialyse

Empfohlene PEP:

Benzathin-Benzylpenicillin i.m. einmalig 2,4 Mio. IE (wie Therapie der Frühsyphilis) (Franco et al.2007).

Azithromycin 1g p.o. einmalig (Hook EW 1999, Blandford JM 2003)

Obligat:

Zusätzliche STI-Diagnostik: HIV, Hepatitis B,C ggfls. weitere STI.

PEP- Postexpositions-Prophylaxe

Häufigste Indikation:

Einvernehmlicher oder erzwungener sexueller Kontakt mit einem Patienten mit florider Syphilis (hohes Übertragungsrisiko)

Seltene Indikationen:

Nadelstichverletzungen

Laborarbeiten mit *T. pallidum*

Bluttransfusionen, Hämodialyse

PEP- Postexpositions-Prophylaxe

Empfohlene PEP:

- Benzathin-Benzylpenicillin i.m. einmalig 2,4 Mio. IE (wie Therapie der Frühsyphilis)
(Franco et al 2007 u.a.)
- Azithromycin 1g p.o. einmalig
(Hook EW 1999, Blandford JM 2003)

Obligat:

Zusätzliche STI-Diagnostik: HIV, Hepatitis B,C
ggfls. weitere STI.

Zusammenfassung: Syphilistherapie 2012₁

- **Standardtherapie:**
Benzathin-Benzylpenicillin (Pendysin[®]/Tardocillin[®])
Frühsyphilis 1x, Spätsyphilis 3x
- **Kontroversen:**
Erhöhtes Risiko von Therapieversagen und Neurosyphilis bei HIV-Koinfektion durch BBP?
➔ Bisherige Studienlage: kein Nachteil bei Anwendung der Standardtherapie
- **Azithromycin** : Kein Standard! Resistenzsituation?

Zusammenfassung: Syphilistherapie 2012₂

- **Ceftriaxon** : Optimale Dosierung? 1g/2g; i.m./i.v .
Ceftriaxon: Therapiedauer? 10-14 Tage
- **Indikationen** der Liquordiagnostik?
- **Definition** der liquorserologischen Diagnose Neurosyphilis ?
- **Postexpositionsprophylaxe**:
Standarddosis Benzathin-Benzylpenicillin 1x i.m.
oder Azithromycin 1g 1x p.o.
- Beachtung weiterer **Koinfektionen**, v.a. HIV, Hepatitis

Zusammenfassung: Aktuelle Literatur zur Klinik und Therapie der STI

- Derma-Net-Online.de (2012)

Erkrankungen

der Genitalregion

Kap. 9.6. I. Effendy und
W. Krause

Syphilis

Kap. 2.7.1 H. Schöfer

Gonorrhoe

Kap. 2.7.2. P. Kohl



Sexually Transmitted Diseases (STDs)

Sexually Transmitted Diseases

Diseases & Related Conditions

Pregnancy & Infertility

Publications & Products

Program Tools

Projects & Initiatives

Data & Statistics

Training

Treatment

2010 Guidelines

► **Table of Contents**

eBook

Expedited Partner

[Sexually Transmitted Diseases](#) > [Treatment](#) > [2010 Guidelines](#)



Sexually Transmitted Diseases
Treatment Guidelines, 2010

Table of Contents

Next Page: [Summary, Introduction and Methods](#) ►

- [Summary](#)
- [Introduction](#)
- [Methods](#)
- [Clinical Prevention Guidance](#)
 - [STD/HIV Prevention Counseling](#)
 - [Prevention Methods](#)

GUIDELINES

UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008

M Kingston MBBS MRCP*, **P French** MBChB FRCP[†], **B Goh** FRCP[‡], **P Goold** MBBS MRCP[§], **S Higgins** FRCP**,
A Sukthankar FRCP*, **C Stott** RGN BSc*, **A Turner** MBChB FRCPath^{††}, **C Tyler** RGN MSc[‡] and
H Young DSc FRCPath^{††}

*Manchester Centre for Sexual Health, The Hathersage Centre, 280, Upper Brook Street, Manchester M13 0FH; [†]Department of Genitourinary Medicine, Mortimer Market Centre, Off Capper Street, London WC1E 6JB; [‡]Department of Genitourinary Medicine, Ambrose King Centre, The Royal London Hospital, Turner Street, London E1 1BB; [§]Department of Genitourinary Medicine, Whittall Street Clinic, Whittall Street, B4 6DH; **Department of Genitourinary Medicine, Outpatients Department, North Manchester General Hospital, Pennine Acute Hospitals NHS Trust, Crumpsall, Manchester M13 9WL; ^{††}Department of Clinical Virology, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester M13 9WL; ^{‡‡}Royal Infirmary of Edinburgh, 51 Little France Cr, Old Dalkeith Road, Edinburgh EH16 4SA, UK (the Syphilis Guidelines Revision Group 2008)