

Syphilis in Deutschland 2006

Nach der Einführung einer Labormeldepflicht für Syphilis-Diagnosen durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahre 2001 stieg die Zahl der gemeldeten Infektionen zunächst von 1.697 im Jahre 2001 auf 3.352 im Jahre 2004 an. Im Jahr 2006 wurden dem RKI 3.147 Syphilis-Fälle gemeldet. Seit dem Jahr 2004 stabilisieren sich die Meldeszahlen für die Syphilis bundesweit auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr. Hinter den bundesweit relativ stabilen Zahlen verbergen sich jedoch zeitlich gegeneinander versetzte regionale Schwankungen und zwei unterschiedliche Epidemien.

Die Syphilismeldungen in Deutschland werden im Grunde aus zwei unterschiedlichen Epidemien mit unterschiedlicher Dynamik gespeist (siehe Abb. 1): eine Epidemie bei Männern, die Sex mit Männern haben, und eine Epidemie bei Heterosexuellen. Die Epidemie unter Heterosexuellen ist zum Teil mit der Epidemie bei MSM verzahnt; Ausgangspunkte für heterosexuelle Infektionsketten können sein:

- direkt oder indirekt (über einen infizierten Partner) aus dem Ausland importierte Infektionen; die meisten dieser importierten Infektionen stammen in Deutschland derzeit aus Ost- und Zentraleuropa, wo es größere Syphilis-Epidemien in der heterosexuellen Bevölkerung gibt.
- sporadische Infektionen von Partnerinnen bisexueller Männer. Solche sporadisch auftretenden Infektionen führen in der Regel nicht zu längeren Infektionsketten.
- Einbringen einer Syphilis, in der Regel aus einer der beiden genannten Quellen, in ein heterosexuelles Netzwerk mit hö-

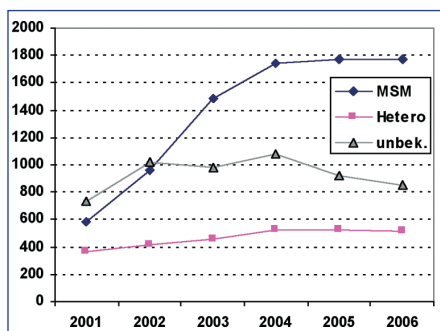


Abb. 1: Gemeldete Syphilis-Fälle nach Übertragungsrisiko, Deutschland, 2001 bis 2006

heren Partnerzahlen und schnell wechselnden Partnern. Dies können Prostitutions-Szenen sein, aber auch andere Gruppen mit erhöhten Übertragungsriskiken wie z.B. Swinger-Clubs.

Die heterosexuelle Epidemie setzt sich zusammen aus einer größeren Zahl unverknüpfter sporadischer Infektionen und einigen lokalen, regionalen oder auch überregionalen „Ausbrüchen“ bzw. Infektionsketten in sexuellen Netzwerken. Demgegenüber stellt sich die Epidemie bei MSM als ein großes, vielfach untereinander verzahntes Netz lokaler und regionaler Infektionsketten dar.

Bei 75% der Meldungen liegen Angaben des Labors oder des behandelnden Arztes zur klinischen Symptomatik bzw. zum Infektionsstadium vor. Bei den Meldungen mit klinischen Angaben handelt es sich bei 36% der Diagnosen um ein Primärstadium, bei 35% um ein Sekundärstadium und bei 28% um eine Infektion im Stadium der Früh- oder Spätlatenz (Vergleichswerte für 2005: 35%, 36% und 27%).

SYPHILIS BEI HETEROSEXUELLEN: VOR ALLEM LOCALE AUSBRÜCHE

Im Verlauf der letzten Jahre ist die Zahl der Syphilismeldungen, bei denen heterosexuelle Kontakte als Ursache angegeben wurden, von 370 im Jahre 2001 auf 518 im Jahre 2006 angestiegen. Der Anstieg erfolgte jedoch parallel zu einem sehr viel deutlicheren Anstieg von Syphilismeldungen bei MSM und zu einem Rückgang der Meldungen ohne Angabe eines Infektionsrisikos. Da Infektionsrisiken über

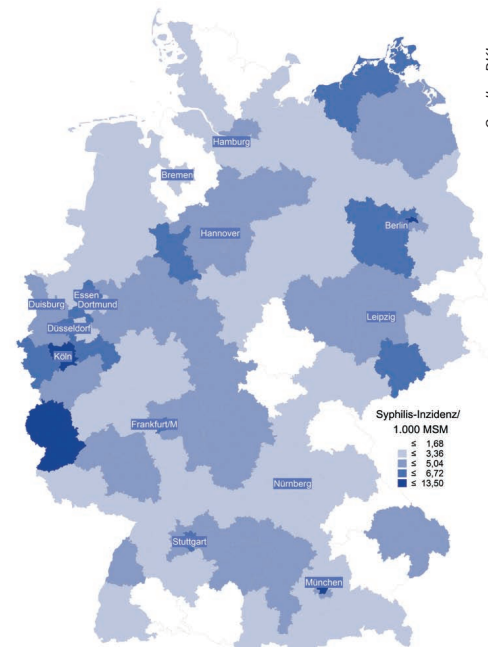


Abb. 2: : Inzidenz gemeldeter Syphilis bei Männern mit Angabe eines Infektionsrisikos über gleichgeschlechtliche Kontakte in Fällen pro 1.000 bezogen auf die geschätzte MSM-Population in Postleitzustellern (PLZ-Zweisteller) im Jahr 2006

gleichgeschlechtliche Sexualkontakte beim Arzt nicht immer angegeben werden, muss davon ausgegangen werden, dass nicht nur unter den Meldungen ohne Angabe von Infektionsrisiken, sondern auch unter den Meldungen mit Angabe eines heterosexuellen Risikos sich noch eine unbekannte Anzahl von Infektionen verbirgt, die über gleichgeschlechtliche Sexualkontakte erworben wurden. Gleichzeitig legt die Erfahrung mit Syphilismeldungen im Rahmen erkannter heterosexueller Ausbrüche wie auch die Meldung von Syphilisfällen bei Frauen ohne Angabe eines Infektionsrisikos nahe, dass ein Teil der Meldungen mit unbekanntem Infektionsrisiko sehr wohl auf heterosexuelle Übertragungen zurückzuführen ist.

In folgenden Regionen können vermutliche längere und kürzere heterosexuelle Infektionsketten („Ausbrüche“) im Jahr 2006 identifiziert werden: im Großraum Aachen mit einem bekannten, auf Eindringen der Syphilis in die Drogenbeschaffungs-Prostitutionszene Aachens beruhenden Ausbruchsgeschehen¹, im Rhein-Main-Gebiet, aus dem ebenfalls wiederholt Syphilismel-

dungen von Frauen aus dem Prostitutionsbereich erfolgt sind, in den Regionen um Kassel, Hannover, Rostock, Hamburg, Duisburg, Osnabrück und Halle/Leipzig². In den übrigen Regionen scheint es sich vorwiegend um sporadische Übertragungen zu handeln, die möglicherweise in zunehmendem Umfang mit der MSM-Epidemie verknüpft sind. Darauf deuten folgende Indizien hin: Der Anteil der Meldungen, bei denen als Herkunftsregion Zentral- oder Osteuropa angegeben wird, geht leicht zurück, während der Anteil der Personen deutscher Herkunft deutlich steigt. Vergleicht man die Entwicklung der Altersstruktur bei den weiblichen Syphilisfällen mit der bei MSM fällt auf, dass parallel in beiden Gruppen der Anteil der über 40-Jährigen zunimmt.

SYPHILIS BEI MSM: BUNDESWEIT AUF HÖHEREM ENDEMISCHEN NIVEAU STABILISIERT

Angaben zum Infektionsrisiko liegen für 73% aller Meldungen vor. Bei diesen Meldungen blieb der Anteil der Fälle, die vermutlich über sexuelle Kontakte zwischen Männern übertragen wurden, mit 77% auf dem Vorjahresniveau. Der Anteil der bei Heterosexuellen diagnostizierten Fälle blieb ebenfalls stabil bei 22%. Unter der Annahme, dass diese Verteilung für alle Fälle zutrifft, werden drei Viertel aller in Deutschland gemeldeten Syphilis-Fälle über sexuelle Kontakte zwischen Männern übertragen. In den am stärksten betroffenen Altersgruppen (20-50 Jahre) ist das Risiko für einen Mann, sich bei gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten mit einer Syphilis zu infizieren etwa 200-300 mal höher als bei heterosexuellen Kontakten (unter der Annahme, dass der Anteil von MSM an der männlichen Bevölkerung in diesen Altersgruppen zwischen 3 und 3,5% liegt).

Bei homosexuellen Männern wurden Zunahmen der Meldungen gegenüber 2005 vor allem in der Region Trier und in weiten Teilen Baden-Württembergs sowie Nordrhein-Westfalens verzeichnet (vergl.

Syphilis-„Ausbrüche“ 2006/07 unter MSM		
	Bundesland*	Regierungsbezirk*
Januar 2006	NRW (Männer)	Arnsberg
Februar 2006	Mecklenburg-Vorpommern	
Juli 2006	Niedersachsen (Männer), NRW	Köln (Männer)
August 2006	Berlin (Männer)	Hannover
September 2006	Rheinland-Pfalz (Männer) Sachsen (Männer)	Koblenz
Oktober 2006	Baden-Württemberg	Stuttgart (Männer) Kassel (Männer)
November 2006	Baden-Württemberg (Männer)	Freiburg (Männer)
Dezember 2006	Mecklenburg-Vorpommern	Düsseldorf (Männer)
Januar 2007	Bayern (Männer) Baden-Württemberg (Männer)	Karlsruhe (Männer) Oberbayern (Männer) Düsseldorf (Männer)
Februar 2007	Bayern (Männer)	Niederbayern
März 2007		Tübingen

Tab. 1: Ausbruchsdefinition: im entsprechenden Monat gemeldeter Wert ist \geq Mittelwert + 2x Standardabweichung (und $>$ oberer Grenzwert der Poissonverteilung für Werte <21) der vorangegangenen 6 Monate * Ebene, auf der das „Ausbruchsgeschehen“ entdeckt werden kann

Abb. 2). Die Entwicklung in Nordrhein-Westfalen zeichnet sich dadurch aus, dass in diesem Bundesland die Zahl der Syphilismeldungen seit 2001 ohne Unterbrechung kontinuierlich zugenommen hat. Ein Grund dafür mag in der hohen Bevölkerungsdichte und – damit zusammenhängend – vergleichsweise höheren Partnerzahlen von MSM liegen.

Die beobachtete Entwicklung deutet darauf hin, dass sich die Syphilis unter MSM bundesweit auf einem erhöhten endemischen Niveau stabilisiert, wobei es außerhalb der Metropolen (Berlin, Hamburg, München, Köln, Frankfurt) in mittleren Großstädten und ländlichen Regionen zu begrenzten regionalen „Ausbrüchen“ kommen kann (siehe Tab. 1). Nach den bisherigen Beobachtungen handelt es sich bei diesen „Ausbrüchen“ in den meisten Fällen um vorübergehende deutliche Steigerungen der Meldezahlen, die aber häufig auf Grund des Zeitverzugs von Meldung und Registrierung der Meldung in der Datenbank zum Zeitpunkt der Erkennung bereits wieder auf das Ausgangsniveau abgesunken sind.

REINFEKTION ODER REAKTIVIERUNG?

Ein zunehmendes Problem bei der epidemiologischen Bewertung stellt die Einord-

nung einer Neumeldung eines bereits zuvor gemeldeten Syphilis-Patienten entweder als Re-Infektion oder als Reaktivierung bei nicht ausreichender Behandlung (Syphilis non satis curata) dar. Re-Infektionen werden als neue Fälle ausgewiesen, Reaktivierungen dagegen nicht. Sofern keine entsprechende Bewertung durch den behandelnden Arzt erfolgt und zwischen den Meldungen ein Zeitraum von mehr als sechs Monaten liegt, werden unklare Fälle bei der Dateneingabe in der Regel als Re-Infektionen klassifiziert.

Bei den Meldungen aus den Großstädten Berlin, Hamburg, München, Köln und Frankfurt liegt der Anteil der Meldungen mit ärztlicher Beurteilung, bei denen die Meldung als eine Re-Infektion eingestuft wird, mittlerweile bei 50%. Dies unterstreicht die Bedeutung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, zum einen um den Erfolg einer Therapie zu dokumentieren, zum anderen um Re-Infektionen möglichst rasch zu entdecken. Auf Grundlage der Laborbefunde ist eine Differenzierung höchstens bei Kenntnis der Ergebnisse regelmäßiger Voruntersuchungen, auf Grundlage der Klinik nur bei erneutem Primäraffekt möglich. Entsprechende Angaben auf den Meldebögen sind oft unvollständig und bei



Quelle: RV

Abb. 3: Lues Primäraffekt, „Abklatsch-Ulkus“

einem Arztwechsel wird dem neuen Arzt eine in der Vorgeschichte diagnostizierte und behandelte Syphilis nicht immer mitgeteilt.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion die immunologische Kontrolle des im Rahmen des Sekundärstadiums häufig erfolgenden ZNS-Befalls schlechter gelingt^{3,4}. Da das frühere Standardpräparat zur Syphilis-Therapie, Clemizol-Penicillin, nicht mehr auf dem Markt verfügbar ist, werden aktuell bevorzugt i.m.-Therapien eingesetzt, die bei einer Neurolues und bei Patienten mit HIV-Koinfektion häufiger versagen. Hinter der hohen Rate an gemeldeten Reinfektionen könnten sich daher auch in steigendem Umfang unzureichend behandelte Syphilisfälle verbergen, bei denen sich eine Neurosyphilis entwickelt.

JE HÄUFIGER EINE REINFEKTION, UMSO SCHWIERIGER DIE VERLAUFSKONTROLLE

Die Frage, unter welchen Bedingungen eine Lumbalpunktion zur Diagnose einer Neurosyphilis durchgeführt werden soll, ist auch unter Experten umstritten. Die Lumbalpunktion wird in der Regel stationär durchgeführt und kann für den Patienten sehr unangenehm sein. Empfohlen wird eine Lumbalpunktion bei Syphilispatienten mit neurologischen, ophthalmologischen und otologischen Symptomen, bei klinischen Hinweisen auf eine tertiäre Syphilis, bei Behandlungsversagen (definiert als Wiederauftreten oder Persistenz von Symptomen, fehlendem deutlichem Rückgang der nicht-treponemalen Teste (VDRL,

KBR) und spätlatenter Syphilis⁵. Für die letztgenannte Indikation zeigen neuere Studien, dass ein negativer VDRL-Befund im Serum einen hohen negativen Vorhersagewert besitzt und das Risiko bei einem KBR-Titer im Serum von 1:32 oder höher für HIV-koinfizierte Patienten 11-fach erhöht ist⁶.

Auf der anderen Seite ist die immunologische Antwort auf eine Treponemen-Infektion und die Rolle der CD4-T-Lymphozyten bei dieser Immunantwort bislang unzureichend charakterisiert. Daher ist auch nicht auszuschließen, dass insbesondere bei unbehandelter HIV-Infektion die Entwicklung einer Immunantwort gegen *Treponema pallidum* gestört sein kann und es daher leichter als bei Immungesunden zu Reinfektionen kommt. Je häufiger es zu Reinfektionen kommt, desto problematischer wird auf Grund der wiederholten Stimulierung der Antikörperproduktion auch die auf serologischen Parametern beruhende Verlaufskontrolle. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie aus den USA wurde eine 6-fach höhere Rate eines serologischen Therapieversagens bei HIV-positiven Patienten mit Syphilis festgestellt als bei HIV-negativen Patienten. Da Therapieerfolg als Abfall der nicht-treponemalen Teste um mindestens zwei Titerstufen definiert ist und die mittlere Zeitdauer bis zu einem signifikanten Titerabfall bei HIV-positiven Patienten mit 278 Tagen mehr als doppelt so lang wie bei HIV-negativen Patienten (128 Tage) war, ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtung unklar⁶.

HIV-SYPHILIS-INTERAKTIONEN

Es wird ein epidemiologischer Synergismus zwischen HIV und Syphilis postuliert⁴, der auf verschiedenen Faktoren beruht:

- ähnliche Übertragungswege und sexuelles Risikoverhalten,
- gestörte Barrierefunktion der Haut oder Schleimhaut beim Primärulkus (Erleichterung einer HIV-Infektion und einer HIV-Übertragung) und

- Aktivierung von Immunzellen in genitalen Läsionen durch Treponemen und deren Lipoproteine (Steigerung der HIV-Konzentration in genitalen Sekreten bei HIV-Koinfizierten und erhöhte Suszeptibilität für eine HIV-Infektion bei HIV-Negativen).

Neue Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass es auch im Rahmen des Sekundärstadiums zu immunologischen Veränderungen kommt, die sowohl die Übertragung von HIV als auch die Infektion mit HIV begünstigen könnten: Immunzellen wie T-Lymphozyten, Dendritische Zellen und Makrophagen in syphilitischen Hautläsionen wie auch im peripheren Blut exprimieren bei einer Syphilis verstärkt den HIV-Korezeptor CCR5 und befinden sich in einem aktivierten Zustand. Dadurch sind die Bedingungen für das Angehen einer HIV-Infektion deutlich verbessert, und bei (vor allem nicht antiretroviral therapierten) HIV-Infizierten wird die Replikation von HIV in infizierten Zellen stimuliert⁷.

In welchem Umfang eine verstärkte Syphiliszirkulation Einfluss auf die HIV-Ausbreitung hat, ist umstritten. Aus San Francisco wird berichtet, dass trotz deutlicher Zunahme der Syphilis zwischen 1999 und 2001 die HIV-Inzidenz bei MSM zurückging. Die bisherigen Beobachtungen in Deutschland deuten dagegen darauf hin, dass Zunahmen der Syphilis-Inzidenz in den letzten Jahren in der Regel in engem zeitlichen und örtlichen Zusammenhang mit Anstiegen bei den HIV-Diagnosezahlen stehen. Unterschiede könnten damit zusammenhängen, dass sich der Anteil der nicht antiretroviral therapierten HIV-Infizierten mit Syphilis-Koinfektion in den letzten Jahren deutlich erhöht hat (auf Grund des späteren Therapiebeginns seit ca. 2000). Angesichts der methodischen Probleme, die HIV-Neuinfektionsraten zu bestimmen, sind kausale Zusammenhänge aber durch epidemiologische Beobachtungen schwer zu belegen. Vielfältige anekdotische Berichte über offensichtliche Ko-Übertragungen oder zumindest Ko-Di-

agnosen von HIV und Syphilis sprechen zwar ebenfalls für einen epidemiologischen Synergieeffekt, könnten aber auch ein subjektiv verfälschtes Bild liefern.

VERÄNDERTES RISIKOVERHALTEN ERFORDERT MEHR UNTERSUCHUNGEN AUF STI-INFESTIONEN

Ein zunehmendes Risiko für eine verstärkte Zirkulation der Syphilis bei MSM nach dem Jahr 2000 war in gewissem Umfang wahrscheinlich unvermeidlich. Das „AIDS-Trauma“ welches in der zweiten Hälfte der 80er und ersten Hälfte der 90er Jahre bei MSM zu tiefgreifenden Veränderungen des sexuellen Verhaltens geführt hatte, hat durch die Verwandlung von AIDS von einem Todesurteil in die behandelbare chronische HIV-Infektion unwiederbringlich eine Abschwächung erfahren. Wiederholungsuntersuchungen zur Veränderung sexuellen Verhaltens bei MSM belegen eine Rückkehr zu den – höheren – durchschnittlichen Partnerzahlen vor AIDS und zu einer weniger leibfernen Sexualität. Da die leicht übertragbare Syphilis auch bei Sexualkontakten übertragen wird, bei denen nur sehr selten Kondome verwendet werden (z.B. Oralverkehr⁸), trägt allein schon die Zunahme der Partnerzahlen zu den verbesserten Ausbreitungsbedingungen für die Syphilis wesentlich bei. Als zusätzlicher verstärkender Faktor erweist sich das populärer werdende „Serosorting“ oder „Seroguesing“ bei MSM (Verzicht auf Kondomnutzung bei gesichert oder vermutet gleichem HIV-Status), das vor allem bei HIV-positiv getesteten MSM zu einer deutlichen Akkumulation von STI-Infektionsrisiken führt. In einer großen Internet-basierten Studie des RKI im Jahr 2006 berichteten 45% der HIV-infizierten Teilnehmer über eine Syphilis in der Vorgeschichte gegenüber 8,5% der HIV-negativen Teilnehmer. Unter denjenigen, die eine Syphilisdiagnose in den vorangegangenen 12 Monaten angaben, waren knapp 55% HIV-positiv, d.h. ihr Syphilisrisiko war 6,5-fach höher als das HIV-negativer MSM (95%KI 4,6 – 9,1)⁹.

In der medizinischen Betreuung von (HIV-positiven) MSM wird auf die veränderte Risikolage noch nicht immer adäquat reagiert, indem verstärkt Kontrolluntersuchungen auf sexuell übertragbare Infektionen in die Routinebetreuung aufgenommen werden. Wahrscheinlich spielen dafür abrechnungstechnische Gründe eine wichtige Rolle. Eine Klarstellung, dass und wie oft entsprechende Kontrolluntersuchungen über die Krankenkassen finanziert werden, wäre daher wünschenswert.

AKZEPTANZ FÜR SZENENNAHE UNTERSUCHUNGSANGEBOTE HOCH

Für gefährdete Personengruppen, die nicht bereits in regelmäßiger ärztlicher Betreuung sind – dies schließt sowohl MSM als auch SexarbeiterInnen (speziell drogengebrauchende und solche ohne legalen Aufenthaltsstatus) ein, müssten darüber hinaus in verstärktem Umfang niedrigschwellige und Klientel-orientierte anonyme und kostenlose Untersuchungsmöglichkeiten angeboten und entsprechend beworben werden. Eine Pilotstudie des Robert Koch-Instituts im Jahre 2006 in Berlin hat gezeigt, dass szenenahere Untersuchungsangebote eine gute Akzeptanz gerade auch bei Gruppen mit hohen Infektionsrisiken finden⁹. Wichtig für die Akzeptanz sind gute örtliche und zeitliche Erreichbarkeit (szenenahere, Abendsprechstunden), Anonymität und Kostenlosigkeit der Angebote. Solche auch in §19 des Infektionsschutzgesetzes von

den Gesundheitsämtern geforderten Untersuchungsangebote werden noch in viel zu wenigen Städten angeboten und dort wo sie angeboten werden sind die Angebote oft aus personellen und finanziellen Gründen sehr beschränkt.

FAZIT

Das Wissen über die Syphilis ist zumindest bei MSM bereits recht gut. Das Wissen zu Übertragungswegen, z.B. beim Oralverkehr, und zu typischen Symptomen, wie auch darüber, dass die Symptomatik einer Syphilis außerordentlich variabel sein kann, bedarf jedoch noch weiterer Verbreitung, unter anderem auch bei Sexarbeitern und deren Kunden. Kondombenutzung ist ein wichtiges Mittel, das Infektionsrisiko zu reduzieren, die Werbung für Kondome darf aber nicht den Eindruck erwecken, dass bei Befolgung von Safer Sex-Regeln kein Risiko mehr für eine Syphilis besteht. Die Kondomverwendung beim Anal- und Vaginalverkehr vermindert aber deutlich das Risiko, dass auf Grund der schlechten Einsehbarkeit die oft schmerzlosen Primäraffekte dort nicht bemerkt werden und eine Infektion erst bei Auftreten von Symptomen im Sekundärstadium erkannt wird. Auch bei Ärzten muss das Wissen über mögliche Symptome einer Syphilis aufgefrischt werden und die Fähigkeit, sensibel eine aussagekräftige Sexualanamnese zu erheben, sollte geschult werden. ■

Ulrich Marcus · HIV / STI / Bloodborne Infections

Robert Koch-Institut Berlin

Email: marcusu@rki.de

Literatur beim Verfasser

Datenqualität

Die zunehmende, durch das Fehlen einer fallbezogenen Verschlüsselung bei den Syphilismeldungen noch weiter verschärfte Problematik, zwischen Reinfektionen, Reaktivierungen, Doppelmeldungen und Wiederholungsuntersuchungen zu differenzieren, spiegelt sich auch in einem steigenden Anteil von Meldungen, die bei der Dateneingabe als wahrscheinliche Doppel- und Wiederholungsuntersuchungen eingestuft werden. Die Gesamtzahl der eingegangenen Meldungen inklusive der Meldungen, die nicht der Referenzdefinition entsprechen, lag 2006 höher als jemals zuvor seit Einführung der Labormeldepflicht im Jahre 2001. Bei den Syphilis-Meldungen, die nicht der Falldefinition entsprechen, handelt es sich um eine Mischung aus Serumnarben (mit zum Teil noch hohen Resttitern), vermuteten Doppelmeldungen und vermuteten Fällen von nicht ausreichend therapierter Syphilis. Die entsprechende Entscheidung und Zuordnung ist angesichts des Fehlens einer eindeutigen fallbezogenen Kodierung schwierig und muss auf Grundlage einer Gesamtschau aller auf den Meldebögen verfügbaren Informationen getroffen werden. Vor allem in Großstädten bieten Geburtsmonat und Jahr sowie die ersten 3 Ziffern der Postleitzahl keine ausreichenden Differenzierungsmöglichkeiten um Meldungen über verschiedene Personen auseinanderzuhalten, insbesondere da Untersuchungen derselben Person bei verschiedenen Ärzten und Laboren durchgeführt werden oder sich der Wohnsitz des Patienten ändern kann.