

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerd Geerling

**Okuläre Syphilis: epidemiologische, klinische und
therapeutische Daten über 11 Jahre in der
Universitätsaugenklinik Düsseldorf**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Rémi Yaïci

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu

Ich widme diese Arbeit meiner Familie.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Yaici, R, Balasiu A, MacKenzie CR, Roth M, Beseoglu K, Holtmann C, Geerling G, Guthoff R. "Ocular Syphilis: Experience over 11 Years at a German Ophthalmology Reference Centre". Ocular immunology and inflammation, 1-7. 19 Nov. 2021, doi:10.1080/09273948.2021.1998547.

Im Rahmen der Veröffentlichung wurde das Urheberrecht an Taylor & Francis Group, LLC übertragen.

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in *Ocular immunology and inflammation* on 19.11.2021, available online:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2021.1998547>

Zusammenfassung

Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat in seinen jährlichen epidemiologischen Bulletins über einen konstanten Anstieg der Syphilisfälle in Deutschland in der letzten Dekade berichtet. Dies spiegelt die weltweite Entwicklung. Vor diesem Hintergrund sollten die Daten aller Patienten, die in den letzten zehn Jahren mit Verdacht auf Uveitis und/oder Papillitis in die Augenklinik des tertiären Referenzzentrums in Düsseldorf überwiesen und auf Syphilis getestet wurden, ausgewertet werden. Alle Verdachtsfälle wurden mittels Chemilumineszenz-Immunoassay untersucht. Die Infektion wurde ggf. mit *Treponema pallidum* spezifischen Tests bestätigt. Die epidemiologischen, demographischen, klinischen-ophthalmologisch, diagnostischen und therapeutischen Daten von Patienten mit serologischem Nachweis von Syphilis wurden aus den Akten entnommen und in einer retrospektiven, deskriptiven Studie ausgewertet. 32/1840 (1,7%) Patienten mit Verdacht auf Uveitis wurden positiv auf Syphilis getestet. Im Cochran-Armitage-Trendtest war der jährliche Anstieg der vom RKI gemeldeten Syphilis-Neuerkrankungen (2008 bis 2019) statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Bezogen auf Fälle mit Augenbeteiligung ließ sich ein solcher Trend nicht feststellen. 26 (81,3%) waren männlich, 19 (59,4%) gehörten einer Risikogruppe an. 20 Patienten (62,5%) hatten eine wahrscheinlich aktive Infektion (primäre oder sekundäre Syphilis, Re-Infektion) und 12 Patienten (37,5%) hatte eine wahrscheinlich durchgemachte oder behandelte Infektion (Syphilis satis curata). Bei 29 Patienten (90,6%) war die okuläre Syphilis die Erstdiagnose. Die häufigsten ophthalmologischen Manifestationen waren Uveitis ($n=20$, 62,5%), gefolgt von isolierter Papillitis ($n=11$, 34,4%). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 12 ± 13 Tage. Am Ende der Therapie galten 10 Uveitis-Patienten als geheilt und 19 Patienten (59,4%) verbesserten sich um $0,25 \pm 0,75$ LogMAR (2 Zeilen) von einer anfänglichen Sehschärfe von $0,79 \pm 0,74$ LogMAR. Die Inzidenz der okulären Syphilisfälle ist in einem deutschen tertiären Referenzzentrum über das letzte Jahrzehnt stabil und niedrig geblieben, trotz eines deutlichen Anstiegs der deutschlandweiten Inzidenz der Syphilis im gleichen Zeitraum. Unsere Studienpopulation stimmte bezogen auf klinische Präsentation, Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, Therapieverfahren und -erfolg weitestgehend mit aus der Literatur bekannten Vergleichskollektiven überein.

Abstract

In line with worldwide trends, the Robert Koch Institute (RKI) has reported in its annual epidemiological bulletins a constant increase of syphilis cases in Germany during the last decade. Against this background, data of all patients referred to the eye clinic of a tertiary reference center in Düsseldorf with suspected uveitis or papillitis and tested for syphilis from the last 10 years (2008-2019) should be evaluated. All suspected cases were investigated by chemiluminescence immunoassay. Infection was confirmed with *Treponema pallidum* specific tests when appropriate. The epidemiological, demographic, clinical, diagnostic, and therapeutic data of patients with serological evidence of syphilis were extracted from the files and evaluated in a retrospective descriptive study. 32/1840 (1.7%) patients with suspected uveitis tested positive for syphilis. By the Cochran-Armitage trend test, the annual increase in new cases of syphilis reported by the RKI (2008 to 2019) was statistically significant ($p < 0.0001$) but could not be confirmed for cases with ocular involvement. Of these, 26 (81.3%) were male, and 19 (59.4%) were in a high-risk group. According to clinical symptoms and serology results, patients had either probable active infection (primary or secondary syphilis, re-infection) ($n=20$; 62.5%) or probable treated infection (syphilis *satis curata*) ($n=12$; 37.5%). Ocular syphilis was the initial diagnosis in 29 patients (90.6%). The most common ophthalmologic manifestations were uveitis ($n=20$, 62.5%), followed by isolated papillitis ($n=11$, 34.4%). The median follow-up time was 12 ± 13 days. At the end of therapy, 10 uveitis patients were considered cured, and 19 patients (59.4%) improved by 0.25 ± 0.75 LogMAR (2 lines) from an initial visual acuity of 0.79 ± 0.74 LogMAR. The incidence of ocular syphilis cases has remained stable and low in a German tertiary referral center over the past decade, despite a significant increase in reported new syphilis cases nationwide during the same period. Our study population proved to be largely consistent with the literature in terms of clinical presentation, affiliation to a risk group, therapy, and rates of success.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>	OCT	optische Kohärenztomographie
BOSS	<i>British Ocular Syphilis Study</i>	OS	okuläre Syphilis
CART	<i>antiretrovirale Kombinationstherapie</i>	PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
CIA	Chemoilumineszenz-Immunoassays	PrEP	präexpositionelle antiretrovirale Prophylaxe
CXCL13	<i>chemokine (C-X-C motif) ligand 13</i>	RKI	Robert Koch Institut
EIA	Enzymimmunoassay	RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
FA	Fluoreszein-Angiographie	SUN	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i>
FTA-ABS	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest	ssp.	<i>subspecies</i>
HIV	Humane Immundefizienz-Virus	STI	sexuelle übertragbare Infektionen
ICG	Indozyaningrün-Angiographie	T. pallidum	<i>Treponema pallidum subspecies pallidum</i>
IfSG	Infektionsschutzgesetzes	TPHA	<i>Treponema pallidum-Hämagglutinationstest</i>
Ig	Immunoglobulin	TPPA	<i>Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest</i>
ITpA.	Intrathekaler <i>Treponema pallidum</i> -Antikörper	TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben	TT	treponemaler Test
NNO	Neuritis nervi optici	VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
NTT	nichttreponemaler Test	WHO	<i>World Health Organization</i>
		ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Erreger.....	1
1.2.	Infektionsverlauf.....	2
1.2.1.	Primäre Syphilis (Lues I).....	2
1.2.2.	Sekundäre Syphilis (Lues II)	2
1.2.3.	Lues latens seropositiva.....	3
1.2.4.	tertiäre Syphilis (Lues III).....	3
1.2.5.	Neurosyphilis (Quartäre Syphilis, Lues IV)	4
1.2.6.	Sonderformen.....	5
1.2.7.	Betrachtungen	5
1.3.	Okuläre Syphilis.....	6
1.3.1.	Uveitis.....	7
1.3.2.	Neuritis nervi optici	8
1.3.3.	Interstitielle Keratitis	8
1.4.	Diagnostik	9
1.4.1.	Direkter Nachweis	9
1.4.2.	Indirekter Nachweis	9
1.4.2.1.	Treponemale Testverfahren	10
1.4.2.2.	Nicht-treponemale Testverfahren	11
1.4.3.	Diagnostische Strategie.....	11
1.4.3.1.	Weitere Beteiligung des Zentralnervensystems.....	12
1.4.3.2.	Diagnostik - Besonderheiten.....	13
1.5.	Therapie	13
1.5.1.	Therapie der ersten Wahl.....	13
1.5.2.	Penicillinallergie	14
1.5.3.	Beurteilung der Effektivität der Therapie:.....	14
1.5.4.	Umgang mit asymptomatischen Kontaktpersonen	14
1.5.5.	Jarisch-Herxheimer Reaktion	15
1.6.	Epidemiologische Daten	15
1.6.1.	Deutschland	15
1.6.2.	Andere westliche Industrieländer	15
1.6.3.	Epidemiologie der okulären Syphilis.....	16
1.7.	Ziele der Arbeit	16
1.8.	Ethikvotum.....	16
2.	Publikation	17
3.	Diskussion.....	18
4.	Schlussfolgerung	23
5.	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	23

1. Einleitung

Die Syphilis ist als chronische zyklische systemische Infektionskrankheit definiert, die durch das weltweit verbreitete Bakterium *Treponema pallidum* verursacht wird. [1] Sie wird auch *Lues venera* genannt, (*Lues* aus dem Lateinischen „Seuche“ oder „Pest“ und *venera* nach der römischen Göttin der Liebe, da sie zu der Gruppe der Geschlechtskrankheiten gehört). [2] Die Syphilis ist in Europa seit dem Mittelalter bekannt. Der allererste sicherdokumentierte Ausbruch von der Syphilis in Europa fand im Jahr 1494 in dem Königreich Neapel, in Süditalien, während der militärischen Besetzung der französischen Truppen des Karl VIII statt. [3] In der Folge des Syphilisausbruches von Neapel überzog in den folgenden Jahrzehnten eine Syphilis-Epidemie Europa, die auch Monarchen wie Franz I. nicht verschonte. [4] Die Epidemie setzte sich auf unterschiedlich hohem Niveau bis zum 20. Jahrhundert fort. [3] Seit der Entwicklung und Verbreitung des Penicillins hat sich allerdings das Erscheinungsbild und das Vorkommen der Syphilis radikal geändert. [5] Nach einem historischen Inzidenztiefpunkt in den 1990er Jahren verzeichnen mehrere Industrieländer einen Wiederanstieg der gemeldeten Fälle. [6–10]

1.1. Erreger

Der Syphiliserreger *Treponema pallidum subspecies pallidum* (*T. pallidum*) ist ein gramnegatives spiralförmiges Bakterium der Gattung *Treponema* in der Familie *Spirochaetacea*. Dieses Bakterium ist obligat pathogen für Menschen, d.h, dass selbst immunkompetente Menschen erkranken. Der Mensch stellt das einzige bekannte Reservoir dar. [1]

T. pallidum weist eine sehr variable Inkubationszeit auf. Diese beträgt im Durchschnitt 14 bis 24 Tage, kann sich allerdings bis hin zu 3 Monate erstrecken. [1,11] Die Übertragung erfolgt am häufigsten durch direkten Schleimhautkontakt (inkl. orale oder anale Schleimhäute) während des Geschlechtsverkehrs. *T. pallidum* kann winzige Hautläsionen oder sogar intakte Schleimhaut, insbesondere z.B. im weniger keratinisierten perigenitalen oder perianalen Bereich überwinden. [12] Die zweithäufigste Übertragungsart ist transplazentär *in utero* von der Mutter auf den Foetus während der Gravidität oder in

selteneren Fällen im Rahmen der Geburt. Eine heutzutage sehr seltene aber in der Vergangenheit beschriebene Übertragungsart ist diejenige durch Blutprodukte oder Organtransplantation. [2] Nicht alle Erreger der Gattung *Treponema* sind humanpathogen. [1] Gleichzeitig sind andere humanpathogene, nichtvenerische Treponematosen außerhalb Europas beschrieben worden, wie *T. pallidum ssp. endemicum* in Nordafrika oder Mittlerer Osten sowie *T. pallidum ssp. pertenue* in Asien [1]. Diese Pathogene sind morphologisch und serologisch nicht vom Erreger der Syphilis zu unterscheiden. Anhand klinischer Merkmale, epidemiologischer Daten und der Infektionsverläufe können diese Erreger jedoch voneinander abgegrenzt werden.[13]

1.2. Infektionsverlauf

Der Infektionsverlauf wird konventionell in vier nacheinander auftretende klinische Stadien (Lues I bis IV) beschrieben, wobei jedes Stadium eine separate Konstellation klinischer Symptome und Befunde umfasst. [1,14]

1.2.1. Primäre Syphilis (Lues I)

Die primäre Syphilis manifestiert sich laut der Beschreibung des RKI als „ein schmerzloses hochkontagiöses Geschwür, ein bis drei Wochen nach dem direkten Kontakt in Form eines derben, hirsekorngroßen Knoten an der Eintrittspforte des Bakteriums.“ Dieses Geschwür wird **harter Schanker**, Chancre, Ulkus durum oder Primäraffekt genannt und geht mit einer lokalen Lymphknotenschwellung einher. Das gleichzeitige Auftreten von Chancre und der Lymphknotenschwellung wird auch als **Primärkomplex** bezeichnet. Nach vier bis sechs Wochen tritt eine spontane Abheilung auf. [1,14,15] Bei circa zwei Drittel der Befallenen wird dieses Stadium unbemerkt durchlaufen.

1.2.2. Sekundäre Syphilis (Lues II)

Unbehandelt erfolgt nach einem bis zwei Monaten die Generalisierung der Erkrankung mit der Verbreitung der Erreger im ganzen Körper durch hämatogene und lymphogene Aussaat. Es folgen dann Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf-, Muskelschmerzen sowie eine generalisierte harte Lymphknotenschwellung (Polyskleradenitis).

Lues II ist durch spezifische Haut- und Schleimhauterscheinungen charakterisiert. Das Repertoire der dermatologischen Läsionen ist immens. Im Folgenden wird deshalb lediglich von den häufigen und spezifischen Läsionen die Rede sein. Im Vordergrund stehen die sogenannten **Syphilidien**, deren häufigste Erscheinung (in bis zu 70% der Fälle) die sogenannte Roseola darstellt. Das RKI beschreibt die Roseola wie folgt: „ein masernähnliches Exanthem ohne Juckreiz“, prädominant an den Handflächen und den Fußsohlen (Palmoplantarsyphilide).

Im Bereich der seitlichen Halsabschnitte können postinflammatorische Depigmentierungen entstehen. Diese werden auch als „Halsband der Venus“ bezeichnet. Zudem können sich „im Bereich der Mundhöhle verschiedene Plaques bilden (düsterrote Plaques muqueuses, gefurchte Plaques lisses auf der Zunge oder derbe weißliche Leukoplakia oris). Alle Erscheinungen der sekundären Syphilis heilen spontan ab. Rezidive sind in 25% der Fälle innerhalb eines Jahres zu beobachten. [1,14,15] Eine Immundefizienz, wie im Falle von AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) kann zu der sonst selten sog. **Lues maligna** mit nekrotisierenden Läsionen führen. [16]

1.2.3. Lues latens seropositiva

Dieses Stadium wird klinisch definiert durch eine Abwesenheit jeglicher Symptome oder Befunde, ist aber mit einer positiven Serologie verbunden. Die berichtete Rate von Lues latens, die ins Lues III übergehen, beläuft sich auf 15% der Fälle [1,14,15,17]

1.2.4. tertiäre Syphilis (Lues III)

Eine unbehandelte und nicht spontan ausgeheilte Frühsyphilis kann nach einer Latenzzeit, in die nun zu Spätsyphilis gehörende dritte klinische Phase übergehen. Die klinischen Manifestationen umfassen hauptsächlich vier verschiedene Befunde, welche durch das RKI wie folgt beschrieben sind:

- „gruppiert liegende, oft halbmondförmige, plane, flach erhabene oder tuberöse Hautveränderungen“, die sogenannte **Lues tuberosa**

- „bogenförmige, zentrifugale Hautveränderungen mit zentraler Rückbildung und Atrophie oder Ulzerationen“, **tubero-ulzeroserpiginöses Syphilid** genannt
- in nahezu allen Organen des Körpers „subkutane schmerzlose Tumore, die zentral langsam fortschreitend einschmelzen in Form von ulzerierenden Veränderungen,“ sog. **Gummen**. Die Ursache sei eine obliterative Endarteriitis.
- kardiovaskuläre Veränderungen (**Aortitis, Aneurysmen**). Durch die Penicillintherapie ist das Vorkommen der tertiären Syphilis heute sehr selten geworden.[1,5,14,16]

1.2.5. Neurosyphilis (Quartäre Syphilis, Lues IV)

Unter Neurosyphilis werden die Manifestationen der Spätsyphilis am Zentralnervensystem (ZNS) zusammengefasst. Eine Augenbeteiligung ist per definitionem eine Neurosyphilis. [18] Die Neurosyphilis war nach dem zweiten Weltkrieg durch die zunehmende Verfügbarkeit des Penicillins und die verbesserte Diagnostik bis zum Ende des 20. Jahrhunderts deutlich seltener geworden. [19] Sie gewinnt aber durch den von der *World Health Organization* (WHO) verzeichneten Wiederanstiegs der letzten zwei Dekaden wieder an Bedeutung. [20] Bei 20–30% der unbehandelten Patienten mit Lues I und Lues II können nach langjährigem Verlauf der Infektion Treponemen im Liquor nachgewiesen werden. Unterschiede ergeben sich anhand der betroffenen Abschnitte des ZNS. [1,21] Neben der asymptomatischen Neurosyphilis koexistieren zwei weitere klinische Entitäten:

Die **Tabes dorsalis**, auch bekannt im englischsprachigen Raum als *syphilitic myelopathy*. Sie ist die Folge einer Degeneration der aufsteigenden Funiculi posteriores der Medulla dorsalis. Diese Degeneration des lemniskalen Systems führt zu einer Störung der Propriozeption, der Vibrationssensibilität und des Feingefühls.[21,22]

Die **syphilitische aseptische Meningitis**, gekennzeichnet durch entzündliche Liquorveränderungen und spezifischen Antikörpernachweis im Liquor und Blut. Hauptsächlich sind Hirnnervenparesen oder intrakranielle Hypertension. Bei der chronischen Form kann eine meningovaskuläre Syphilis entstehen. Wenn keine effektive Behandlung erfolgt, entwickelt sich nach Jahren eine progressive Paralyse mit etlichen

neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten. Ein typisches Zeichen ist das Argyll-Robertson-Phänomen, d.h. der Verlust des Pupillenreflexes nach Lichteinstrahlung bei erhaltener Konvergenz- und Akkomodationsreaktion. Unbehandelt kann die progressive Paralyse innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führen. [14]

1.2.6. Sonderformen

Bei Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion entwickelt sich häufiger und früher im Infektionsverlauf eine Neurosyphilis. Überdies kommt es im sekundären Stadium, häufiger zur ansonsten sehr selten, oben bereits erwähnten, Syphilis maligna. [23]

1.2.7. Betrachtungen

Die Einteilung nach Infektionsverlaufsstadien weist jedoch zwei Limitationen auf. Zum einen kann die Abfolge der Stadien der klassischen Reihenfolge nicht entsprechen. Außerdem können bei zur Hälfte der Infektionen mit *T.pallidum* die Frühstadien (Lues I und II) fehlen. [1,21]

Alternativ wird deshalb eine andere Einteilung benutzt, die die Serologie und den Zeitpunkt der Infektion, zusammen mit der Klinik berücksichtigt. Dabei wird zwischen einer **aktiven Infektion** und einer **asymptomatischen Phase** (Lues latens) unterschieden. [1,24]

Die aktive Phase wird in eine **Früh-** und eine **Spätsyphilis** eingeteilt. Bei der Frühsyphilis handelt es sich um klinische Erscheinungen von Lues I und/oder von Lues II, welche innerhalb eines Jahres nach dem Infektionszeitpunkt auftreten. Die Spätsyphilis umfasst die klinischen Erscheinungen aller Krankheitsstadien und ein Infektionszeitpunkt über ein Jahr oder unbekannt. [1,14,24]

Eine in ihrer Art bemerkenswerte Studie, die sogenannte Oslo-Studie, liefert einzigartige Erkenntnisse. Sie berichtet von fast 2000 Frühsyphilis erkrankten Patienten, die zwischen 1891 und 1910 in Norwegen trotz stationärer Aufnahme unbehandelt blieben. Die Entscheidung, keine Therapie zu verabreichen, hatte sich damals darauf gegründet, dass es zu dieser Zeit keine nachgewiesene effektive Therapie gab. Das Ergebnis war, dass 30% der unbehandelten Syphilis spontan abheilten [25] Alle Stadien sind potenziell kontagiös. Die Frühsyphilis weist allerdings durch die Hauterscheinungen, die sie charakterisiert, die größte Kontagiösität auf. Denn die charakteristischen Hauterscheinungen enthalten besonders viele Erreger. [2,13,17]

1.3. Okuläre Syphilis

Die okuläre Syphilis (OS) ist eine seltene Manifestation der Syphilisinfection. Die HIV-Koinfektion stellt den Hauptrisikofaktor für eine OS dar. Bei HIV-Infektion wird von einer 14,5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Augenbefalls berichtet [26,27]. Sie ist in allen Stadien der Erkrankung möglich. Nicht in allen Studien wurde das Syphilis-Stadium bei Auftreten einer OS erhoben. Wo dies erfolgte, finden sich die Patienten mit einer OS am häufigsten im sekundären oder tertiären Stadium. [9,14] Die OS ist per definitionem eine Neurosyphilis (Lues IV) und wird deshalb entsprechend behandelt. [18] Die anatomische und funktionelle Prognose ist gut, wenn die Infektion rechtzeitig erkannt wird. [9,28] Weniger als 1% der unbehandelten Patienten entwickelt eine Blindheit im Sinne der Definition der WHO [9]

Die Syphilis ist für die Augenärzte das „Chamäleon der Augenheilkunde“ oder „*the great masquerader/imitator*“, da alle anatomischen Strukturen vom Vorder- und Hinterabschnitt mit einem entzündlichen Modus, teilweise aber unspezifisch betroffen sein können.[14,29–33] Basierend auf der *British Ocular Syphilis Study* (BOSS)-Studie von Mathiew et al. in 2014, der größten prospektiven Serie über okuläre Syphilis in der Post-Penicillin-Ära, werden wir folgend auf die drei Haupterscheinungsformen eingehen: die Uveitis, die Neuritis nervi optici und die interstitielle Keratitis.

1.3.1. Uveitis

Die häufigste Präsentation ist die Uveitis, die Entzündung der mittleren Augenhaut (Uvea). Aus diesem Grund gehört die Syphilisserologie routinemäßig zur Uveitis-Abklärung [33,34] Entsprechend der *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN)* stellte in der *British Ocular Syphilis Study (BOSS)*-Studie von Mathiew et al. die Panuveitis (mit 41% aller Augenbeteiligung) die häufigste Unterform dar. [29] Die Uveitis kann granulomatös oder nicht-granulomatös sein und ist in bis zu 56% der Fälle bilateral. [29]

Bei posteriorer Uveitis ist laut Browning in 54% der Fälle auch eine Uveitis anterior zu beobachten. Eine Retinitis ist in 54% der Fälle vorhanden, ebenso wie Gefäßeinscheidungen in 29% der Fälle und ein Papillenödem in 13% der Fälle. [31]

Die syphilitische posteriore Uveitis kann verschiedene Formen annehmen, von einer multifokalen oder diffusen Chorioretinitis bis hin zu einer isolierten Retinitis. Sie ist in der Regel bilateral und asymmetrisch. Die Vitritis ist moderat und wird mit gräulichen oder gelben Läsionen assoziiert, die hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, am hinteren Pol lokalisiert sind. [35] Sie kann auch zur Bildung einer chorioretinalen Neovaskularisationsmembran als Komplikation führen. [36]

Gass beschrieb eine spezifische klinische Unterform, die akute syphilitische posteriore plakoide Chorioretinitis. [14] Sie trifft überwiegend Männer. Circa ein Drittel der Betroffenen sind HIV-positiv. [37,38] Beschrieben sind hauptsächlich ovale oder runde weißliche Herde, die die äußersten Schichten der Netzhaut und die innere Choroidea betreffen und manchmal mit subretinaler Flüssigkeit vergesellschaftet sind. Diese Herde sind autohyperfluoreszent und zeigen eine aufgelockerte ellipsoide Zone in der optischen Kohärenztomographie (OCT). In der Fluoreszein-Angiographie (FA) ist eine zunehmende Hyperfluoreszenz der Herde bis hin zur Spätphase zu verzeichnen. Gleichzeitig sind in der Indozyanin grün-Angiographie (ICG) die plakoiden Veränderungen hypofluoreszent. Unter Therapie bilden sich die Herde zurück und der Visus erholt sich. [14]

Eine seröse Netzhautablösung im Rahmen einer posterioren Uveitis kann ebenfalls suggestiv für eine Syphilis sein. [31] Eine seröse Netzhautablösung mit Lipidexsudaten kann auch als Neuroretinitis auftreten. Differentialdiagnostisch sollte in diesem Fall hauptsächlich die Katzenkratzkrankheit bedacht werden. [39,40]

Eine Vaskulitis wird außerdem bei Syphilis beobachtet. [41] Eine Abklärung bei Venenthrombose oder Arterienverschluss umfasst auch die Suche nach Syphilis.

1.3.2. Neuritis nervi optici

Infektiöse Pathogene einschließlich der *T. pallidum* können eine Neuritis nervi optici (NNO) verursachen, insbesondere bei Immungeschwächten. Die NNO der okulären Syphilis erfüllt häufig die Kriterien einer atypischen NNO. [42,43] Die Prognose der NNO bei OS ist schlechter als die der Uveitis. [7] Von einer atypischen NNO spricht man beim Vorliegen einer NNO mit folgenden Kriterien [42,43]:

- Alter unter 18 oder über 50 Jahren
- fehlender Augenbewegungsschmerz
- simultan beidseitiges Auftreten
- Papillitis mit starker Schwellung, Randblutungen, harten Exsudaten, Cotton wool Herde oder initialer Optikusatrophie.

1.3.3. Interstitielle Keratitis

Neben der Uveitis und der NNO zählt die interstitielle Keratitis ebenso zu den klinischen Manifestationen der OS. Lange war die Syphilis die Hauptursache für die interstitielle Keratitis. In den letzten Jahrzehnten ist sie von anderen Erregern (Herpes-Viren) abgelöst worden. Die interstitielle Keratitis ist eine immunvermittelte Entzündung des Hornhautstromas, die überwiegend bei der kongenitalen Form der Syphilis beobachtet wird. [1,14] Sie kann langfristig aktiv sein und hinterlässt tiefe stromale Narben mit tiefen

Gefäßen, sog. „*ghost vessels*“ („*predescemetal ghost vessels*“), hinterlassen. Sie kann uni- oder bilateral sein und mit oder ohne Vorderkammerreiz einhergehen. Dies gilt insbesondere für die kongenital erworbene Lues. [33,44]

1.4. Diagnostik

Eine klinische Diagnose allein, insbesondere in der Frühsyphilis (Lues I und II), der Vielfalt an klinischen Präsentationsformen und der spontanen Abheilungstendenz der Läsionen, erweist sich für den Kliniker als besonders herausfordernd. Die Zusatzdiagnostik spielt daher eine zentrale Rolle. [13]

Nach einem Jahrhundert frustrierender Versuche, *T. pallidum* in Kultur anzuzüchten, gelang dies erstmals 2018. [11] Da sich *T. pallidum* nur schwer mit Kulturverfahren anzüchten lässt [11], erfordert die Diagnostik die gleichzeitige Anwendung von mehreren Verfahren. Die Verfahren werden ggf. auch im Laufe der Zeit wiederholt, da zwischen dem Infektionsgeschehen und der Positivität des Verfahrens eine variable Latenzzeit besteht.

1.4.1. Direkter Nachweis

Die Möglichkeit des direkten Nachweises bietet sich besonders in der Frühsyphilis an. Besonders geeignet zur Gewinnung von Probematerial sind die dermatologischen Manifestationen von Lues I oder II [1,13,14]. Der direkte Nachweis kann entweder anhand der **Dunkelfeldmikroskopie** oder auch der **polymerase chain reaction (PCR)** erbracht werden [1,45]. Gayet-Ageron et al. bestätigten in einer großangelegten Metaanalyse den Nutzen der PCR in der Diagnostik, vor allem im Falle einer negativen Serologie. Sie schlussfolgerten aber, dass die PCR effektiver als Bestätigungs- denn als Ausschlussstest wäre. [46]

1.4.2. Indirekter Nachweis

In aller Regel erfolgt die Sicherung der Diagnose der Syphilis serologisch durch indirekten Nachweis im Rahmen eines Screenings oder bei Patienten mit klinischem Verdacht. [1,13–15] Es wird klassischerweise bei der Serodiagnostik zwischen **treponemalen** und **nicht-treponemalen Testverfahren** je nach Antikörpergruppen unterschieden.

1.4.2.1. Treponemale Testverfahren

Die treponemalen Testverfahren (TT) umfassen alle Tests, in denen die Antikörper spezifisch gegen Treponemen gerichtet sind. Die TT sollten spezifisch zum Nachweis einer Infektion eingesetzt werden. Sie werden sequenziell zuerst als Such- und dann als Bestätigungstest eingesetzt. Als Suchtest bewährt haben sich der TPHA- und der TPPA-Test (*Treponema pallidum*-Hämagglutinations- bzw. Partikelagglutinationstest). Diese Tests zeigen 6 bis 14 Tage nach dem Auftreten des harten Schankers ein positives Ergebnis, das in der Regel lebenslang bestehen bleibt. Diese Tests sind teurer und erfordern spezifischere technische Kompetenzen als die NTT.

Alternativ können automatisierte oder semi-automatisierte Verfahren wie z.B. der polyvalente Enzymimmunoassay (EIA) oder Chemilumineszenz-Immunoassays (CIA) angewendet werden. Damit lassen sich spezifische IgG und IgM-Antikörper gegen *T. pallidum* nachweisen und quantifizieren. Bei positivem Suchtest mit einem Immunassay-Verfahren besteht die Möglichkeit einer Kreuzreaktion auf Borrelien, deshalb ist stets auch ein Bestätigungstest z.B. mittels *Western Blot*-Test durchzuführen.[1]

Bei negativem Ergebnis wird davon ausgegangen, dass entweder keine Treponematose vorliegt oder, dass die Infektion sich zum Zeitpunkt der Probennahme noch nicht im seroreaktiven Frühstadium befindet. Bei entsprechender Fragestellung wird versucht, die im Verlauf früh auftretenden IgM-Antikörper zeitversetzt gezielt nachzuweisen, z.B. mit dem 19S-IgM-FTA-ABS-Test (Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest) oder IgM-EIA.[1,13,14]

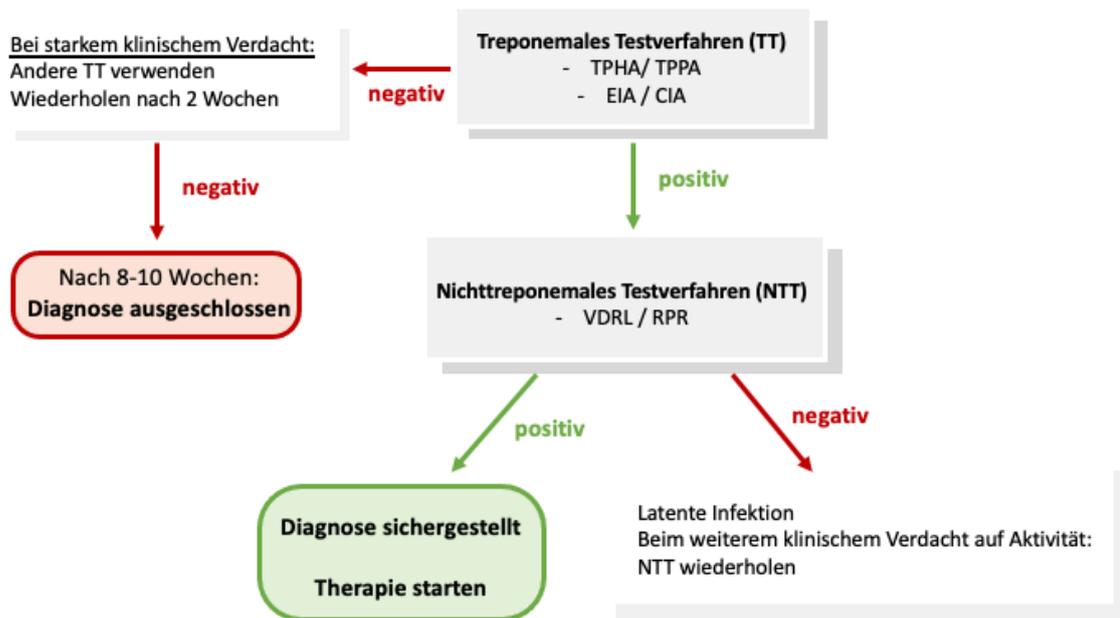
Die treponemenspezifischen IgM-Antikörper erfüllen in der Syphilis-Diagnostik einem doppelten Zweck. Sie bestätigen zum einen die Infektion, erlauben zum anderen zusammen mit dem unspezifischen Cardiolipinantikörper-Test eine Beurteilung des Maßes der Aktivität. Hieraus können wichtige Rückschlüsse auf eine eventuelle Behandlungsbedürftigkeit und ggf. das Therapieansprechen gezogen werden.[1,13]

1.4.2.2. Nicht-treponemale Testverfahren

Die nicht-treponemalen Testverfahren (NTT) umfassen alle Tests, bei denen die Antikörper gegen ein unspezifisches Antigen (z.B. Cardiolipin-Cholesterin-Lecithin-Antigen) gerichtet sind. Die NTT basieren alle auf demselben Prinzip der Flokkulation, die stattfindet, wenn vom Patienten produzierte antilipoidale Antikörper (IgM und IgG) auf infolge der durch *T. pallidum* nach Zellzerstörung freigesetztes lipoidales Material ansprechen. Die NTT sind unspezifisch und auch bei anderen Erkrankungen oder Situationen (z. B. Kollagenosen, Schwangerschaft, Lebererkrankungen) positiv. [1,13] Zu beachten ist, dass mit einem positiven Ergebnis erst nach 10-15 Tagen zu rechnen ist. [47] Anders als bei den TT sind sie aber ein guter Indikator für das Therapieansprechen. Nach effektiver Therapie lassen sich die Lipoid-Antikörper abhängig vom Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn nach Monaten bis Jahren kaum oder nicht mehr nachweisen. Eine rapide Negativierung eines wiederholten NTT nach Therapieeinführung wird „*serofast*“ genannt. „*Serofast*“-Patienten sind oft Patienten, die eine Therapie im Stadium Lues latens bekommen haben. [13] Die in Deutschland am häufigsten angewendeten NTT sind: *Rapid Plasma Reagin* (RPR), *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST), *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) [1].

1.4.3. Diagnostische Strategie

Das gängige Vorgehen ist in Deutschland das sog. „*reverse sequence testing*“, wie in der **Abbildung 1** dargestellt. Hierbei wird erst ein automatisiertes TT (wie CIA oder EIA) verwendet, um die spezifische Diagnose zu sichern. Anschließend wird ein NTT (wie RPR oder VDRL) verwendet, um den Behandlungsbedarf und dann den Behandlungserfolg dokumentieren zu können. Dieses Schema hat sich als zweckdienlich erwiesen. [13,14,48,49] Eine Syphilis-Ausschlussdiagnostik kann mit einem negativen Ergebnis nach 8-10 Wochen von TT und NTT gestellt werden. [1]



TPHA- und TPPA-Test: Treponema pallidum-Hämagglutinations- bzw. Partikelagglutinationstest
EIA: Enzymimmunoassay
CIA: Chemoilumineszenz-Immunoassays
RPR: *Rapid Plasma Reagin*
VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*

Abb.1: Diagnostisches Flussdiagramm: reverse sequence testing. [1] Hierbei wird erst ein TT dann ein NTT durchgeführt. Eine Syphilis-Ausschlussdiagnostik kann mit einem wiederholten negativen Ergebnis nach 8-10 Wochen von TT gestellt werden. Eine gesicherte Syphilis-Diagnostik kann mit einem positiven Ergebnis von TT und NTT gestellt werden.

Nach erfolgreicher Therapie (Syphilis satis curata) bleiben die TT lebenslang positiv und die NTT werden negativ. In diesem Fall ist eine Unterscheidung mit der alleinigen Antikörperbestimmung zwischen Reinfektion und Reaktivierung nicht möglich. Die humorale Immunantwort bewirkt außerdem einen verzögerten Titeranstieg der NTT. Bei starkem klinischem Verdacht einer aktiven Infektion mit stabilem TT-Titer (falls Voruntersuchungen vorhanden) und negativem NTT-Titer ist deshalb eine Wiederholung der Tests nach zwei Wochen notwendig. [1]

1.4.3.1. Weitere Beteiligung des Zentralnervensystems

Die OS ist per definitionem eine Neurosyphilis. **Die Indikation für eine Lumbalpunktion** ist bei klinischem Lues III, neurologischen Auffälligkeiten, HIV-Koinfektion oder unbekanntem Infektionszeitpunkt gegeben.[1,13] Die Diagnostik im Liquor stellt ebenfalls eine Herausforderung dar.

Der VDRL-Test wird hinsichtlich der Spezifität als Goldstandard betrachtet, weist jedoch eine geringere Sensitivität auf. [13] Aussagekräftig ist auch die Berechnung des erregerspezifischen IgG Liquors/Serum-Quotienten: Intrathekaler T. pallidum Antikörper-Index (**ITpA-Index**):

$$\frac{(\text{TPPA/TPHA}) \text{ also IgG-Titer im Liquor}}{(\text{TPPA/TPHA}) \text{ also IgG-Titer im Serum.}[1]}$$

Ein **ITpA-Index** > **3,0** gilt als Hinweis auf eine intrathekale Treponementantikörpersynthese [1]. Eine Pleozytose (erhöhte Anzahl von Zellen) und ein erhöhter Gesamteiweiß-Spiegel im Liquor können Informationen zur Beurteilung der Infektionsaktivität liefern [1].

1.4.3.2. Diagnostik - Besonderheiten

Bei HIV-Koinfektion sind im Latenzstadium der HIV bestimmte Besonderheiten der biologischen Diagnostik zu berücksichtigen. Generell sind Titer von quantitativen Syphilis-Tests sehr hoch bei gleichzeitig falsch negativem VDRL. Grund hierfür ist das so genannte Prozonenphänomen, bei dem ein Überschuss an Antikörpern zu geringerer Ausfällung führt. [1,13] **Bei intravenösen Drogenabhängigen** treten häufiger falsch positive Liquorbefunde auf. [1,13]

1.5. Therapie

1.5.1. Therapie der ersten Wahl

Therapie der ersten Wahl ist in allen Stadien bis heute Penicillin. Eine Resistenz von *T. pallidum* wurde bisher nicht berichtet. Die weltweiten Empfehlungen und Richtlinien über die Therapie sind vereinheitlicht. [1][5,24,50] Die **Frühsyphilis** (Lues I oder II) oder die Lues latens präcox werden mit einer einmaligen intramuskulären Benzathin-Benzylpenicillin (Penicillin G) 2,4 Mio. IE behandelt. [1,5,13,24,50] Die **Spätsyphilis** (Lues latens unbekanntem Infektionszeitpunkts oder Lues III) wird mit einer dreimaligen

intramuskulären Benzathin-Benzylpenicillin (Penicillin G) 2,4 Mio. IE/Tag an Tag 1, 8 und 15 behandelt. [5,50] Die **Neurosyphilis** einschließlich der OS wird mit einer intravenösen Tagesdosis 4x6; 5x5 oder 3x10 Benzathin-Benzylpenicillin (Penicillin G) Mio. IE/Tag für 10-14 Tage. [5,14,50]

1.5.2. Penicillinallergie

Zur Behandlung der Frühsyphilis oder der Spätsyphilis kann alternativ Doxycyclin (100mg p.o zweimal täglich) oder Tetracyclin (500mg viermal täglich) für 28 Tage gegeben werden. [5,50] Zur Behandlung der Neurosyphilis oder der OS kann täglich einmalige intravenöse Dosis von 2g/Tag Ceftriaxon für 14 Tage gegeben werden. [50]

1.5.3. Beurteilung der Effektivität der Therapie:

Eine Kontrolle sollte nach 2-4 Wochen und dann nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfolgen. Geeignet sind auch quantitative Tests/ Titer-Bestimmung: TPPA/TPHA, VDRL, 19S-FTA-ABS oder IgM EIA. In der Regel werden aber Lipoid- und/oder IgM-Antikörpertiter angewendet. Ein deutlicher Titerabfall von 3-4 Titerstufen wird als Therapieerfolg gewertet. Im Falle einer Frühsyphilis wird dieser Abfall innerhalb eines Jahres erwartet. Im Falle einer Lues III können hohe Titer teilweise noch über Jahre persistieren. Bei Neurosyphilis ist die Liquoruntersuchung je nach klinischem Befund zu wiederholen. Ein Anstieg um mehr als 2 Titer-Stufen ist als Rezidiv oder Reinfektion zu betrachten. [1,5,13,24] **Bei HIV** ist ein engmaschiges Follow-up nach der Therapie erforderlich.

1.5.4. Umgang mit asymptomatischen Kontaktpersonen

Im Falle eines sexuellen Kontakts bis 90 Tagen zur Diagnosestellung wird eine Behandlung der Kontaktperson empfohlen. Liegt der Kontakt bei Diagnosestellung mehr als 90 Tage zurück, sollte behandelt werden, wenn keine Tests verfügbar sind. Bei negativem Testergebnis, ohne klinischen Verdacht und bei langer fester Beziehung ist keine Behandlung notwendig. Es besteht jedoch rechtlich eine Informationspflicht.

1.5.5. Jarisch-Herxheimer Reaktion

Diese iatrogen hervorgerufene Reaktion ist eine Konsequenz der Freisetzung von Toxinen bei raschem Erregerzerfall bei hoher Erregerlast. Die Patienten weisen unspezifische Symptome wie Fieber, Exanthem, Kopf-Gelenk-Muskelschmerzen und Blutdrucklabilität auf. Es kann auch zu einer vorübergehenden Zunahme lokaler Manifestationen kommen. Die Therapie besteht in der Verabreichung von Antipyretika, bei ausgeprägten Symptomen oder prophylaktisch von systemischen Steroiden (Prednisolon 50-100mg i.v). [1,14,51]

1.6. Epidemiologische Daten

1.6.1. Deutschland

Am Ende der 90er Jahre verzeichnete Deutschland die bisher niedrigste dokumentierte Inzidenz von 1,4 pro 100 000 Einwohner. [52] Seit 2001, dem Jahr des Inkrafttretens des Infektionsschutzgesetzes (IfSG), bis 2004 wurde laut dem RKI ein Anstieg der Inzidenzen festgestellt, vor allem bei Männern anhaltend. Danach blieb die Zahl der Meldungen bis 2009 weitgehend stabil, stieg dann aber seit 2009 bis heute wieder kontinuierlich an. 2014 wurde eine Inzidenz von 7,1 Fällen pro 100.000 Einwohner registriert. [52]

Eine Auswertung des demografischen Profils der Betroffenen ergab, dass vor allem Männer, die Sex mit Männern haben (weiter MSM genannt) und in großstädtischen Ballungsräumen leben, mit einem Median-Alter bei 39 Jahren am stärksten betroffen sind. [10,52] Möglicherweise lässt sich ein Teil des Anstiegs der Inzidenzen auf Syphilis-Ausbrüchen in Osteuropa oder auf dem Balkan zurückzuführen. [1]

1.6.2. Andere westliche Industrieländer

Ein vergleichbarer Anstieg gemeldeter Fälle lässt sich nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen westlichen Industrieländern wie den USA, England, Australien, Spanien oder Frankreich feststellen. [9,10] Die Betroffenen weisen dabei ähnliche Charakteristika auf. Eine der möglichen Erklärungen hierfür ist, dass sich durch die effektive und verfügbare HIV-Therapie das Schutzverhalten gegenüber sexuell übertragbaren Krankheiten bei dieser Risikogruppe (MSM) geändert haben könnte. Diese Hypothese wird

durch die gleichzeitige Zunahme der Inzidenzen anderer Geschlechtskrankheiten in dieser Risikogruppe untermauert. [53,54]

1.6.3. Epidemiologie der okulären Syphilis

Eine genaue Schätzung der Inzidenz der generell sehr seltenen Erkrankung OS ist schwierig. Unter allen Uveitiden wird übereinstimmend eine Inzidenz von unter 1% berichtet. [14,55–58] Außerdem sind die Angaben über den prozentualen Anteil der Augenbeteiligung während einer Syphilis Infektion stark schwankend. Sie werden mit bis zu 30% angegeben. [59] Parallel zu dem Inzidenzanstieg wurde auch eine Zunahme der Fälle der OS in Manchester berichtet.[60] In Deutschland steht eine berichtete Inzidenz der OS mit ihren demografischen und klinischen Daten unserer Kenntnis nach noch aus.

1.7. Ziele der Arbeit

Im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung wurden alle Patienten der Universitätsaugenklinik Düsseldorf, bei denen im Zeitraum 2008 – 2019 einen Syphilissuchtest durchgeführt wurde, in der Datenbank des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene ermittelt. Die Patienten mit einem positiven Ergebnis wurden in die weitere Auswertung eingeschlossen. Diese Studie verfolgte drei Ziele. Sie zielt zuerst darauf ab, zu bestimmen, ob der Anstieg der Syphilisfälle auch zu einem Anstieg der OS geführt hat. Außerdem sollten epidemiologischen und demographischen Daten von diesen Patienten sowie der Evaluation ihrer klinischen Präsentationen, HIV-Status, Therapie und Nachsorge erhoben werden. Drittens sollen mögliche Parameter analysiert werden, die die klinische Präsentation und die Prognose beeinflussen können.

1.8. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat dem Studienprotokoll und dem Amendement zur Verlängerung der Erhebungszeit um das Jahr 2019 dieses Forschungsvorhabens zugestimmt. (Studiennummer 2019-542)

2. Publikation

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Yaici, R, Balasiu A, MacKenzie CR, Roth M, Beseoglu K, Holtmann C, Geerling G, Guthoff R. "Ocular Syphilis: Experience over 11 Years at a German Ophthalmology Reference Centre". Ocular immunology and inflammation, 1-7. 19 Nov. 2021, doi:10.1080/09273948.2021.1998547.

Im Rahmen der Veröffentlichung wurde das Urheberrecht an Taylor & Francis Group, LLC übertragen.

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in *Ocular immunology and inflammation* on 19.11.2021, available online:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2021.1998547>

3. Diskussion

Vor dem Hintergrund eines weltweit dokumentierten starken Anstiegs der Syphilis-Meldefälle in den zwei letzten Jahrzehnten [20] und dem Fehlen belastbarer Daten zu Inzidenz und Krankheitscharakteristika der OS in Deutschland hatte sich unsere retrospektive Studie zum Ziel genommen, Details in einem großen Ballungsgebiet Deutschlands zu erfassen. Obwohl das RKI in den letzten zehn Jahren einen Anstieg der Syphilis-Neuerkrankungen im Raum Düsseldorf um 100% verzeichnete, blieben die Fälle von OS in der Universitätsaugenklinik Düsseldorf weiterhin unverändert niedrig.

Die epidemiologischen Daten der OS in der Literatur der letzten zwei Dekaden liefern ein widersprüchliches Bild. Während manche Studien von einem Anstieg berichten [6,60,61], stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit anderen europäischen Studien, die keinen Anstieg der OS-Fälle feststellen können, wie z.B. der zweijährigen prospektiven englischen BOSS-Studie von Mathew et al.[7] oder der dreißigjährigen retrospektiven niederländischen Studie von Bollemeijer et al. [62]

Wir sehen drei mögliche Erklärungsansätze für die Diskrepanz zwischen der Anzahl der an das RKI gemeldeten Syphilis-Neuerkrankungen in Düsseldorf und der durch unsere Studie verzeichneten OS- Fälle. Zum einen muss betont werden, dass die OS selten ist. [55–58] Zudem kann die über die Jahre stabile Zahl der OS-Fälle in unserer Studie dadurch erklärt werden, dass wir nur die Patienten eingeschlossen haben, die in unserer Klinik vorgestellt wurden. Aber auch wenn andere Kliniken dieser Region miteinbezogen worden wären, wäre der Unterschied vermutlich nicht erheblich gewesen. Die Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Düsseldorf rekrutiert überregional und ist eine Klinik der Maximalversorgung, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei einem so seltenen und komplexen Krankheitsbild der größte Anteil der OS-Fälle im Großraum Düsseldorf in unserer Klinik vorgestellt worden sind. Der dritte Erklärungsansatz begründet sich darin, dass der Großteil der Syphilis-Neuinfektionen (ca. 80 %) unter MSM registriert wird [63], während sich in unserer Studie jedoch nur vier OS-Fälle als MSM aufwies.

Die vom RKI berichtete zunehmende Sensibilisierung, die frühzeitige Diagnose, die gute Compliance und die medizinische Unterstützung [63] haben sich höchstwahrscheinlich positiv auf diese Gruppe ausgewirkt und damit das Risiko der Entwicklung von Spätstadien der Krankheit einschließlich der OS verringert. Eine Parallelität des Anstiegs ist deshalb nicht gegeben.

Unsere Studienpopulation stimmte weitgehend übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur in Bezug auf demographische Daten, klinische Präsentation, Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, Therapie und Befund nach Therapie überein. Die meisten OS-Patienten unserer Studie waren männlich, befanden sich in der fünften Lebensdekade [1,13,49] und gehörten einer definierten Risikogruppe an. Wie in anderen Studien waren auch in dieser Studie ein Drittel der Patienten HIV-positiv. [7,62]

In unserer Studie war mit Ausnahme von zwei Fällen der Augenbefall der Beginn der wahrgenommenen Syphilis-Symptome. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt darin, dass nicht alle Patienten typische Zeichen des definierten Infektionsstadiums entwickeln. Nach Mathew et al. [7] und Peeling et al. [13] entwickeln nur 25-30% der Patienten die typische lokale Läsion (Schanker) oder andere unspezifische systemische Merkmale (z.B. Ausschlag, Lymphadenopathie). Außerdem können die systemischen Merkmale einer primären Syphilis bei der klinischen Untersuchung leicht übersehen oder nicht richtig eingeordnet werden, selbst wenn sie vorhanden sind. [49,64] Peeling et al. gibt eine Rate von bis zu 39% an. [13] In unserer Studie ermöglichten die klinische Manifestation und die serologischen Ergebnisse, einschließlich positiver IgM im *Westernblot*, mit einer Ausnahme die Zuordnung dieser Fälle zur sekundären Syphilis. Dieses Ergebnis sollte allerdings differenziert betrachtet werden. Denn obwohl die OS meist als sekundäre Syphilis oder seltener als tertiäre Syphilis diagnostiziert wird [29,65], kann die genaue Zuordnung zu einem Krankheitsstadium auch wegen der vorher angeführten klinischen Variabilität als schwierig sein. Neben diesen klinischen Herausforderungen werden in der Literatur unterschiedliche Definitionen für Syphilisstadien verwendet, sodass sich ein akkurater Vergleich der Studienergebnisse als schwierig erweist. [13]

Neben dem klinischen Aspekt konnten wir unsere Kohorte auf der Basis der serologischen Diagnostik in zwei Gruppen unterteilen: Patienten mit einer wahrscheinlich aktiven Infektion (zwei Drittel der Kohorte) und Patienten mit Syphilis satis curata. Innerhalb der Gruppe mit aktiver Infektion war ein Patient im Laufe der Jahre wiederholt serologisch untersucht worden. Der TPPA-Verlauf deutete auf eine Reinfektion hin. Trotz des serologischen Befundes einer Syphilis satis curata wurden zwölf Patienten in die Analyse aufgenommen, da keine andere Ätiologie für den Augenbefund gefunden werden konnte. Außerdem ist dieses klinische Stadium ohne serologische Reihenuntersuchung nur schwer von einer frühen Phase einer Re-Infektion zu unterscheiden. Im Falle einer Reinfektion ist ein Anstieg des TPPA- und RPR-Titers um das Vierfache oder mehr zu erwarten. Allerdings kann der Anstieg verzögert eintreten. [1] In dieser Gruppe war nur ein Patient zuvor und bei der Nachuntersuchung getestet worden, aber der stabile TPPA-Titer machte eine Re-Infektion sehr unwahrscheinlich.

Die OS ist per definitionem eine Neurosyphilis und wird in der Regel im Spätstadium der Syphilis diagnostiziert, kann aber in jeder Phase auftreten. [1,13] Die klinische Präsentation der Neurosyphilis außerhalb der Augenbeteiligung umfasst neurologische Symptome (z.B. chronische Meningitis, meningovaskuläres Schlaganfallartiges Syndrom) und Liquoranomalien. [19] Die Diagnose der Neurosyphilis ist eine Herausforderung, insbesondere bei Patienten mit HIV. Viele dieser Patienten haben Liquoranomalien aufgrund ihrer Grunderkrankung oder anderer opportunistischer Infektionen. Daher wurden zusätzliche biologische Marker für die Diagnose von Neurosyphilis vorgeschlagen, wie z. B. die *chemokine (C-X-C motif) ligand 13 (CXCL13)* [66], jedoch sind die verfügbaren Daten noch spärlich und nicht schlüssig.

Die klinischen Präsentationen waren wie erwartet sehr heterogen. Bei zwei Dritteln unserer Fälle wurde eine Uveitis diagnostiziert. In der Uveitis-Gruppe waren nahezu alle Formen der Uvea-Entzündung repräsentiert. Die Uveitis und deren vielfältige Präsentation ist im Einklang mit der Literatur die häufigste klinische Form der OS. [29–31,33,60,67,68] Neben der auch gut dokumentierten isolierten Papillitis [19] fand sich ein Fall mit interstitieller Keratitis. Penicillin ist immer noch die *First-Line*-Therapie bei Syphilis-Infektionen. [1,5,18,69] Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie wurde mit Penicillin G behandelt. Die alternative Therapie mit Ceftriaxon oder Doxycyclin hat nicht die gleiche

dokumentierte Wirksamkeit wie Penicillin G. Bei Penicillin-Allergie ist es daher ratsam, wenn möglich, die Patienten zu desensibilisieren, um die Behandlung der Wahl zu ermöglichen. [70]

Im Einklang mit Tucker et al. [19], zeigten Uveitis-Patienten in unserer Studie einen stärkeren Visusgewinn (4 Zeilen versus 2 in der Snellen-Tafel) als die Patienten mit anderen OS-Formen, wie Papillitis oder interstitieller Keratitis. Die bessere Prognose der syphilitischen Uveitis gegenüber anderen Präsentationen ist gegeben, solange die Patienten frühzeitig behandelt werden und keine weiteren Komplikationen entwickeln (z. B. refraktäres zystoides Makulaödem oder Gliose).[7,19,30,71] Eine vollständige klinische Remission wurde bei 10 Patienten beobachtet. Der häufigste Befund in der Gruppe mit persistierender Entzündung war ein residuales Papillenödem. In der Literatur wird berichtet, dass dieses unabhängig von der Ätiologie in der Regel erst nach Monaten abklingen kann. [72] Eine posteriore Uveitis oder Panuveitis war in einigen Studien mit HIV assoziiert [19,31,67], andere fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen HIV-Status und klinischer Präsentation. [7,73] Während die mit HIV lebenden Patienten aus unserer Studie nur eine leicht reduzierte CD4-Zahl ($453/\mu\text{l}$) aufwiesen [7,73], zeigten Tucker et al. [19], dass eine posteriore Uveitis mit einer niedrigen CD4-Lymphozytenzahl assoziiert sein kann.

Auch wenn unsere Studienpopulation weitgehend vergleichbar mit Anderen in der Literatur war, zeigte sich auch interessante Unterschiede, welche auf ein abweichendes epidemiologisches Profil der OS hindeuten könnten. Wie bereits erwähnt, liegt der MSM Anteil in unseren Daten bei 12,5%. Im Gegensatz dazu wird die Übertragung bei Heterosexuellen in weniger als 20 % der neuen Syphilisfälle berichtet [63], macht aber in dieser Analyse nahezu 90% der Fälle aus. Zudem weist unsere Kohorte eine relativ hohe Rate an im Ausland erworbenen Infektionen (25%) auf, während die epidemiologischen Bulletins des RKI seit 2008 die Rate von im Ausland erworbenen Syphilisfällen konstant unter 10% angeben. Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass die Patienten im Falle einer im Ausland erworbenen Geschlechtskrankheit seltener mit dem Gesundheitssystem in Kontakt kommen. Das könnte zu einer in späteren Stadien diagnostizierten Erkrankung führen. Diese Ergebnisse können demnach suggerieren, dass die heterosexuelle Übertragung im Rahmen eines Auslandsaufenthaltes ein möglicher

Risikofaktor für die Entwicklung von OS sein könnte. Dies ist aber natürlich mit Vorsicht zu interpretieren, da die statistische Analyse keine Signifikanz zeigte.

Ein anderes Unterscheidungsmerkmal ist die geringe Rate an Reinfektionen. Aus unserer Kohorte ist nur einer von 32 Fällen (3%) auf eine Reinfektion zurückzuführen im Kontrast zu den Angaben des RKI mit einer Rate von 50% liegt. [63] Die hohe Zahl der Reinfektionen wird vom RKI dadurch erklärt, dass seitens der Patienten fälschlicherweise ein Schutz durch die Dreifachtherapie, insbesondere die *antiretrovirale Kombinationstherapie* (CART) als HIV-Behandlung, angenommen wird. Diese Hypothese wird durch eine parallele Zunahme von Chlamydieninfektionen, Gonorrhoe und Hepatitis B und C unterstützt. [63] Dieses Ergebnis ist allerdings in unserer Kohorte schwer beurteilbar. Wie oben angeführt, ist eine Reinfektion ohne serologische Reihenuntersuchungen schwer zu diagnostizieren. Zudem stellt der Nachweis von IgM-Antikörpern, der bei der frühen Phase einer Infektion diagnoseweisend ist, kein verlässliches Diagnoseinstrument für eine Re-Infektion dar, weil sie entweder ganz fehlen oder verzögert nachweisbar sein können. [1]

Die aktuelle Zahl der OS-Fälle ist weiterhin gering, was sich aber mit der Einführung der präexpositionellen antiretroviralen Prophylaxe (PrEP) [74], die seit 2019 in Deutschland als Dienstleistung der Vertragsärzte (§20 Sozialgesetzbuch V) verfügbar ist, ändern könnte. Die Befürchtung, die PrEP könnte „enthemmend“ wirken und zu einem Anstieg von bakteriellen sexuell übertragbaren Krankheiten (STI) wie Syphilis führen, hat sich bis jetzt nicht bestätigt. In Deutschland wird die Auswirkungen der PrEP sowohl von HIV als auch auf andere sexuell übertragbare Infektionen wie Syphilis im Rahmen des Projekts "Evaluation der Einführung der PrEP als Leistung der GKV" (EvE-PrEP) untersucht. Ein in Februar 2022 veröffentlichter Zwischenbericht berichtete keinen Anstieg der Inzidenz von Syphilis-Fällen seit der Einführung von PrEP. [75] Andere Länder (PROUD-Studie in England und IPERGAY-Studie in Frankreich) berichteten ähnliche Ergebnisse. [76–78] Andererseits bietet sich hier die Chance, bessere präventive Maßnahmen zu etablieren oder eine frühzeitigere Diagnosestellung und Behandlung zu ermöglichen, um so Spätfolgen der Syphilis und Augenbeteiligung zu verhindern. [79]

Da es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie zu einem seltenen Krankheitsbild handelt, gibt es inhärente Limitationen wie eine geringe Anzahl von

Patienten und die heterogenen und teilweise unvollständigen Daten. Darüber hinaus ergab die statistische Auswertung aufgrund der geringen Anzahl von Patienten keine Signifikanzen. Die hier gewonnenen Daten müssen daher entsprechend vorsichtig interpretiert werden.

4. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie liefert erste Daten zur Inzidenz, klinischen Präsentation und demographischen Aspekten der OS im Kontext des jüngsten Anstieges der gemeldeten Syphilis-Fälle in Deutschland. Die Therapie der OS ist gut etabliert und findet seit Jahrzehnten international Konsens. Wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird, ermöglicht sie dank rechtzeitiger Therapie die Visusrehabilitation. Diese Ergebnisse sollten dazu anregen, die Aufmerksamkeit bei behandelnden Ärzten und Patienten für die Problematik zu erhöhen mit dem Ziel die Zahl der nicht rechtzeitig diagnostizierten Patienten zu reduzieren. Es ist daher wichtig, die Entwicklung und Dynamik der OS-Inzidenz weiterhin zu beobachten und demografische Aspekte der OS eventuell zu präzisieren.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] RKI - RKI-Ratgeber - Syphilis. . Im Internet:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Syphilis.html#doc2382636bodyText1; Stand: 04/27/2019
- [2] Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health* 2015; 12: 103–109. doi:10.1071/SH14174
- [3] Knell RJ. Syphilis in renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease? *Proc Biol Sci* 2004; 271 Suppl 4: 174–176. doi:10.1098/RSBL.2003.0131
- [4] Hackett F. Francois Ier : 1494-1547. 1984; 510
- [5] Syphilis - 2015 STD Treatment Guidelines. . Im Internet:
<https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>; Stand: 04/27/2019
- [6] Fonollosa A, Giral J, Pelegrín L, et al. Ocular syphilis back again: Understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2009; 17: 207–212. doi:10.1080/09273940902741709
- [7] Mathew RG, Goh BT, Westcott MC. British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-year national surveillance study of intraocular inflammation secondary to ocular syphilis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5394–5400. doi:10.1167/iovs.14-14559
- [8] Wells J, Wood C, Sukthankar A, et al. Ocular syphilis: The re-establishment of an old disease. *Eye (Basingstoke)* 2018; 32: 99–103. doi:10.1038/eye.2017.155

- [9] Pratas AC, Goldschmidt P, Lebeaux D, et al. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Ocular Immunology and Inflammation* 2018; 00: 1–8. doi:10.1038/s41598-018-30559-7
- [10] Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, et al. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Eurosurveillance* 2016; 21: 30382. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.43.30382
- [11] Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-Term In Vitro Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio* 2018; 9: e01153-18. doi:10.1128/mBio.01153-18
- [12] LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19: 29–49. doi:10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
- [13] Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17073. doi:10.1038/nrdp.2017.73
- [14] Neß T. Lues – Okuläre Syphilis Lues – Ocular syphilis. *Der Ophthalmologe* 2017; 114: 381–390. doi:10.1007/s00347-017-0477-z
- [15] STD Facts - Syphilis (Detailed). . Im Internet: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis-detailed.htm>; Stand:04/28/2019
- [16] Grimes J, Fagerberg K, Smith L. Sexually transmitted disease : an encyclopedia of diseases, prevention, treatment, and issues. Greenwood, an imprint of ABC-CLIO; 2014
- [17] Eickhoff CA, Decker CF. Syphilis. *Disease-a-Month* 2016; 62: 280–286. doi:10.1016/j.disamonth.2016.03.012
- [18] Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1–137
- [19] Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 4–8. doi:10.1136/sti.2010.043042
- [20] WHO | Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. WHO 2019; Im Internet: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>; Stand: 03/06/2021
- [21] Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: e157-68. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00183.x
- [22] Osman C, Clark TW. Tabes Dorsalis and Argyll Robertson Pupils. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: e40. doi:10.1056/NEJMicm1507564
- [23] Wagemakers A, Hepp D, Killestein J, et al. Acute syphilitic meningitis in an HIV-infected patient. *IDCases* 2018; 13: e00423. doi:10.1016/j.idcr.2018.e00423
- [24] WHO | WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). WHO 2017; Im Internet: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549714>; Stand: 04/28/2019
- [25] Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material a review and appraisal. *Journal of Chronic Diseases* 1955; 2: 311–344. doi:10.1016/0021-9681(55)90139-9

- [26] Zhu J, Jiang Y, Shi Y, et al. Clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in HIV-negative patients in China. *Medicine (United States)* 2017; 96: e8376. doi:10.1097/MD.00000000000008376
- [27] Hoogewoud F, Frumholtz L, Loubet P, et al. Prognostic Factors in Syphilitic Uveitis. *Ophthalmology* 2017; 124: 1808–1816. doi:10.1016/j.ophtha.2017.06.003
- [28] Margo CE, Hamed LM. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol* 1992; 37: 203–220. doi:10.1016/0039-6257(92)90138-j
- [29] Aldave AJ, King JA, Cunningham ET. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 433–441. doi:10.1097/00055735-200112000-00008
- [30] Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2010; 38: 68–74. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02203.x
- [31] Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology* 2000; 107: 2015–2023. doi:10.1016/s0161-6420(00)00457-7
- [32] Chiquet C, Khayi H, Puech C, et al. Atteinte oculaire de la syphilis. *Journal Français d’Ophtalmologie* 2014; 37: 329–336. doi:10.1016/j.jfo.2013.12.006
- [33] Kiss S, Damico FM, Young LH. Ocular Manifestations and Treatment of Syphilis. *Seminars in Ophthalmology* 2005; 20: 161–167. doi:10.1080/08820530500232092
- [34] Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular Syphilis: a Clinical Review. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18: 36–36. doi:10.1007/s11908-016-0542-9
- [35] Schlaegel TF, Kao SF. A review (1970-1980) of 28 presumptive cases of syphilitic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 412–414. doi:10.1016/0002-9394(82)90129-5
- [36] Świerczyńska M, Sedlak L, Nowak M, et al. Choroidal neovascularization secondary to ocular syphilis. *Rom J Ophthalmol* 2022; 65: 406–410. doi:10.22336/rjo.2021.81
- [37] Reddy S, Cunningham ET, Spaide RF. Syphilitic retinitis with focal inflammatory accumulations. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37: 429–431. doi:10.3928/15428877-20060901-13
- [38] Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990; 97: 1288–1297. doi:10.1016/s0161-6420(90)32418-1
- [39] Arruga J, Valentines J, Mauri F, et al. Neuroretinitis in Acquired Syphilis. *Ophthalmology* 1985; 92: 262–270. doi:10.1016/S0161-6420(85)34045-9
- [40] Folk JC, Weingeist TA, Corbett JJ, et al. Syphilitic Neuroretinitis. *American Journal of Ophthalmology* 1983; 95: 480–486. doi:10.1016/0002-9394(83)90268-4
- [41] Lobes LA, Folk JC. Syphilitic phlebitis simulating branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 825–827
- [42] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83–99. doi:10.1016/S1474-4422(13)70259-X
- [43] Federführende Fachgesellschaft Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) B der ADDBS e. V (DBSV). Leitlinie - Optikusneuritis . 2018; Im Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-010.html>; Stand: 07/31/2019
- [44] Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. *Cornea* 1998; 17: 278–281

- [45] Cornut P-L, Sobas CR, Perard L, et al. Detection of *Treponema pallidum* in Aqueous Humor by Real-time Polymerase Chain Reaction. *Ocular Immunology and Inflammation* 2011; 19: 127–128. doi:10.3109/09273948.2010.531175
- [46] Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, et al. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections* 2013; 89: 251–256. doi:10.1136/sextrans-2012-050622
- [47] Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, et al. An Evaluation of the Relative Sensitivities of the Venereal Disease Research Laboratory Test and the *Treponema pallidum* Particle Agglutination Test Among Patients Diagnosed With Primary Syphilis. *Sexually Transmitted Diseases* 2007; 34: 1016–1018. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181124473
- [48] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 133–137. Im Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307823>; Stand: 04/23/2019
- [49] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents. *JAMA* 2016; 315: 2321. doi:10.1001/jama.2016.5824
- [50] Diagnostik und Therapie der Syphilis - Aktualisierung S2k-Leitlinie 2021. 2021; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059002l_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2021_06.pdf; Stand: 09/19/2021
- [51] Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005; 30: 291–295. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00631.x
- [52] Koch-Institut R. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Institut Ausgabe* 49/2015. 2015; Im Internet: <https://survstat.rki.de/>; Stand: 04/28/2019
- [53] Snowden JM, Wei C, McFarland W, et al. Prevalence, correlates and trends in seroadaptive behaviours among men who have sex with men from serial cross-sectional surveillance in San Francisco, 2004–2011. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 498–504. doi:10.1136/sextrans-2013-051368
- [54] Hotton AL, Gratzler B, Mehta SD. Association between serosorting and bacterial sexually transmitted infection among HIV-negative men who have sex with men at an urban lesbian, gay, bisexual, and transgender health center. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 959–964. doi:10.1097/OLQ.0b013e31826e870d
- [55] Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: The First 3000 Patients—Epidemiology and Casemix. *Ocular Immunology and Inflammation* 2015; 23: 118–126. doi:10.3109/09273948.2013.855799
- [56] Khairallah M, Yahia S ben, Ladjimi A, et al. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye* 2007; 21: 33–39. doi:10.1038/sj.eye.6702111
- [57] Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical Patterns and Characteristics of Uveitis in a Tertiary Center for Uveitis in China. *Current Eye Research* 2005; 30: 943–948. doi:10.1080/02713680500263606
- [58] Karaconji T, Maconochie Z, McCluskey P. Acute Anterior Uveitis in Sydney. *Ocular Immunology and Inflammation* 2013; 21: 108–114. doi:10.3109/09273948.2012.745882

- [59] Lefebvre M, Biron C, Guillouzouic A, et al. La syphilis au CHU de Nantes entre 2000 et 2010 : à propos de 36 patients hospitalisés. *La Revue de Médecine Interne* 2013; 34: 522–527. doi:10.1016/j.revmed.2013.02.010
- [60] Doris JP, Saha K, Jones NP, et al. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye* 2006; 20: 703–705. doi:10.1038/sj.eye.6701954
- [61] Parc CE, Chahed S, Patel S v., et al. Manifestations and Treatment of Ocular Syphilis During an Epidemic in France. *Sexually Transmitted Diseases* 2007; 34: 553–556. doi:10.1097/01.olq.0000253385.49373.1a
- [62] Bollemeijer JG, Wieringa WG, Missotten TOAR, et al. Clinical manifestations and outcome of syphilitic uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2016; 57: 404–411. doi:10.1167/iovs.15-17906
- [63] Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Institut Ausgabe 50/2019. 2019; Im Internet: <https://survstat.rki.>; Stand: 03/28/2020
- [64] Menard A, Meddeb L, Conrath J, et al. Ocular syphilis, an old adversary is back in the old world too! *AIDS* 2018; 32: 2433–2434. doi:10.1097/QAD.0000000000001973
- [65] Davis JL. Ocular syphilis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2014; 25: 513–518. doi:10.1097/ICU.0000000000000099
- [66] Dersch R, Hottenrott T, Senel M, et al. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids and Barriers of the CNS* 2015; 12: 12. doi:10.1186/s12987-015-0008-8
- [67] Kuo IC, Kapusta MA, Rao NA. Vitritis as the primary manifestation of ocular syphilis in patients with HIV infection. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 125: 306–311. doi:10.1016/S0002-9394(99)80136-6
- [68] Moradi A, Salek S, Daniel E, et al. Clinical Features and Incidence Rates of Ocular Complications in Patients With Ocular Syphilis. *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159: 334-343.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.10.030
- [69] Deutsche STI-Gesellschaft - Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit. <https://www.dstig.de/was-sind-stdsti/syphilis.html>; Stand: 03/28/2020
- [70] Roland Solensky MD, David A. Khan M. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010; 105: 259-273.e78. doi:10.1016/j.anai.2010.08.002
- [71] Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, et al. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Scientific Reports* 2018; 8: 12071. doi:10.1038/s41598-018-30559-7
- [72] Salmon JF. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach - Ninth edition.* 2020
- [73] Oliver SE, Aubin M, Atwell L, et al. Ocular Syphilis - Eight Jurisdictions, United States, 2014-2015. *Morbidity and mortality weekly report* 2016; 65: 1185–1188. doi:10.15585/mmwr.mm6543a2
- [74] Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz - TSVG)). *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr 18, ausgegeben zu Bonn am 10 Mai 2019* 2019; Im Internet: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/T/TSVG_BGBL.pdf; Stand: 08/31/2021

- [75] Schmidt D, Merbach M, Friebe M, et al. Wissenschaftliche Begleitung und Evaluation der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung – das Projekt EvE-PrEP in Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie. *Epid Bull* 2021;6:3 -12. doi:10.25646/7973
- [76] Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care* 2016; 28: 48–55. doi:10.1080/09540121.2016.1146653
- [77] McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet* 2016; 387: 53–60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00056-2
- [78] Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14: 820–829. doi:10.1016/S1473-3099(14)70847-3
- [79] Tang EC, Vittinghoff E, Philip SS, et al. Quarterly screening optimizes detection of sexually transmitted infections when prescribing HIV preexposure prophylaxis. *AIDS* 2020; 34: 1181–1186. doi:10.1097/QAD.0000000000002522

6. Anhang

Danksagung