Hautarzt 2017 · 68:136–148
 DOI 10.1007/s00105-016-3917-9
 Online publiziert: 5. Januar 2017
 © Springer Medizin Verlag Berlin 2017

CrossMark

P. Nenoff¹ · A. Manos² · I. Ehrhard³ · C. Krüger¹ · U. Paasch⁴ · P. Helmbold⁵ · W. Handrick⁶

¹ Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff & Dr. med. Constanze Krüger, Labor für medizinische Mikrobiologie, Rötha/OT Mölbis, Deutschland

² Beratungsstelle für sexuell übertragbare Krankheiten und AIDS, Gesundheitsamt Leipzig, Leipzig, Deutschland

³ Abt. Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Dresden, Deutschland

⁴ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵ Hautklinik des Klinikums der Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁶ Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Frankfurt (Oder), Deutschland

Nichtvirale sexuell übertragene Infektionen – Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik und Therapie

Teil 3: Treponemen, *Gardnerella* und Trichomonaden

Syphilis

Erreger

Die Syphilis (früher Lues venerea oder „venerische Seuche“) ist eine chronisch verlaufende, zyklische Infektionskrankheit durch *Treponema* (*T.*) *pallidum*, ein Bakterium mit korkenzieherartigen Windungen. Diese Spirochäte färbt sich in der Giemsa-Färbung nur schwach (daher „*pallidum*“). Die Übertragung erfolgt nahezu ausschließlich durch Geschlechtsverkehr, daneben ist eine diaplazentare Übertragung möglich. Voraussetzung für das Eindringen der Erreger in den Organismus ist ein Epitheldefekt, meist im Genitalbereich, seltener oral oder anal. Nach Ausheilung besteht keine Immunität, d. h. Reinfektionen sind möglich.

Neue molekularbiologische Untersuchungen haben die alte Hypothese, dass die Syphilis 1493 im Gefolge von Christoph Kolumbus aus Mittelameri-

ka nach Europa eingeschleppt wurde („Neue-Welt-Theorie“), gestützt. So hat die amerikanische Genetikerin Kristin Harper von der Emory University in Atlanta diese These wiederbelebt [19]. Ihre Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass sich *T. pallidum* in Südamerika entwickelt hat. Ein Vergleich von 17 unterschiedlichen *T.-pallidum*-Stämmen aus unterschiedlichen geografischen Regionen zeigte, dass die Syphilis jedoch in der Alten Welt, in Osteuropa und dem Nahen Osten einen Vorläufer gehabt haben könnte, den Erreger der „Bejel“ genannten Infektion durch *T. endemicum*. Diese Treponemen-Spezies könnte lange Zeit vor Christoph Kolumbus nach Amerika gelangt sein – ob mit den Wikingern oder davor, muss als Spekulation angesehen werden. So soll sich nach Verschleppung des Bakteriums nach Südamerika und der Entstehung einer weiteren Unterart – *T. pertenue* als Ursache der Frambösie oder Yaws – der eigentliche Syphilis-Erreger *T. pallidum* herausgebildet haben. Ausgangspunkt wäre das Gebiet des heutigen Guyana

gewesen. Einiges spricht für die Hypothese, dass die Syphilis bereits nach der ersten Besiedlung Amerikas, also 16.500 bis 5000 Jahre vor der heutigen Zeit, aufgetreten ist [12]. Es ist jedoch nach wie vor nicht geklärt, wo der Ursprung der Syphilis zu suchen ist, in oder außerhalb Amerikas?

Epidemiologie

Vor dem 2. Weltkrieg war in Deutschland jeder 150. Mensch an Syphilis erkrankt. Im Jahr 1945 lag die Zahl der gemeldeten Syphilis-Fälle in manchen europäischen Ländern z. T. noch deutlich höher, so z. B. in Wien bei 300/100.000 Einwohner. In den 80er- und 90er-Jahren des 20. Jahrhunderts war die Syphilis als Geschlechtskrankheit nahezu verschwunden, nicht zuletzt auch infolge eines durch die HIV-Epidemie verursachten strikteren Präventionsverhaltens zum Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen. Entgegen dem Trend traten jedoch auch damals vereinzelte, regional beschränkte Syphilis-Fallhäufungen auf, so z. B. En-

Herrn Prof. Dr. med. Uwe-Frithjof Hausteil, Leipzig, zum 80. Geburtstag gewidmet.

Abb. 1 ▲ Syphilis in Deutschland: Anzahl der gemeldeten Fälle nach Geschlecht und Jahr der Diagnose (IfSG-Meldezahlen 2001–2014, übernommen aus Epidemiologisches Bulletin Nr. 49 vom 7. Dezember 2015, S. 515–528 [42])

de der 1980er-Jahre in Leipzig [21]. Seit 2001 – zeitgleich mit der Einführung einer Labormeldepflicht für die Syphilis durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) – kam es jedoch wieder zu einem deutlichen Anstieg der Syphilis-Inzidenz in Deutschland, Europa und den USA. Betroffen sind überwiegend Männer, die Sex mit Männern haben (engl. „men who have sex with men“, MSM) [48, 49]. Die verbesserten Therapiemöglichkeiten der HIV-Infektion haben wahrscheinlich zu Verhaltensänderungen bei MSM geführt, die den Erwerb von Syphilis und anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) begünstigen.

Bis 2004 stiegen in Deutschland die Meldezahlen auf ca. 3000/Jahr an (■ Abb. 1). Einen Rekordwert stellten die 6834 Syphilis-Meldungen im Jahr 2015 dar, im Jahr 2014 hatte die Zahl der gemeldeten Syphilis-Fälle noch 5722 betragen [42]. Das waren 19,4 % bzw. 14,5 % mehr Meldungen als in den jeweiligen Vorjahren. Im Jahr 2015 betrug die bundesweite Syphilis-Inzidenz 8,5 Fälle/100.000 Einwohner, im Jahr 2014 lag sie bei 7,1 Fällen/100.000. In Berlin (31,0/100.000) und Hamburg (19,7/100.000) fanden sich 2014 erwartungsgemäß die höchsten Inzidenzen. In Sachsen, Nordrhein-Westfalen, Bayern, im Saarland und in Mecklenburg-Vorpommern lagen die Inzidenzen 2014 in etwa auf der Höhe des bundesdeutschen Durchschnitts von

7,1/100.000 Einwohner. Die niedrigsten Inzidenzen wiesen 2014 Schleswig-Holstein, Brandenburg und Thüringen auf. In vielen Großstädten lagen die Inzidenzen 2014 im zweistelligen Bereich, in Leipzig z. B. bei 21,8/100.000, in Köln bei 31,9/100.000 Einwohner.

Einen gravierenden Anstieg der Inzidenz um 154,2 % von 2013 auf 2014 gab es in Mecklenburg-Vorpommern, erklärbar vielleicht mit dem Trend, dass die Syphilis immer mehr auch „auf dem freien Land“, d. h. in kleineren und mittelgroßen Städten diagnostiziert wird. Rostock in Mecklenburg-Vorpommern stach unter den Städten mit mehr als 30 gemeldeten Fällen deutlich heraus. Die Syphilis-Inzidenz in der Hansestadt stieg von 2013 auf 2014 um 703 %!

In Sachsen wurden 2014 293 Infektionen, im Jahr 2015 348 Syphilis-Fälle gemeldet (317 Männer, 30 Frauen, 1-mal Geschlecht unbekannt). Dem entspricht eine Syphilis-Inzidenz von 8,6 Fällen/100.000 Einwohner im Jahr 2015. Die Inzidenz bei Männern betrug 16,0, die für Frauen 1,5 Fälle/100.000 Einwohner. Das Überwiegen der Männer findet sich ebenso bei den bundesweiten Meldungen. Der Frauenanteil der gemeldeten Syphilis-Fälle für die gesamte Bundesrepublik lag 2015 bei 6,2 %. Die bundesweite Syphilis-Inzidenz war bei Männern im Jahr 2015 mit 16,2 Fällen/100.000 Einwohner exorbitant höher

als bei Frauen (1,0 Fälle/100.000 Einwohner) und entsprach im Wesentlichen den sächsischen Zahlen.

2015 betrafen 85 % der Fälle mit Angabe zum Transmissionsweg MSM (15,0 % heterosexuelle Kontakte). So wurde auch der größte absolute Zuwachs an Syphilis-Meldezahlen während der letzten Jahre für MSM gesehen.

In Europa (29 Länder) betrug im Jahr 2014 die durchschnittliche Inzidenz der Syphilis 5,1 Fälle/100.000 Einwohner. Die niedrigste Inzidenz fand sich mit 0,6/100.000 in Italien, die höchste mit 11,5/100.000 in Malta. Die Mehrheit der Fälle wurde bei Personen berichtet, die älter als 25 Jahre waren, junge Menschen im Alter von 15 bis 24 Jahren hatten nur einen Anteil von 13 %. Europaweit traten durchschnittlich 63 % der Syphilis-Fälle mit Angaben zum Übertragungsweg bei MSM auf [14]. In den USA wurden 2014 19.999 Fälle von primärer und sekundärer Syphilis gemeldet (6,3/100.000 Einwohner). Das war ein Anstieg der Inzidenz im Vergleich zu 2013 um 15,1 %, im Vergleich zu 2010 um 40 % [52].

Klinisches Bild

An der Eintrittspforte, meist dem Genitalbereich, gelegentlich auch extragenital (Lippen, Zunge, Tonsillen, Finger, Analregion, Rektum) entwickelt sich 10 bis 14 Tage nach Infektion ein düsterrotes Knötchen als Zeichen der Primärsyphilis (Stadium 1) [35, 50]. Das Knötchen erodiert (Erosivschanker) und ulzeriert (nicht obligat) zwischen dem 18. und 30. Tag (■ Abb. 2a; [20]). Dieser als Ulcus durum bezeichnete Primäraffekt tritt meist solitär, selten multipel auf. Auf der historischen Aufnahme im Atlas der Syphilis von Leo von Zumbusch aus dem Jahr 1922 sieht man einen Patienten mit multiplen Primäraffekten am Penis bei Skabies-bedingten Papeln und Exkorationen, die als Eintrittspforten gedient haben dürften (■ Abb. 2b; [57]). Das Ulcus durum ist im Gegensatz zum Ulcus molle durch *Haemophilus ducreyi* schmerzlos (■ Abb. 2c). Härte und Indolenz gelten als diagnostische Merkmale des Primäraffekts (■ Tab. 1). Aufgrund der Induration der Umgebung kommt es – beim

Primäraffekt am Präputium – zum sog. Klappphänomen, d. h. beim Hochziehen der Vorhaut klappt diese auf einmal um. Darüber hinaus gibt es den sog. Abklatschschanker, z. B. von der Glans penis auf das innere Vorhautblatt (■ **Abb. 2d**). Bei Benutzung von Kondomen entsteht selten der Präservatisschanker am Penischaft oder der Peniswurzel. Die regionale Lymphadenitis (Skleradenitis, Bubo) manifestiert sich 6 bis 12 Tage nach dem Primäraffekt zumeist einseitig, sie ist indolent, lässt sich gut verschieben und schmilzt nicht ein [41].

Wahrscheinlich häufiger noch als den Primäraffekt sieht man aktuell in dermatologischen Praxen in Deutschland Patienten im Stadium 2 (Sekundärsyphilis), insbesondere mit dem syphilitischen Exanthem. Es handelt sich bei der Sekundärsyphilis um eine Dissemination der vorbestehenden lokalisierten Syphilis. Klinisch manifestiert sich die Dissemination mit einem makulösen Exanthem (Roseola syphilitica) (■ **Abb. 3a, b**), beginnend in der 7. bis 10. Woche nach Infektion. Dem Ausschlag geht in der Regel eine generalisierte Lymphadenitis (Polyskleradenitis) voraus. Dazu kommen, ähnlich wie bei der akuten HIV-Krankheit, grippeähnliche Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, subfebrile Temperaturen, Gelenk- und Muskelschmerzen bis hin zu Kopfschmerzen.

Charakteristischerweise verläuft das Exanthem ohne subjektive Beschwerden. Die Roseola ist weder juckend noch schuppig und imponiert in Form blass-braunrot gefärbter bis gelblich-rosafarbener, runder und ovaler, linsenförmiger bis pfenniggroßer Flecke [3]. Zweit- oder Drittexantheme sind als makulopapulöse oder papulöse Exantheme möglich (■ **Tab. 2**). Im Genitalbereich entstehen die hochkontagiösen, beetartig wuchernden Condylomata lata (breite Kondylome) (■ **Abb. 3c**). Palmar, häufiger plantar entwickeln sich Palmo-plantarpapeln (Clavi syphilitici). Diese manchmal in psoriasiforme Syphilide übergehenden Effloreszenzen werden meist nicht als Sekundärsyphilis erkannt und z. B. als Handekzem oder palmare Psoriasis vulgaris angesehen und entsprechend behandelt. Klarheit verschafft hierbei die Syphilis-Serologie.

Hautarzt 2017 · 68:136–148 DOI 10.1007/s00105-016-3917-9
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

P. Nenoff · A. Manos · I. Ehrhard · C. Krüger · U. Paasch · P. Helmbold · W. Handrick

Nichtvirale sexuell übertragene Infektionen – Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik und Therapie. Teil 3: Treponemen, *Gardnerella* und Trichomonaden

Zusammenfassung

Seit 2010 steigen die Syphilis-Meldezahlen in Deutschland kontinuierlich an, um im Jahr 2015 mit 6834 Syphilis-Meldungen einen Höchstwert zu erreichen. Der größte Zuwachs an Meldungen betraf Männer, die Sex mit Männern haben. Antibiotikum der Wahl zur Behandlung der Syphilis ist nach wie vor Penicillin. Es gibt praktisch keine Penicillin-resistenten *Treponema pallidum*-Stämme. Alternativen sind Ceftriaxon und Doxycyclin. Azithromycin ist in Deutschland zur Behandlung der Syphilis nicht zugelassen, zudem wurde über Therapieversagen berichtet. Die bakterielle Vaginose geht mit Fluor vaginalis einher. Das Vaginalsekret weist einen erhöhten pH-Wert von über 4,5 auf. Klinische Symptome sind Juckreiz, Brennen und der charakteristische Amin-Geruch. Die Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Vaginose ist am höchsten bei einer höheren Zahl von Sexualpartnern, bei unverheirateten Frauen, frühem erstem Geschlechtsverkehr,

bei kommerziellen Sex-Arbeiterinnen und bei regelmäßiger Anwendung von Vaginalduschen. Leitkeim der bakteriellen Vaginose ist *Gardnerella vaginalis*. Die Therapie erfolgt mit Metronidazol, alternativ mit Clindamycin, das zusätzlich auch topisch verabreicht werden sollte. Die Trichomoniasis gilt als die nichtvirale sexuell übertragene Infektion mit der weltweit höchsten Prävalenz. Neben dem mikroskopischen Direktnachweis der Protozoen (Trophozoiten) im Vaginalsekret oder Urin hat sich die Polymerasekettenreaktion als diagnostische Methode mit der höchsten Empfindlichkeit erwiesen. Metronidazol ist Mittel der Wahl in der Behandlung.

Schlüsselwörter

Treponema pallidum · Bakterielle Vaginose · Syphilis · *Gardnerella vaginalis* · *Trichomonas vaginalis*

Nonviral sexually transmitted infections—epidemiology, clinical manifestations, diagnostic workup, therapy. Part 3: Treponemes, *Gardnerella* and trichomonads

Abstract

In Germany, the reported syphilis prevalence has increased continuously since 2010, with a total of 6834 syphilis cases being reported in 2015. The largest increase of reported syphilis occurred in men who have sex with men (MSM). The antibiotic agent of choice for treatment of syphilis is still penicillin. There are no penicillin-resistant *Treponema pallidum* strains. Alternatives are ceftriaxone and doxycycline. In Germany, azithromycin is not approved for treatment of syphilis; however, therapy failures are increasingly reported. Bacterial vaginosis is accompanied by vaginal discharge. The vaginal secretion exhibits an increased pH value higher than 4.5. Clinical symptoms are pruritus, burning, and the characteristic amine odor. The probability for bacterial vaginosis is highest in women with higher numbers of sexual partners, unmarried women, early first sexual intercourse, in commercial female sex

workers, and those women who regularly apply vaginal douches. The main pathogen of bacterial vaginosis is *Gardnerella vaginalis*. For oral therapy metronidazole is given, alternatively clindamycin; the latter should be applied additionally as topical agent. Trichomoniasis is considered as the nonviral sexually transmitted infection with the highest prevalence worldwide. Other than direct microscopic detection of the protozoa (trichomonads) in vaginal secretion or urine, PCR has been approved as the diagnostic method with the highest sensitivity. Oral metronidazole represents the therapy of choice in trichomoniasis.

Keywords

Treponema pallidum · Bacterial vaginosis · Syphilis · *Gardnerella vaginalis* · *Trichomonas vaginalis*

Tab. 1 Differenzialdiagnosen des Primäraffektes

Genitale und anale Lokalisationen	Herpes genitalis Traumatische Ulzera Ulcus molle (<i>Haemophilus ducreyi</i>) Ulcus mixtum (Mischinfektion Syphilis und <i>Haemophilus ducreyi</i>) Lymphogranuloma venereum durch <i>Chlamydia trachomatis</i> L1–L3 Erodierte Papeln der Sekundärsyphilis Erythroplasie Queyrat an der Glans penis Balanoposthitis chronica circumscripata plasmacellularis Zoon Morbus Reiter mit Balanitis circinata Condylomata acuminata/HPV-Infektionen Genitale Ulzera bei Morbus Behçet und Donovanosis Plattenepithelkarzinom Fixes Arzneimittelexanthem Hauttuberkulose
Pharyngeale Lokalisationen	Tonsillitis Angina Plaut-Vincent EBV (Epstein-Barr-Virus)-Infektionen (Pfeiffersches Drüsenfieber) Diphtherie
Lokalisationen an der freien Haut	Panaritium am Finger Paronychie am Finger

Tab. 2 Differenzialdiagnostisch abzutrennende Hauteffloreszenzen

Virusinfektionen	Exanthem bei HIV/AIDS Masern Röteln Herpes Condylomata acuminata
Bakterielle Infektionen	Impetigo contagiosa
Entzündliche Dermatosen	Pityriasis rosea Psoriasis vulgaris Lichen ruber planus Pityriasis lichenoides chronica Jadassohn & Juliusberg Acne vulgaris
Dermatomykosen	Tinea corporis
Allergien/Intoleranzreaktionen	Arzneimittelexantheme

Zu den Mundschleimhautveränderungen im Stadium 2 gehören grauweiße Beläge der Tonsillen, die zu Schluckbeschwerden führen können (sog. Angina specifica). Daneben gibt es diskretere Schleimhautveränderungen, die primär papulös sind und als „Plaques muqueuses“ zusammengefasst werden [53]. Rote Läsionen werden als Plaques fougées bezeichnet, dagegen sind die Mundschleimhautläsionen mit schleierartiger und fast transluzenter, grauweiß erscheinender Oberfläche sog. Plaques opalines (▣ Abb. 3d).

Beim klinischen Bild der Alopecia areata sollte der Arzt immer auch an eine Syphilis denken (Alopecia areolaris syphilitica) (▣ Abb. 3e). Ein diffuser Haarausfall kann im Einzelfall auch ein toxisches Telogeneffluvium bei Syphilis sein. Man weiß heute, dass es eine di-

rekte Beteiligung von *T. pallidum* am Haarausfall gibt [37].

Obwohl im Stadium 2 in ca. 10 % der Fälle Leberenzym erhöhungen gefunden werden, ist der isolierte Leberbefall eine seltene Manifestation einer Syphilis [10]. Ein Ikterus kann Ausdruck einer cholestatischen Hepatitis bei Syphilis sein.

Im Sekundärstadium ist eine neurologische Beteiligung möglich, u. a. können eine meningovaskuläre Syphilis, Trigeminalneuralgien sowie plötzliche Hör- und Sehstörungen auftreten.

Bei Patienten mit HIV/AIDS ist mit Syphilis maligna zu rechnen. Kennzeichnend für diese foudroyant verlaufende Form, die auch zum Sekundärstadium gehört, sind ulzerierende Hauteffloreszenzen. Diese sind von schüsselförmigen austernschalenartigen Borken (Rupia syphilitica) bedeckt und besitzen einen wei-

chen Rand. Dazu kommen Fieber, Gewichtsverlust und Leistungsminderung. Innere Organe können als Nephritis oder Hepatitis beteiligt sein. Fast immer liegt eine Immunschwäche zugrunde, meist eine HIV-Infektion [51].

Die Spätsyphilis (Stadium 3) tritt bei ca. 35 % der unbehandelten Patienten auf, oft bei Personen, die keine Symptome der Frühsyphilis hatten oder diese nicht bemerkt haben, sodass keine Therapie erfolgte. Gummien treten 3 bis 12 Jahre, die Neurosyphilis 10 bis 31 Jahre und die kardiovaskuläre Syphilis 31 bis 37 Jahre nach Ansteckung auf [20]. Die Tertiärsyphilis mit tuberöser und gummöser Syphilis sowie Organbefall und spätlatenter Syphilis kommt heute selten vor. Charakteristisch sind die schlangenförmigen tuberoserpiginösen Syphilide. Wichtig ist, dass die Diaskopie in der Regel kein granulomatoses bzw. lupoides Infiltrat zeigt. Die chronisch verlaufenden Hauterscheinungen sind schmerzlos, destruierend, asymmetrisch lokalisiert, neigen zur Einschmelzung und Ulzeration und heilen narbig-atrophisch ab. Sie gelten aufgrund der Erregerarmut, der fehlenden Kontagiosität und weil keine Lebensgefahr mehr besteht als „benigne“.

Auf die Syphilis des ZNS soll hier nicht eingegangen werden. Diese muss immer dann ausgeschlossen werden, wenn es sich um eine Spätsyphilis handelt, also der Infektionszeitpunkt länger als 1 Jahr zurückliegt.

Diagnostik

Der Nachweis von Lipoidantikörpern im Serum durch August Paul von Wassermann (1866–1925), Albert Neisser (1855–1916) und Carl Bruck (1879–1944) im Jahr 1906 stellte den Grundstein für die Entwicklung der Syphilis-Diagnostik dar („Wassermann-Reaktion“).

Direktnachweis von *Treponema pallidum*

Der Direktnachweis von *T. pallidum* gelingt nur aus den Primärläsionen und nässenden Läsionen der Sekundärsyphilis mittels Dunkelfeldmikroskopie oder direkter Immunfluoreszenz [22]. Zur Gewinnung von sog. Reizserum wird die Oberfläche des Ulkus (Primäraffekt) bzw.

Abb. 2 ▲ **a** Syphilis Stadium 1: Primäraffekt am Penischaft bei einem 22-jährigen Mann. Die plaqueartige erosive Läsion ist leicht nässend, verkrustet und nicht schmerzhaft (mit freundl. Genehmigung Pietro Nenoff). **b** Multiple Primäraffekte am Penischaft bei zugrunde liegender Skabies, deren Läsionen als Eintrittspforten für *Treponema pallidum* gedient haben (historische Aufnahme, mod. aus dem Atlas der Syphilis von Leo von Zumbusch aus dem Jahr 1922 [57]). **c** Syphilis Stadium 1: Primäraffekt am Präputium. Die nässenden Papeln und Plaques zeigen Abklatschläsionen am oberen, äußeren Präputium (mit freundl. Genehmigung Birgit Schmoranz). **d** Syphilis Stadium 1: Primäraffekt am Penischaft bei einem 28-jährigen Mann. Die ulcerierte und verkrustete Läsion lässt differenzialdiagnostisch an Herpes genitalis denken. Auffällig ist die erythematöse, leicht elevierte Abklatschläsion an der Glans penis (mit freundl. Genehmigung Uwe Paasch)

der Papel und der Umgebung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Ein Antiseptikum würde die Beweglichkeit der Treponemen beeinflussen. Die Gewinnung blutfreier Exsudatropfen am Infektionsort erfolgt durch vorsichtiges Reiben mit einer sterilen Platinöse. Das Reizserum wird auf einen Objektträger gegeben, mit einem Deckgläschen abgedeckt und sofort mikroskopiert. Man kann auch den Objektträger direkt auf die Läsionen aufpflegen.

» Der Direktnachweis gelingt nur aus den Primärläsionen und nässenden Läsionen der Sekundärsyphilis

Im positiven Fall sieht man im Dunkelfeld bei zunächst 400-facher Vergrößerung 6–20 µm lange, sehr dünne, korkenzieherartig gewundene Bakterien mit 8 bis 20 Windungen. Diese besitzen eine charakteristische Eigenbewegung. Sie rotieren um die Längsachse mit ruckartig knickenden Biegungen und anschließender Rückkehr in die gestreckte Ausgangslage (Abb. 4).

Im Vergleich zu den serologischen Methoden spielt der *T. pallidum*-Direktnachweis mittels Dunkelfeldmikroskopie heute kaum eine Rolle, da immer weniger Hautärzte die Zeit für eine solche vergleichsweise aufwendige Untersuchung aufbringen können, abgesehen

von der mittlerweile fehlenden Erfahrung auf diesem Gebiet.

Eine Alternative ist der immunhistochemische Nachweis von *T. pallidum* im Hautgewebe nach Probeexzision aus einer Läsion im Stadium 2 z. B. vom makulösen oder papulösen Frühexanthem (Abb. 5; [23]).

Direktnachweis von *Treponema pallidum*-DNA mit Nukleinsäureamplifikationstechniken

Heute ist in einigen Laboren der Direktnachweis von *T. pallidum*-DNA mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) möglich. Einsatz finden Multiplex-Polymerasekettenreaktion (PCR)-Techniken mit gleichzeitigem Nachweis von *T. pallidum* sowie Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV 1) und HSV-2 bzw. auch von anderen Erregern. Kürzlich wurde eine Multiplex-Realtime-PCR zum gleichzeitigen Nachweis von 9 STI-Erregern beschrieben [27]: *T. pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus ducreyi* sowie HSV 1 und HSV 2. Inwieweit es jedoch sinnvoll ist, Erreger des Fluor urethralis et vaginalis bzw. der Urethritis/Vaginitis/Zervizitis auf der einen Seite und von ulzerierenden genitalen Infektionen wie der Syphilis und des Herpes genitalis auf der anderen Seite in einem Ansatz zu bestimmen, sollte kritisch hinterfragt werden.

Auf die im Moment noch nicht geklärte Abrechenbarkeit der PCR-Diagnostik der meisten STI-Erreger im Einheitlichen Bemessungsmaßstab (EBM) wurde bereits im Teil 1 eingegangen [39]. Dasselbe Problem besteht für gesetzlich Versicherte beim *T. pallidum*-DNA-Nachweis mit PCR. In der aktuellen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ wird explizit darauf verwiesen, dass der direkte Nachweis von *T. pallidum* durch Dunkelfeldmikroskopie oder PCR möglich ist [44]. Beide Verfahren würden in der Frühphase der Infektion Anwendung finden, wenn noch keine Antikörper nachweisbar sind. Entscheidend ist jedoch, dass die NAT eine höhere Empfindlichkeit als die Dunkelfeldmikroskopie hat. Zudem sind NAT nicht nur für genitale Proben, sondern auch für anale und orale Proben geeignet. Die Sensitivität der NAT beträgt bei Primäraffekten jedoch nur etwa 76 % [25], weshalb diese Technik im Moment nur ein Zusatztest ist, der die Syphilis-Serologie nicht ersetzen kann. Ein gleichlautendes Statement findet sich in einem gerade erschienenen Übersichtsartikel zur modernen STI-Diagnostik [8].

Serologie

Syphilis-Suchtest

Als Suchtest gilt der Treponemen-spezifische *Treponema pallidum*-Hämagglutinations-Test (TPHA), alternativ der *Treponema pallidum*-Partikelagglu-

Abb. 3 ▲ **a** Syphilitisches papulomakulöses Frühexanthem im Stadium 2 (historische kolorierte Aufnahme aus dem „Atlas der Syphilis“ von L. von Zumbusch aus dem Jahr 1922 [57]). **b** Syphilis Stadium 2: makulöses, blassrotes, nicht juckendes Frühexanthem an der Flanke sowie dem gesamten Oberkörper bei einem 33-jährigen Mann (mit frendl. Genehmigung Pietro Nenoff). **c** Condylomata lata, Syphilis im Stadium 2 (historische kolorierte Aufnahme, mod. aus dem „Atlas der Syphilis“ von L. von Zumbusch aus dem Jahr 1922 [57]). **d** Plaques opalines: unregelmäßige schleierartige bis scharf begrenzte, leicht hyperkeratotische erregerreiche Schleimhautläsionen bei Syphilis im Sekundärstadium [53] (mit frendl. Genehmigung W.C. Marsch). **e** Über die gesamte Kopfhaut verteilte Alopecia-areata-artige Läsionen auf nichtentzündlicher Kopfhaut bei Syphilis im Stadium 2 (Alopecia areolaris syphilitica) (mit frendl. Genehmigung Aspasia Manos)

tinationstest (TPPA) [17]. Der häufiger eingesetzte TPHA ist ein passiver Hämagglutinationstest, bei dem das Treponemen-Antigen an Schaferythrozyten gekoppelt ist.

Bestätigungstest

Zur Bestätigung dient der 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (19S-IgM FTA-Abs-Test) oder heute immer mehr der Western- oder Immunoblot zum Nachweis von *T. pallidum*-IgM und -IgG.

Aktivitätsparameter der Syphilis

Der Cardiolipin-Mikroflockungstest (CMT) dient bei positivem Bestätigungstest zur Unterscheidung einer Seronarbe von einer behandlungsbedürftigen Syphilis (Aktivitätsparameter)

[44]. Das Antigen des CMT ist ein aus Rinderherzextrakt gewonnenes lipoidales Reagin. Der alternativ verwendete RPR reditest (Rapid Plasma Reagin-Test) basiert auf dem Einsatz von Kohlenstoffmikropartikeln als Träger. Identisch mit dem CMT ist der VDRL („venereal disease research laboratory“-Test zum Nachweis der Lipoidantikörper [11]. Aufgrund der Antigenverwandtschaft reagieren diese Antikörper auch falsch positiv mit körpereigenen Mitochondrienantigenen. VDRL- und CMT-Titer erlauben eine Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie der Effektivität der Therapie.

Für eine akute Infektion spricht ein CMT-Titer von $>1:8$ bei gleichzeitig vorliegendem TPHA-Titer von $\geq 1:160$. Jedoch kann auch ein niedrigerer CMT-

Titer mit einer akut aufgetretenen (beginnenden) Syphilis vereinbar sein.

Verlaufsparameter nach Therapie

Der Therapieerfolg ist zuerst am Sinken des CMT-Titers ablesbar. Danach wird allmählich, über Monate, der IgM-Immunoblot negativ, während der TPHA-Titer über Jahre bis lebenslang persistiert oder nur zögerlich fällt (Seronarbe).

Ein spezifischer Anti-p47-kDa-Antikörper von *T. pallidum* ist mittels Westernblot in der Frühphase einer primären Syphilis nachweisbar. Dieser gegen p 47 und andere gegen die weiteren relevanten Treponemen-Banden (p 15, p 17, p 44,5) gerichtete Antikörper verschwinden nach der Behandlung in einem Zeitraum von 6 bis 24 Monaten. Die IgG-

Abb. 4 ▲ Dunkelfeldmikroskopie bei Syphilis im Stadium 1: lange, sehr dünne, korkenzieherartig gewundene Bakterien mit 8 bis 20 Windungen, teilweise als sog. Caput medusae angeordnet (historisches Bild aus dem „Atlas der Syphilis“ von L. von Zumbusch aus dem Jahr 1922 [57])

Abb. 5 ▲ Syphilis Sekundärstadium: immunhistochemischer Nachweis von *Treponema pallidum* in der Haut bei syphilitischem Frühexanthem. Polyklonaler Rabbit-Anti-*Treponema-pallidum*-Antikörper (Biocare Medical, Concord, MA, USA; dilution 1:100, citrate 10 mM pH 6,5 antigen retrieval). Treponemen sind an der Rotfärbung und der typischen gewundenen, korkenzieherartigen Spirochätenform erkennbar (Vergr. 63 × 3). (Mit freundl. Genehmigung Peter Helmbold)

Antikörper persistieren jedoch auch im Westernblot über Monate und Jahre im Sinne der Seronarbe.

Therapie

Seit Jahrzehnten wirksam und nach wie vor Antibiotikum der Wahl zur Behandlung der Syphilis ist Penicillin. Es gibt praktisch keine Penicillin-resistenten *T.-pallidum*-Stämme. Prinzipiell gilt, dass die intravenöse Gabe am sichersten ist. Mit intramuskulär injiziertem Benzylpenicillin-Benzathin werden keine wirksamen Liquorspiegel erreicht. Bei der Auswahl des Antibiotikums, bei der Dosierung und der Therapiedauer müssen das jeweilige Syphilis-Stadium und evtl. Besonderheiten seitens des Patienten (HIV/Aids, Schwangerschaft, Neu- bzw. Frühgeborenes, Penicillin-Allergie) berücksichtigt werden.

» Antibiotikum der Wahl zur Behandlung der Syphilis ist Penicillin

Doxycyclin ist nur bei Penicillin-Unverträglichkeit indiziert und dem Penicillin in der Wirksamkeit unterlegen (Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten). Eine Alternative stellt auch Ceftriaxon dar, es sollte jedoch die mögliche Kreuzallergie mit Betalactam-An-

tibiotika, also auch Penicillin, in 5–10 % der Fälle bedacht werden.

In der Leitlinie wird als Alternative auch die Gabe von Erythromycin p. o. (über 2 bzw. 4 Wochen) genannt [44]. Es gibt aber zunehmend Hinweise auf Makrolid-resistente *T.-pallidum*-Stämme, dies betrifft auch Azithromycin, das in Deutschland nicht zur Syphilis-Therapie zugelassen ist. In speziellen Fällen kann bei Penicillin-Allergie auch eine Penicillin-Desensibilisierung erwogen werden.

Frühsyphilis

Bei Frühsyphilis (Infektionszeitpunkt vor <1 Jahr) wird Benzylpenicillin-Benzathin 2,4 Mio. IE einmalig i. m. verabreicht (■ Tab. 3). Bei Penicillin-Unverträglichkeit kommt Doxycyclin p. o. 2-mal 100 mg/Tag für 2 Wochen in Betracht. Doxycyclin darf nicht bei Schwangeren und bei Kindern unter 9 Jahren angewendet werden. Eine weitere Alternative ist Ceftriaxon 2 g/Tag i. v. für 10 Tage.

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass bei Einmalgabe von Benzylpenicillin-Benzathin Fälle von Therapieversagen beschrieben worden sind. Aber auch bei allen anderen Antibiotikaaanwendungen (z. B. i. v.-Penicillin, Benzylpenicillin-Benzathin 3-mal bei Spätsyphilis, Ceftriaxon, Makroliden und Doxycyclin)

ist ein Therapieversagen möglich. Therapiekontrollen sind daher obligat.

Jahrisch-Herxheimer-Reaktion

Die Jahrisch-Herxheimer-Reaktion ist eine kutane und allgemeine Reaktion auf Toxine rasch zerfallender Treponemen. Die Reaktion setzt 2–8 h nach Therapieeinleitung insbesondere bei erregereicher Sekundärsyphilis ein. Symptome sind Zunahme, Intensivierung oder Neuauftreten eines Exanthems sowie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Die Prophylaxe besteht in der 1-maligen oralen Gabe von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht 30–60 min vor der ersten Antibiotikagabe [13, 44].

Spätsyphilis

Bei einer Spätsyphilis – Infektionszeitpunkt länger als 1 Jahr zurückliegend – sollten immer eine Neurosyphilis sowie eine kardiovaskuläre Syphilis (Mesaortitis syphilitica oder syphilitisches Aortenaneurysma) ausgeschlossen werden. Mit Benzathin-Penicillin werden keine treponemoziden Liquorkonzentrationen erreicht.

Es werden 2,4 Mio. IE Benzylpenicillin-Benzathin insgesamt 3-mal im Abstand von 1 Woche, also am Tag 1, Tag 8 und Tag 15, intramuskulär injiziert (■ Tab. 4). Bei Penicillin-Unverträglichkeit kommt Doxycyclin p. o. 2-mal 100 mg/Tag hier jedoch für 4 Wochen,

Tab. 3 Empfehlungen zur Syphilis-Therapie, entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ [44] und dem Leitfaden STI-Therapie der Deutschen STI-Gesellschaft [13]

Therapieempfehlungen für die Frühsyphilis (Infektionszeitpunkt vor <1 Jahr)	
Benzylpenicillin-Benzathin	Einmalig 2,4 Mio. I.E. i.m. (aufgeteilt je 1,2 Mio. I.E. gluteal links/rechts)
Bei Penicillin-Unverträglichkeit	Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o.; 14 Tage oder alternativ Erythromycin 4-mal 0,5 g/Tag p.o., 14 Tage Evtl. Desensibilisierung
Weitere Alternativen (cave bei Penicillin-Allergie!)	Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., als Kurzinfusion über 30 min für 10 Tage

Tab. 4 Therapieempfehlungen für die Spätsyphilis (Infektionszeitpunkt vor >1 Jahr) [13, 44]

Benzylpenicillin-Benzathin	2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal links/rechts je 1,2 Mio. I.E.) 3-malig, am 1., 8. und 15. Tag
Bei Penicillin-Unverträglichkeit	Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o.; 28 Tage oder alternativ Erythromycin 4-mal 0,5 g/Tag p.o., 28 Tage Evtl. Desensibilisierung
Weitere Alternative (cave bei Penicillin-Allergie!)	Ceftriaxon 2 g/Tag i.v., als Kurzinfusion über 30 min für 10–14 Tage

zur Anwendung. Eine Alternative stellt Ceftriaxon 2 g/Tag i.v. für 2 Wochen dar, die Kreuzallergie bei Penicillin-Unverträglichkeit ist zu bedenken.

Neurosyphilis

Bei Verdacht auf Neurosyphilis wird Penicillin G intravenös verabreicht:

- Penicillin G-Na i. v.,
- 4-mal 6 Mio. IE/Tag oder 5-mal 5 Mio. IE/Tag oder 3-mal 10 Mio. IE/Tag, jeweils für 2 Wochen.

Alternativen sind:

- Ceftriaxon: 1. Gabe 4 g i. v., dann 2 g/Tag täglich für 14 Tage oder
- Doxycyclin: 2-mal 200 mg/Tag p. o. für 4 Wochen (Therapie der 2. Wahl).

Behandlung der Syphilis in der Schwangerschaft erfolgt folgendermaßen:

- Frühsyphilis: 2,4 Mio. IE Benzylpenicillin-Benzathin i. m.,
- Spätsyphilis: 2,4 Mio. IE Benzylpenicillin-Benzathin i. m. am 1., 8. und 15. Tag.

Nach der Gabe von Benzylpenicillin-Benzathin bei Schwangeren mit Syphilis wurden vereinzelt Therapieversager berichtet (Infektion des Kindes).

Die Neurosyphilis in der Schwangerschaft wird wie folgt behandelt:

- Penicillin G-Na i. v.: 4-mal 6 Mio. IE/Tag oder 5-mal 5 Mio. IE/Tag oder 3-mal 10 Mio. IE/Tag, jeweils über 2 Wochen.

Ceftriaxon wurde in kleinen Fallstudien erfolgreich eingesetzt. In Anbetracht der schwachen Datenlage sollte es in der Schwangerschaft nur ausnahmsweise bei Penicillin-Allergie eingesetzt werden. Erythromycin ist ungenügend plazentagängig.

Behandlung der Syphilis bei Patienten mit HIV-Infektion/Aids

Die Behandlung erfolgt adäquat wie bei der Früh- oder Spätsyphilis bei HIV-negativen Patienten. Bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung erfolgt die Therapie wie bei Neurosyphilis. Bei HIV-Patienten kommt es häufiger als sonst zum Therapieversagen [51].

Behandlung der konnatalen Syphilis

Bei positiver Syphilisserologie bei Neugeborenen und Säuglingen ist es wichtig, zwischen transplazentar übertragenen mütterlichen Antikörpern und vom Kind produzierten Antikörpern zu unterscheiden [18].

Die Therapie erfolgt mit Penicillin G-Na i. v.: 200.000–250.000 E/kg KG/Tag

für 14 Tage (bei HIV-Patienten evtl. länger). Die Tagesdosis soll in der 1. Lebenswoche auf 2, in der 2. bis 4. Lebenswoche auf 3, ab 5. Lebenswoche auf 4 Einzeldosen verteilt werden.

Verlaufskontrollen

Vier Wochen nach Beendigung der Therapie ist eine erste serologische Kontrolle zur Erhebung eines Basiswertes der Serologieparameter durchzuführen. Danach sollten bei allen Syphilispatienten vierteljährlich klinische und serologische Kontrollen erfolgen (über 1 Jahr). Nach Behandlung einer Erstinfektion im Primär- oder Sekundärstadium wird ein Abfall des Lipoidantikörpertiters um bis zu 4 Titerstufen als Hinweis auf eine effektive Therapie angesehen. Ein weitergehendes Monitoring ist für Risikogruppen, z. B. MSM, HIV-Infizierte, sinnvoll, um eine Reinfektion rechtzeitig zu erkennen.

Prophylaxe und Partnerbehandlung

Expositionsprophylaxe bedeutet letztlich „safer sex“. Die Behandlung des Partners ist wünschenswert, jedoch bei „anonymen“ Sexualpartnern nicht möglich. Falls der Partner oder die Partnerin sich vorstellt, ist der aktuelle serologische Status zu erheben. Abhängig vom Ergebnis kann behandelt werden. Im Falle eines negativen serologischen Ergebnisses sollte die Syphilis-Serologie im Abstand von 6 bis 8 Wochen wiederholt werden, ggf. auch weitere Male.

Bakterielle Vaginose durch *Gardnerella vaginalis*

Ätiologie, Pathogenese

Die Wahrscheinlichkeit, eine bakterielle Vaginose zu entwickeln, ist höher, wenn

- eine höhere Zahl von Sexualpartnern angegeben wird,
- bei unverheirateten Frauen,
- bei Frauen, die sehr früh den ersten Geschlechtsverkehr hatten,
- bei Sexworkern und
- bei regelmäßig durchgeführten Vaginalduschen [4].

Tab. 5 Bakterielle Vaginose: diagnostische Kriterien nach Amsel [2]

1. Dünflüssiger, homogener Fluor
2. pH-Wert >4,5
3. Fischartiger/fötider (Amin-)Geruch, ggf. nach Zugabe von 10 %iger Kaliumhydroxid
4. „Clue cells“ oder „Schlüsselzellen“ mit einem Anteil von >20 % der Epithelzellen

Die Diagnose einer bakteriellen Vaginose gilt als gesichert, wenn mindestens 3 der 4 aufgeführten Kriterien vorliegen.

Bei bakterieller Vaginose kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der fakultativ anaeroben *Lactobacillus*-Arten (*Lactobacillus acidophilus* als der Vertreter der klassischen Döderlein-Flora und andere *Lactobacillus*-Arten) und parallel dazu zu einer massiven Zunahme der anaeroben Bakterien (mikrobielle Dysbalance). Antibiotikabehandlungen führen zu einer Verminderung der normalen vaginalen bakteriellen Flora und tragen damit wahrscheinlich zur Entwicklung einer bakteriellen Vaginose bei [30]. *Gardnerella* (*G.*) *vaginalis* gilt als „Leitkeim“ der bakteriellen Vaginose und ist um den Faktor 100 vermehrt [32]. Ursache ist die markante Verschiebung des bakteriellen Gleichgewichtes hin zu den anaeroben Mikroorganismen. Diese Dysbalance kann z. B. als Folge eines Partnerwechsels auftreten.

Biofilm bei bakterieller Vaginose

In den Fokus geraten ist die Bildung eines Biofilms bei bakterieller Vaginose. Daraus resultiert letztlich auch die problematische Therapie insbesondere bei chronischen Verläufen. Wesentliche Bestandteile des Biofilms sind die Anaerobier *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. und *G. vaginalis*. Typisch für bakterielle Vaginose sind auch die Anaerobier *Mobiluncus mulieris* und *Mobiluncus curtisii*, die aufgrund ihrer Morphologie „Koma-Bakterien“ genannt werden. Unter den aufgeführten Spezies ist jedoch wahrscheinlich *G. vaginalis* der dominierende Keim bei der bakteriellen Vaginose.

Epidemiologie

Die bakterielle Vaginose kommt weltweit relativ häufig bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter vor. Es wird geschätzt, dass die Prävalenz der bakteriellen Vaginose bei Frauen, die eine STI-Klinik aufsuchen, bei 20–30 % liegt. Bei Frauen mit höherem STI-Risiko, beispielsweise bei Sexworkern, liegt die geschätzte Prävalenz sogar bei 50–60 % [4].

Klinik

Die bakterielle Vaginose ist durch dünnflüssigen oder cremigen, weiß-grauen Fluor vaginalis gekennzeichnet. Das Vaginalsekret weist einen pH-Wert >4,5 auf, meist um 5,0–5,5. Der normale pH-Wert des Vaginalsekrets liegt zwischen 3,8 und 4,4 [32]. Weitere Symptome sind Juckreiz, Brennen, außerdem tritt der charakteristische Amin-Geruch auf („Fischgeruch“). Der Amin-Geruch lässt sich durch Zugabe von 1 Tropfen 10 %iger Kalilauge zum Vaginalsekret auf einem Objektträger induzieren. Die geschilderten Symptome sind Teil der diagnostischen Kriterien nach Amsel (■ Tab. 5; [2]).

Komplikationen bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft sind vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom (präpartale Infektion der Geburtswege) [32]. Außerdem tritt häufiger unter oder nach der Entbindung Fieber auf (postpartale Endometritis bzw. Wundinfektion).

Diagnostik

Im Grampräparat erkennt man die typischen Schlüsselzellen („clue cells“, „Schlüssel zur Diagnose“). Die „clue cells“ enthalten eine große Zahl anaerob, meist gramnegativer Bakterien, dazu kommen mehr oder weniger Laktobazillen, die balkenförmig und grampositiv imponieren (■ Abb. 6).

Der kulturelle Nachweis der Erreger aus dem Vaginalabstrich wird zur primären Diagnostik nicht empfohlen, da die oben genannten Kriterien nach Amsel die Diagnosestellung ermöglichen. Trotzdem wird im Einzelfall – auch zum Ausschluss anderer STI-Erreger – ein Va-

ginalabstrich entnommen und kulturell untersucht. Eingesetzt wird *G.-vaginalis*-Selektivagar. Dessen Grundlage ist Columbia-Blutagar mit 5–10 % Kaninchen-, besser noch Humanblut, unter Zugabe von einem Selektivsupplement aus Gentamicinsulfat, Nalidixinsäure und Amphoterizin B. Auf die beimpfte Platte wird in die Mitte ein Testblättchen mit 100 µg Nitrofurantoin oder 50 µg Metronidazol oder 5 µg Trimethoprim gelegt. Gegen diese Antibiotika ist *G. vaginalis* im Gegensatz zur störenden Begleitflora (z. B. morphologisch ähnliche Laktobazillen oder Corynebakterien) sensibel. Nach Bebrütung unter erhöhter CO₂-Spannung über 48 h bei 36 °C zeigen sich kleine Kolonien (0,3–0,5 mm) mit einem unscharf begrenzten Hämolysehof. *G. vaginalis* ist Oxidase- und Katalasenegativ. Die Differenzierung lässt sich mit einem kommerziellen Identifizierungskit, z. B. API 20 Strep (bioMérieux, Nürtingen) bestätigen. Zum Direktnachweis von *G. vaginalis* aus Vaginalabstrich oder Urin ist ein Nukleinsäure-Hybridisierungstest (Affirm™ VP III, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) verfügbar. Neben *G. vaginalis* lassen sich damit gleichzeitig *Trichomonas vaginalis* und *Candida* spp. nachweisen.

Point-of-Care-Test bei bakterieller Vaginose

Kürzlich wurde über einen Community Européenne (CE)-markierten Test mittels eines tragbaren Ionenmobilitätsspektroskops zum Nachweis der biogenen Amine aus Vaginalabstrichen bei bakterieller Vaginose berichtet. Die Methode war im ambulanten gynäkologischen Bereich gut einsetzbar und konnte die biogenen Amine (Trimethylamine) zuverlässig nachweisen [6].

Therapie

Bei akut aufgetretener bakterieller Vaginose ist ein Therapieversuch mit topischen Mitteln gerechtfertigt. Zum Einsatz kommt Metronidazol-Creme oder -Suppositorien, 1 g 1-mal täglich für nur 2 Tage. In der Stillzeit ist diese Behandlung kontraindiziert. Eine Alternative ist 2 % Clindamycin enthaltende Vaginalcreme, 1-mal täglich für 7 Tage. Nach

Abb. 6 ◀ Vaginalabstrich bei bakterieller Vaginose (Gramfärbung): Neben großen, grampositiv gefärbten stäbchenförmigen Laktobazillen sieht man kleine, gramnegative Bakterien in kokkoider Stäbchenform. (Mit freundl. Genehmigung Pietro Nenoff)

dieser Behandlung ist die Applikation von Ascorbinsäure oder Milchsäure in Form von Ovula oder Vaginaltabletten sinnvoll, auch mit Blick auf den alkalischen pH-Wert des Vaginalsekretes.

» Bei akut aufgetretener bakterieller Vaginose ist ein Therapieversuch mit topischen Mitteln gerechtfertigt

Zur systemischen Therapie kommt Metronidazol 2-mal 400 mg p.o. für 7 Tage zur Anwendung. Alternativ kann auch mit Clindamycin 300 mg 2-mal täglich p.o. über 7 Tage behandelt werden [13].

Gegen den Biofilm sind die genannten Antibiotika jedoch nicht wirksam. Inwieweit bestimmte probiotische *Lactobacillus*-Stämme – vaginal oder auch oral appliziert – einen günstigen Einfluss auf den Verlauf und die Rezidivrate haben, ist umstritten bzw. in Diskussion [36]. So wird in der aktuellen Leitlinie zur bakteriellen Vaginose zumindest erwähnt, dass nach leitliniengerechter Behandlung der bakteriellen Vaginose durch Probiotika oder mit den vaginalen pH-Wert herabsetzenden Azida die Rezidivquote um etwa die Hälfte reduziert werden kann [32]. Das haben z. B. Ya et al. [56] mit dem Einsatz von *Lactobacillus rhamnosus* und *Lactobacillus reuteri* zeigen können.

Eine Partnerbehandlung wird nicht empfohlen, da die bakterielle Vaginose im eigentlichen Sinne nicht als sexuell

übertragene Erkrankung angesehen werden kann.

Persistierende und rezidivierende bakterielle Vaginose

Bei einem beträchtlichen Teil der Patientinnen mit bakterieller Vaginose kommt es jedoch zu Rezidiven und zu einem chronischen Verlauf. Das führt, angesichts der oft frustrierenden Therapieversuche mit systemischen und topischen Antibiotika zu großer Unzufriedenheit der Patientinnen mit Auswirkungen nicht nur auf das Intimleben, sondern auf die gesamte Lebenssituation [5].

Die übliche antibiotische Therapie (mit oder ohne Kombination mit Probiotika) führt leider nicht immer zu einer Besserung bzw. zu weniger Rezidiven. Das wurde kürzlich in einer großen randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie an mehr als 400 Patientinnen mit bakterieller Vaginose gezeigt [7]. Die Kombination der empfohlenen First-line-Therapien von oralem Metronidazol und vaginalem Clindamycin oder oralem Metronidazol mit *Lactobacillus acidophilus* in Form eines vaginalen, zusätzlich Östrogen enthaltenden Probiotikums hat die Rezidivrate der bakteriellen Vaginose nicht reduzieren können.

Schwangerschaft

Metronidazol p.o. kann bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft bei strenger Indikationsstellung gegeben werden, aber erst nach dem 1. Trimenon. Zur systemischen Therapie kommt alter-

nativ Amoxicillin, 3-mal täglich 750 mg p.o. über 7 Tage zur Anwendung. Amoxicillin kann auch im 1. Trimenon gegeben werden. Kontraindikation ist eine Penicillin-Allergie.

Infektionen durch *Trichomonas vaginalis*

Erreger

Trichomonas (Tr.) vaginalis ist ein mehrgeißeliger Flagellat und gehört zur Gattung *Trichomonas*. Außerhalb des Wirtes stirbt das an ein mikroaerophiles Milieu adaptierte Protozoon rasch ab.

Epidemiologie

Tr.-vaginalis-Infektionen kommen weltweit vor, sie zählen zu den häufigsten STI-Erregern [26, 54]. Die Trichomoniasis gilt mit mehr als 250 Mio. Infizierten/Jahr als die nichtvirale STI mit der höchsten Prävalenz weltweit [28]. Die WHO geht sogar von 276 Mio. Patienten/Jahr aus. In manchen tropischen Ländern sollen die Trichomonaden die häufigsten Erreger von genitalen Infektionen überhaupt sein. Betroffen sind überwiegend Erwachsene [46]. Selten sind Infektionen bei Neugeborenen (Übertragung der Erreger von der Mutter bei der Geburt des Kindes) [9]. Die Prävalenz bei Frauen wird je nach untersuchter Population mit 3–48 % angegeben [24, 34].

» Trichomoniasis gilt als die nichtvirale STI mit der höchsten Prävalenz weltweit

Für Deutschland gibt es aufgrund fehlender Meldepflicht keine Zahlen zur Prävalenz der Trichomoniasis. In Großbritannien war bei 3,6 % der Männer mit Urethritis, die eine städtische STI-Klinik aufgesucht hatten, *T. vaginalis* nachweisbar. Weitere Erreger waren *Chlamydia trachomatis* 33,7 %, *Neisseria gonorrhoeae* 16,8 %, *Mycoplasma genitalium* 12,0 % und *Ureaplasma urealyticum* 4,8 % [24]. Ebenfalls in Großbritannien waren in einer prospektiven Kohortenstudie von 5775 Frauen, die eine Einrichtung für sexuelle Gesundheit

Abb. 7 ▲ Bakterielle Vaginose bei einer 45-jährigen Frau. Es bestand ein ausgeprägter milchig-schleimiger Fluor vaginalis, dazu Rötung und Schwellung der Vaginalschleimhaut, Juckreiz und Brennen. Im Vaginaausstrich waren „clue cells“ erkennbar. (Mit freundl. Genehmigung Pietro Nenoff)

(Oxfordshire's Sexual Health service) aufsuchten, unabhängig von Symptomen 33 (0,57 %) mittels NAT positiv für *T. vaginalis* [29]; 11 der 33 Patienten (33 %) waren asymptomatisch. Risikofaktoren für eine *T.-vaginalis*-Infektion waren Alter >25 Jahre (85 %), wohnhaft in einem unterprivilegierten Viertel (79 %) und schwarze Hautfarbe (21 %).

Pathogenese

Die Übertragung von *Tr. vaginalis* erfolgt fast ausschließlich durch sexuelle Kontakte. Eine indirekte Übertragung (Handtücher, Toilettensitze, Badewasser) ist möglich, aber selten.

Während der Dauer der Infektion besteht Kontagiosität. Die Inkubationszeit beträgt 4 bis 21 Tage (im Mittel 7 Tage) [40]. Bei Frauen kann die Infektion über lange Zeit persistieren, bei Männern nur kurze Zeit.

Das Risiko einer HIV-Infektion (aber auch anderer sexuell übertragener Infektionen) ist bei Frauen mit Trichomoniasis erhöht. In einer aktuellen Studie aus Nigeria hatten z. B. 35,8 % von 201 *T.-vaginalis*-infizierten Frauen eine HIV-Infektion [43]. Bereits früher war gezeigt worden, dass *T. vaginalis* das urogenitale Epithel (Monolayer) zerstört. Es kommt zur Epi-

Abb. 8 ▲ Trichomoniasis und Condylomata acuminata bei einer 19-jährigen Frau: milchiger Fluor vaginalis sowie kleine hyperkeratotische Condylomata acuminata. Behandlung mit Metronidazol p. o. und CO₂-Laser. (Mit freundl. Genehmigung Pietro Nenoff)

thelnekrose, sodass das HIV-1 in tiefere Epithelschichten eindringen kann [16]. Die Aktivierung der lokalen Immunreaktion durch *T. vaginalis* bei Anwesenheit von HIV-1 könnte zu erhöhter Virusreplikation führen. Gerade wurde nachgewiesen, dass *T. vaginalis* in der Lage ist, in vitro T- und B-Zellen zu lysieren mit einer Präferenz für B-Zellen [31]. Die *T.-vaginalis*-Lyse der Lymphozyten war beeinflussbar durch Kontakt- und lösliche Faktoren. Der Symbiont *Mycoplasma hominis* hat die zytolytische Aktivität von *T. vaginalis* nicht beeinflusst, jedoch die Zytokinbildung (IL-8).

Klinische Symptome und Befunde, Komplikationen

Die meisten infizierten Frauen und Männer sind asymptomatisch (Männer: 70–100 %, Frauen: 35–85 %). Die urogenitale Erkrankung äußert sich bei Frauen typischerweise als Vaginitis und Urethritis. Symptome sind eitrig-schaumiger, übelriechender Ausfluss (Fluor vaginalis bzw. Fluor urethralis), Juckreiz, Brennen, Dyspareunie sowie Dysurie (Abb. 7 und 8).

Zu den Komplikationen zählen Infektion der Adnexe, des Endometriums und der Bartholin-Drüsen, was letztlich Ste-

rität zur Folge haben kann [33]. Bei Schwangeren kann es zum vorzeitigen Blasensprung und zur Frühgeburt kommen.

Mögliche Manifestationen beim Mann sind Urethritis und Zystitis. Zu den komplizierten Verläufen zählen Orchitis, Epididymitis, Prostatitis und Infertilität.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Untersuchungsmaterialien zum Erregernachweis sind bei der Frau Vaginalsekret oder Abstriche, beim Mann Urethral- oder Prostatasekret (bei Männern wird die Trichomoniasis aber selten diagnostiziert) [55].

Die klassische Untersuchungsmethode ist die Mikroskopie. Sie ist wenig aufwendig, allerdings beträgt die Sensitivität nur 50–70 %. Die kulturelle Anzucht der Erreger in speziellen Flüssignährmedien ist möglich, erfordert aber eine spezielle Laborausrüstung und Erfahrung. Das Ergebnis liegt erst nach 5 bis 7 Tagen vor. Die Kultur hat eine hohe Spezifität, die Sensitivität beträgt 75–95 %. NAT zeigen eine hohe Sensitivität (85–100 %) und eine Spezifität von 95 %, die Ergebnisse sind schnell verfügbar. Dem mikroskopischen Nachweis von Trichomonaden sowie der Hybridisierung mittels Gensonde ist die PCR deutlich überlegen und sollte deshalb vorzugsweise zum Einsatz kommen [1].

Eine Methodenvergleich aus Großbritannien zeigte kürzlich folgende Ergebnisse [38]:

- Real-time-PCR: Empfindlichkeit 88 %,
- Aptima *T. vaginalis*-Kit, ein NAT: Empfindlichkeit 92 %,
- OSOM® *Trichomonas*-Test, ein Antigennachweis: Empfindlichkeit 92 %,
- Mikroskopie mit Nativpräparat: Empfindlichkeit 38 %,
- Kultur: Empfindlichkeit 88 %.

Das unterstreicht nochmals die mehr als schlechte diagnostische Empfindlichkeit des Nativpräparates, wie es insbesondere aus Vaginalsekret routinemäßig in gynäkologischen Praxen durchgeführt wird. Die kaum praktizierte Kultur hat sich da-

gegen als sehr empfindlich zum Nachweis von *T. vaginalis* erwiesen, durchaus vergleichbar mit den NAT. Hervorzuheben ist jedoch, dass der einfache Antigennachweis, der OSOM-Test (ein Schnelltest auf Lumineszenzbasis), die höchste Empfindlichkeit für den *T. vaginalis*-Nachweis aufwies.

Die NAT gelten heute als Goldstandard der Diagnostik einer *T. vaginalis*-Infektion [29]. Auch für die NAT gilt wie für *Mycoplasma genitalium* und *T. pallidum*: Es existiert keine adäquate Abrechnungsnummer im EBM, sodass die PCR auf *T. vaginalis*-DNA nicht für gesetzlich Versicherte abrechenbar ist.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Infektionen durch *G. vaginalis*, Mykoplasmen, Chlamydien, Gonokokken und *Candida* spp.

Therapie

Metronidazol ist Mittel der Wahl zur Therapie der Trichomoniasis (In-vitro-Resistenz findet sich nur selten) [15, 47]. Mit einer Einzeldosis von 2 g können mehr als 90 % der Frauen erfolgreich behandelt werden. Ein Therapieversagen kann durch Non-Compliance oder Reinfektion bedingt sein. Eine intravaginal angewendete Kombination von Metronidazol und Miconazol scheint eine wirksame Alternative der systemischen Behandlung zu sein, auch um die bei dieser oft berichteten Nebenwirkungen zu vermeiden [45]. Die Mitbehandlung des Partners ist wichtig. Eine Kontrolle des Befundes nach Abschluss der Therapie ist nicht erforderlich.

Prophylaxe

Bei Erkrankten gilt sexuelle Enthaltensamkeit bzw. geschützte Kontakte bis zum Abschluss der Therapie. Die Behandlung des Partners ist zu empfehlen, auch wenn bei diesem keine Labordiagnostik erfolgte oder erfolgen konnte. Allgemein wichtig sind Information und Aufklärung sowie Expositionsprophylaxe.

Fazit für die Praxis

- Seit 2010 steigen die Syphilis-Meldezahlen in Deutschland kontinuierlich

an. Antibiotikum der Wahl zur Behandlung ist nach wie vor Penicillin. Alternativen sind Ceftriaxon und Doxycyclin.

- Die bakterielle Vaginose geht mit Fluor vaginalis einher. Klinische Symptome sind Juckreiz, Brennen und der charakteristische Amin-Geruch. Leitkeim der bakteriellen Vaginose ist *Gardnerella vaginalis*. Die Therapie erfolgt mit Metronidazol, alternativ mit Clindamycin.
- Die Trichomoniasis gilt als die nicht-virale sexuell übertragene Infektion mit der weltweit höchsten Prävalenz. Neben dem mikroskopischen Direktnachweis der Protozoen im Vaginalsekret oder Urin hat sich die PCR als diagnostische Methode mit der höchsten Empfindlichkeit erwiesen. Therapeutisch ist Metronidazol das Mittel der Wahl.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Nenoff

Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff & Dr. med. Constanze Krüger, Labor für medizinische Mikrobiologie
Mölbiser Hauptstr. 8, 04571 Rötha/OT Mölbis, Deutschland
nenoff@mykologie-experten.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Nenoff, A. Manos, I. Ehrhard, C. Krüger, U. Paasch, P. Helmbold und W. Handrick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Alarcón G, Barraza G, Vera A et al (2016) Usefulness of conventional polymerase chain reaction for the detection of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. and *Trichomonas vaginalis* in female outpatient's genital samples. *Rev Chilena Infectol* 33:26–29
2. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al (1983) Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74:14–22

3. Baughn RE, Musher DM (2005) Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 18:205–216
4. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB et al (2016) Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res* 3:4
5. Bilardi J, Walker S, McNair R et al (2016) Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: A qualitative study. *PLOS ONE* 11:e0151794
6. Blankenstein T, Lyttton SD, Leidl B et al (2015) Point-of-care (POC) diagnosis of bacterial vaginosis (BV) using VGT[™] ion mobility spectrometry (IMS) in a routine ambulatory care gynecology clinic. *Arch Gynecol Obstet* 292:355–362
7. Bradshaw CS, Pirota M, De Guingand D et al (2012) Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: Randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLOS ONE* 7:e34540
8. Brockmeyer NH, Meyer T (2016) Moderne Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen. *Hautarzt* 67:16–22
9. Bruins MJ, van Straaten IL, Ruijs GJ (2013) Respiratory disease and *Trichomonas vaginalis* in premature newborn twins. *Pediatr Infect Dis J* 32:1029–1030
10. Bühl A, Weickert U, Teichmann J, Riemann JF (2005) Seltene Ursache einer cholestatischen Hepatitis. *Internist* 46:1035–1037
11. Dang Q, Feng J, Lu X et al (2006) Evaluation of specific antibodies for early diagnosis and management of syphilis. *Int J Dermatol* 45:1169–1171
12. de Melo FL, de Mello JC, Fraga AM et al (2010) Syphilis at the crossroad of phylogenetics and paleopathology. *PLoS Negl Trop Dis* 4:e575
13. Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) (2015) Leitfaden STI-Therapie, 2. Aufl.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2016 – Syphilis. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Syphilis/Pages/Annual-epidemiological-report.aspx>. Zugegriffen: 24.11.2016
15. Forbes GL, Drayton R, Forbes GD (2015) A case of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in pregnancy. *Int J STD AIDS* 27(10):906–908. doi:10.1177/0956462415601295
16. Guenther PC, Secor WE, Dezzutti CS (2005) *Trichomonas vaginalis*-induced epithelial monolayer disruption and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication: Implications for the sexual transmission of HIV-1. *Infect Immun* 73:4155–4160
17. Handrick W (2013) *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Rascher W (Hrsg) Therapie-Handbuch Infektionskrankheiten, Sonderedition. Urban & Fischer, München, S 460–462
18. Handrick W, Enders M, Borte M (2010) Konnatale Syphilis – es gibt sie noch! *Pädiatr Prax* 76:445–450
19. Harper KN, Ocampo PS, Steiner BM et al (2008) On the origin of the treponematoses: A phylogenetic approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2:e148
20. Hausteil UF (1990) Sexuell übertragbare Krankheiten, 1. Aufl. Gustav Fischer, Jena
21. Hausteil UF, Pfeil B, Zschiesche A (1993) Analyse der 1983–1991 an der Leipziger Universitäts-hautklinik beobachteten Syphilis-Fälle. *Hautarzt* 44:23–29
22. Herrmann J, Nenoff P (2006) STD (sexually transmitted diseases) – mikrobiologische Diagnostik im Labor und der Hautarztpraxis – Vorgehen und praktische Tipps. *Derm Prakt Dermatol* 12:441–451

Psychiatrische und psychotherapeutische Versorgung geflüchteter Personen

Der deutlich verstärkte Zuzug von geflüchteten Personen und Migranten nach Deutschland erfordert eine Betrachtung der Herausforderungen und Perspektiven

für die psychiatrische und psychotherapeutische Versorgung dieser traumatisierten Menschen. Die meisten stammen aus den Kriegsgebieten Syriens,

Afghanistans und des Irak. Alle Behandlerinnen und Behandler müssen sich kulturell und methodisch auf die neue Patientengruppe einstellen.

Die in *Der Nervenarzt* 01/2017 vorgestellten Artikel legen den Fokus auf die psychosoziale Unterstützung der geflüchteten Personen im Sinne gestufter Interventionen. Lesen Sie mehr zum Thema in folgenden Artikel:

- Diagnostik und Ersteinschätzung bei minderjährigen Flüchtlingen
- Modell für ein gestuftes Vorgehen
- Soziale Unterstützung nach Traumatisierung
- Verbreitung psychotherapeutischer Module: Erkenntnisse aus der Traumaarbeit in Krisen- und Kriegsregionen
- Umsetzung alternativer Behandlungsmodelle für Flüchtlinge

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 39,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center, Kundenservice Zeitschriften
Tel.: +49 (0)6221-345-4303
E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med – dem Kombi-Abo von Springer Medizin – können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed

23. Hoang MP, High WA, Molberg KH (2004) Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol* 31:595–599
24. Khatib N, Bradbury C, Chalker V et al (2015) Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 26:388–392
25. Kingston M, French P, Higgins S et al (2016) UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 27(6):421–446. doi:10.1177/0956462415624059
26. Kissinger P (2015) *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* 15:307
27. Kriesel JD, Bhatia AS, Barrus C et al (2016) Multiplex PCR testing for nine different sexually transmitted diseases. *Int J STD AIDS* 27(14):1275–1282
28. Leitsch D (2016) Recent advances in the *Trichomonas vaginalis* field. *F1000Res* 5:F1000 Faculty Rev-162. doi:10.12688/f1000research.7594.1
29. Lord E, Newnham T, Dorrell L et al (2016) Detecting asymptomatic *Trichomonas vaginalis* in females using the BD ProbeTec™ *Trichomonas vaginalis* Qx nucleic acid amplification test. *Int J STD AIDS*. pii: 0956462416649888
30. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A et al (2016) Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol* 6:1528
31. Mercer F, Diala FG, Chen YP et al (2016) Leukocyte lysis and cytokine induction by the human sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0004913
32. Mendling W, Martius J, Hoyme UB (2014) S1-guideline on bacterial Vaginosis in gynecology and obstetrics: long version – AWMF guideline, registration no. 015/028, July 2013 Langfassung – AWMF-register Nr. 015/028, Juli 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74:51–54
33. Mielczarek E, Blaszkowska J (2015) *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* 44(4):447–458. doi:10.1007/s15010-015-0860-0
34. Miller MK, Dowd MD, Harrison CJ et al (2015) Prevalence of 3 sexually transmitted infections in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 31:107–112
35. Müller-Wiefel AS, Reifenberger J, Bruch-Gerharz D, Helbig D (2013) Nodular granuloma of the lip. An unusual manifestation of secondary syphilis. *Hautarzt* 64:722–724
36. Mylonas I, Fries K, Hoyme U et al (2013) Praktisches Vorgehen bei bakterieller Vaginose, Vulvovaginalkandidose und Trichomoniasis. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Infektiologie und Infektionsimmunologie (AGII) der DGGG. Expertenkommission „Vaginale Infektionen“ der AIG. *Frauenarzt* 54:828–837
37. Nam-Cha SH, Guhl G, Fernandez-Pena P, Fraga J (2007) Alopecia syphilitica with detection of *Treponema pallidum* in the hair follicle. *J Cutan Pathol* 34(Suppl 1):37–40
38. Nathan B, Appiah J, Saunders P et al (2015) Microscopy outperformed in a comparison of five methods for detecting *Trichomonas vaginalis* in symptomatic women. *Int J STD AIDS* 26:251–256
39. Nenoff P, Manos A, Ehrhard I et al (2016) Nichtvirale sexuell übertragene Infektionen – Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik und Therapie. Teil 1: Gonokokken. *Hautarzt*. doi:10.1007/s00105-016-3905-0
40. Nenoff P, Manos A, Krüger C, Handrick W (2016) Infektionen durch Chlamydien, Gonokokken, *Treponema pallidum*, Mykoplasmen, Ureaplasma und Trichomonaden. Aktuelle Aspekte der Epidemiologie, Labordiagnostik und Therapie. *Gyne* 37:25–30
41. Nenoff P, Schulze M, Ackermann G et al (2010) Hämaturie, Lymphknotenschwellung und Splenomegalie. *Urologe* 49:1385–1389
42. Robert Koch-Institut. SurvStat vom 01.11.2016 bis Ende August 2016. Internet letzter Zugriff: 24.11.2016
43. Salawu OT, Esume CN (2016) Frequency of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in *Trichomonas vaginalis* infected women in Badagry, Lagos, Nigeria. *J Reprod Infertil* 17:61–63
44. Schöfer H, Weberschock T, Bräuninger W et al (2015) S2k guideline „Diagnosis and therapy of syphilis“ – Short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 13:472–480
45. Schwabke JR, Lensing SY, Sobel J (2013) Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 40:710–714
46. Sena AC, Miller WC, Hobbs MM et al (2007) *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 44:13–22
47. Sobel R, Sobel JD (2015) Metronidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Pharmacother* 16:1109–1115
48. Spornraft-Ragaller P (2014) Die neue Syphilis-Epidemie. Ein Klassiker wieder auf dem Vormarsch. *Hautnah Dermatologie* 30:24–29
49. Spornraft-Ragaller P (2014) Ein Klassiker, den auch der Hausarzt gut kennen sollte. *MMW Fortschr Med* 156(S1):38–43
50. Spornraft-Ragaller P, Boashie U, Esser S (2015) Sexuell übertragbare Erkrankungen der Analregion. *Hautarzt* 66:430–438
51. Spornraft-Ragaller P, Schmitt J, Stephan V et al (2014) Characteristics and coinfection with syphilis in newly HIV-infected patients at the university hospital Dresden 1987–2012. *J Dtsch Dermatol Ges* 12:707–716
52. Division of STD Prevention (2015) STD Surveillance 2014. <http://www.cdc.gov/std/stats14/syphilis.htm>. Zugegriffen: 22.12.2016
53. Stepanova A, Marsch WC (2006) Plaques opalines. Eine seltene Manifestation der Sekundärsyphilis an der Mundschleimhaut. *Hautarzt* 57:514–517
54. Van Der Pol B (2007) *Trichomonas vaginalis* infection: The most prevalent nonviral sexually transmitted infection receives the least public health attention. *Clin Infect Dis* 44:23–25
55. Van Der Pol B (2016) Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection. *J Clin Microbiol* 54:7–12
56. Ya W, Reifer C, Miller LE (2010) Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 203(120):e1–e6
57. von Zumbusch L (1922) Atlas der Syphilis. F. C. W. Vogel, Leipzig