

# Treponema pallidum

## Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern werden als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundhbl., 41, 53, 1998).

Frühere Beiträge befassten sich mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, dem Parvovirus B19 und dem GB-Virus Typ C (Hepatitis-G-Virus), (Bundesgesundhbl., 41, 78–90, 1998), HTLV-I/-II, (Bundesgesundhbl., 41, 512, 1998), *Yersinia enterocolitica*, (Bundesgesundhbl., 42, 613, 1999), TT-Virus (Bundesgesundhbl., 43, 154–156, 2000), Hepatitis-B-Virus (HBV), (Bundesgesundhbl., 43, 240–248, 2000) und Humanes Cytomegalovirus (HCMV), (Bundesgesundhbl., 43, 653–659, 2000) und Hepatitis-A-Virus (Bundesgesundhbl., 44, 844–850, 2001).

### 1 Wissensstand über den Erreger

Die Übertragung der von *Treponema pallidum subspecies pallidum* verursachten Syphilis durch eine Bluttransfusion wurde erstmals 1915 durch Fordyce [1] beschrieben. Seitdem wurden mehr als 200 Fälle von transfusionsbedingter Syphilis publiziert, in den letzten 30 bis 40 Jahren wurde nur noch vereinzelt über Fälle von Transfusionssyphilis berichtet [2].

#### 1.1 Erregerigenschaften

*T. pallidum subspecies pallidum* gehört zusammen mit weiteren humanpatho-

genen Spezies wie *T. pallidum ssp. endemicum*, *T. pallidum ssp. pertenue* und *T. carateum* zur Gattung *Treponema*. *T. pallidum ssp. pertenue* ruft die Frambösie (Yaws) hervor, die überwiegend in tropischen Ländern vorkommt, *T. pallidum ssp. endemicum*, die endemische Syphilis, die im mittleren Osten sowie in Afrika und Südostasien beheimatet ist, wohingegen *T. carateum* die auf tropische Länder beschränkte Pinta hervorruft. Am weitaus wichtigsten ist die weltweit vorkommende Spezies *T. pallidum ssp. pallidum*, der Erreger der venerischen Syphilis, der 1905 von Schaudinn und Hoffmann entdeckt wurde. Daneben kommen noch zahlreiche apathogene Arten in der Mundhöhle, in der Genitalregion sowie im Intestinum vor.

Die humanpathogenen Treponemaarten sind sehr eng verwandt: Sie sind morphologisch nicht unterscheidbar, weisen eine über 95%ige DNA-Homologie in der Hybridisierung, einen hohen Grad der Identität der Gene sowie nahezu identische Proteinprofile auf [3]. Aufgrund dieser antigenen Verwandtschaft werden die humanpathogenen Spezies überwiegend durch ihre unterschiedlichen klinischen Manifestationen bei Versuchstieren sowie beim Menschen unterschieden und sind mit den üblichen serologischen Tests nicht voneinander abzugrenzen. Zu den apathogenen Treponemaspezies besteht eine geringere Antigenverwandtschaft. Trotzdem führen gegen diese Treponemen gerichtete Antikörper beim Menschen oft zu falsch positiven Resultaten in der Syphilisdiagnostik und müssen daher vor vielen serologischen Untersuchungen mittels Absorption entfernt werden. Für diesen Zweck wird *T. phagedenis* (Reiterspirochäte) eingesetzt.

*T. pallidum ssp. pallidum* ist ein zartes, mobiles, spiralförmiges Bakterium mit 6–14 Windungen und spitz zulaufenden Enden. Die Länge beträgt etwa 2–15 µm, der Durchmesser 0,13–0,20 µm. Die spiralförmige Struktur von *T. pallidum ssp. pallidum* kommt durch kontraktile Elemente (Endoflagellen) zustande, die eine Rotations-, Vorwärts- und Rückwärtsbewegung sowie eine charakteristische Flexion (V-Form) bewirken. Die Zellwand ist ähnlich aufgebaut wie die gramnegativer Bakterien. Neben einer doppelschichtigen äußeren Membran unterscheidet man eine relativ dünne Peptidoglykanschicht [4] (Abb. 1).

Das kürzlich sequenzierte Genom von *T. pallidum ssp. pallidum* besteht aus einem zirkulären Chromosom mit 1.138.006 Basenpaaren und enthält 1041 offene Leserahmen [5], was für ein Bakterium ungewöhnlich wenig ist. Im Vergleich dazu hat *Escherichia coli* ein etwa fünffach größeres Genom und dementsprechend die fünffache Zahl codierter Proteine. Studien zum Metabolismus haben ergeben, dass *T. pallidum ssp. pallidum* über eine nur gering ausgeprägte biosynthetische Fähigkeit verfügt und daher zahlreiche Nährstoffe vom Wirt benötigt.

Über die Virulenzmechanismen (siehe hierzu auch 3.2.) von *T. pallidum ssp. pallidum* ist im Verhältnis zu anderen humanpathogenen Bakterien sehr wenig bekannt, was mit der komplizierten Kultivierung erklärt werden kann (s.u.). Einige ausgewählte Beispiele sollen im Folgenden dargestellt werden. Aus der Genomsequenzierung lassen sich 12 Membranproteine und einige Hämolytine als potenzielle Pathogenitätsfaktoren ableiten [5]. Die intradermale Injektion synthetischer Analoga von Lipo-

peptiden des Bakteriums führt zur lokalen Entzündung mit Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und mononukleären Zellen [6]. Lipoproteine und -peptide von *T. pallidum ssp. pallidum* induzieren sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 und IL-12. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Bakterien nicht über Lipopolysaccharide (LPS), die klassischen Endotoxine, verfügen. Offenbar übernehmen hier Lipoproteine oder -peptide die proinflammatorische Rolle von LPS [7, 8].

Lebende, virulente *T. pallidum ssp. pallidum* sind in der Lage, die Adhärenz von Lymphozyten und Monozyten an menschliche Nabelschnurendothelzellen zu induzieren [9]. Später konnte gezeigt werden, dass ein 47 kDa Protein in Endothelzellkulturen die Expression der Adhäsionsmoleküle Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) und E-Selectin induziert und über diesen Mechanismus die Adhärenz von T-Lymphozyten an Endothelzellen steigert [10].

*T. pallidum ssp. pallidum* kann nach wie vor nicht auf künstlichen Nährmedien angezüchtet werden. In Kokultivierung mit Epithelzellen vom Waldkaninchen (cottontail rabbit) konnte zwar die Replikation virulenter Bakterien bis zu zwölf Tagen erreicht werden [11], jedoch hat sich dieses Verfahren in der Praxis nicht durchsetzen können. Wachstum wurde unter einer Atmosphäre von 1,5–3,5% Sauerstoff beobachtet. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der erst kürzlich wieder geäußerten Auffassung [12], dass *T. pallidum ssp. pallidum* als anaerobes Bakterium anzusehen sei. Somit ist auch die Schlussfolgerung nicht zulässig, wonach es durch den Einfluss von Sauerstoff (z.B. in gasdurchlässigen Thrombozytenbeutel) schnell absterbe. Als Versuchstiere für die Anzüchtung oder experimentelle Infektionen werden in der Regel Kaninchen verwendet. Die Inokulation in Kaninchenhoden ist nach wie vor die einzige methodische Möglichkeit zum Nachweis virulenter Treponemen [13].

Erhitzen, Abkühlung auf niedrige Temperaturen und Detergentien können zur Inaktivierung der Erreger führen. Allerdings bleibt das Bakterium in hochangereicherten Medien bei 37°C bis zu 48 Stunden lebensfähig. Im flüssigen Stickstoff bei minus 196°C kann *T. palli-*

*dum ssp. pallidum* über längere Zeit konserviert werden [14].

*T. pallidum ssp. pallidum* überlebt außerdem für einige Wochen im tiefgefrorenen Plasma [15]. Weiterhin wurde in mehreren klinischen und tierexperimentellen Arbeiten angegeben, dass die Bakterien in Citratblut bei 4°C zwischen 24 und 120 Stunden infektiös blieben [16, 17, 18]. In Untersuchungen mithilfe experimentell kontaminierten Citratblutes und Lagerung bei 4°C konnten van der Sluis et al. [19, 20] eine Korrelation zwischen Infektiosität und Zahl kontaminierender Bakterien feststellen: Proben mit  $5 \times 10^4$  Treponemen pro ml Blut blieben für 48 Stunden infektiös, solche mit  $1,25 \times 10^6$  pro ml für 72 Stunden und Proben mit  $2,5 \times 10^7$  pro ml für 120 Stunden. Die Autoren merken an, dass derart hohe Keimzahlen vermutlich unter natürlichen Bedingungen im Spenderblut nicht vorkommen. Andererseits sind jedoch keine Daten über die Bakterienzahlen während der Spirochätämien im Verlaufe einer Syphilis verfügbar. In experimentell kontaminierten Thrombozytenkonzentraten wurde die Infektiosität von  $3 \times 10^6$  *T. pallidum ssp. pallidum* pro ml nach 18 Stunden Lagerung bei 35°C nachgewiesen [21]. Bedauerlicherweise wurden keine Studien bezüglich der Überlebensfähigkeit der Bakterien in Thrombozytenkonzentraten unter den üblichen Lagerungstemperaturen von 22°C bekannt.

## 1.2 Infektion und Infektionskrankheit

Die Syphilis wird nahezu ausschließlich durch sexuelle Kontakte übertragen. *T.*

*pallidum ssp. pallidum* durchdringt die natürlichen Schutzbarrieren von Haut und Schleimhäuten in der Regel durch Mikroverletzungen. Infektionen durch Kontakt mit infektiösen Läsionen (z. B. Schanker, Schleimhautläsionen, Condylomata lata) sind sehr selten. *T. pallidum ssp. pallidum* erreicht innerhalb weniger Stunden Lymphgefäße und Blut, so dass lange vor dem Auftreten der Primärläsion eine systemische Infektion mit möglichen metastatischen Absiedlungen besteht. Die Inkubationszeit der Syphilis ist abhängig von der Inokulumdichte der übertragenen Erreger [22] und beträgt durchschnittlich drei Wochen (fünf bis 90 Tage), die Generationszeit der Bakterien im Menschen etwa 30 Stunden.

An der Infektionsstelle bildet sich typischerweise eine singuläre, schmerzlose, indurierte Ulzeration mit sauberem Untergrund (Ulcus durum, harter Schanker) im Bereich der Genitalien und eine ebenfalls schmerzlose regionale Lymphadenopathie (Primäraffekt). Extragenitale Primärläsionen, z. B. in der Analregion, im Mund, an den Lippen oder Fingern sind dagegen schmerzhaft. Die Entwicklung der lokalen Immunität bewirkt letztlich die Abheilung des Primärherdes [22, 23, 24].

Das Stadium der sekundären Syphilis tritt drei bis sechs Wochen nach Abheilung des Primäraffektes auf, also zu einem Zeitpunkt, an dem die lokale Infektion bereits weitgehend unter Kontrolle ist. Das Sekundärstadium der Infektionskrankheit ist charakterisiert durch 1) die hämatogene Ausbreitung des Erregers im gesamten Organismus, 2) die Entstehung von Hautläsionen und 3) die Ausbildung



Abb. 1 ▲ *Treponema pallidum*: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Bakteriums im Ultradünnschnitt. Aufnahme von J. Wecke, Robert Koch-Institut, Berlin

einer partiellen systemischen Immunität. Charakteristika des zweiten Stadiums sind variable Erscheinungen an Haut- und Schleimhäuten (Syphilide). Exantheme, makulöse, makulopapulöse und ulzerative Hauterscheinungen enthalten große Mengen an Erregern. Bei jeder floriden Syphilis II findet sich eine Polyskleradenitis. Allgemeinsymptome können fehlen, es kann aber auch zu einer allgemeinen Leistungsbeeinträchtigung, dem Auftreten von Knochenschmerzen oder Kopfschmerzen kommen. Miterkrankungen anderer Organe wie Iritis, Nephritis, zirkumskripte Myalgien, Phlebitiden und Periphlebitiden oder die Perihepatitis syphilitica sind möglich. Das Sekundärstadium der Syphilis dauert Wochen bis Monate [23].

Rezidive sind in den ersten zwei Jahren, seltener auch später möglich. Da eine direkte Übertragung von *T. pallidum ssp. pallidum*, mit Ausnahme der Bluttransfusion, nur aus oberflächlichen Herden erfolgt, werden die ersten zwei Jahre nach der Infektion als infektiöse gegen die nachfolgende nichtinfektiöse Syphilis abgegrenzt [23]. Hat der Wirtsorganismus die Treponemeninfektion soweit unter Kontrolle, dass klinische Erscheinungen nicht mehr auftreten, spricht man von Latenz. Sie ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer Elimination des Erregers aus dem Organismus, denn in dieser Phase kann *T. pallidum ssp. pallidum* ebenso wie beim Übergang vom Stadium I zum Stadium II intermittierend im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Nach einer Latenzzeit von ein bis 20 Jahren und länger können die unterschiedlichen Manifestationsformen der tertiären Syphilis auftreten. Die Symptomatik ist außerordentlich vielfältig, entsprechend schwierig ist oftmals die differenzialdiagnostische Abgrenzung der klinischen Erscheinungen. An der Haut und den Schleimhäuten können tuberöse Veränderungen (Lues tuberosa) und die heute sehr seltene Lues gummatosa auftreten. Bei den Gummen handelt es sich um Granulome aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Lymphozyten und Fibroblasten um eine zentrale Nekrose herum, welche im Inneren lebende Spirochäten enthalten. Die Gummabildung kann alle Schichten zwischen Haut und Knochen, aber auch das Herz, den Knochen, das Gehirn oder parenchymatöse Organe betreffen. Die Gummen können unter Narbenbildung spontan abheilen, aber auch

destruieren. Weitere Organmanifestationen der tertiären Syphilis sind die Opticusatrophie, die Innenohrschwerhörigkeit (meist bei konnataler Syphilis, s.u.) und das syphilitische Aneurysma der Aorta. Im ZNS ist eine Vielzahl von neurologischen Symptomenkomplexen möglich. Die klassischen Formen der Neurosyphilis, progressive Paralyse und Tabes dorsalis, die auch als quartäre Lues bezeichnet werden, sind heute selten. Die Spät komplikationen betreffen etwa ein Drittel der unbehandelten Syphilispatienten [23]. Zahlreiche neurologische Erkrankungen können das Bild einer Neurosyphilis vortäuschen [25].

Eine unbehandelte Syphilisinfektion während der Schwangerschaft kann für das Kind schwerwiegende Folgen haben. Spontanabort, Totgeburt, Frühgeburt oder perinataler Tod sind möglich. Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht finden sich bei 10–40% der Kinder unbehandelter Mütter. Die vertikale Transmissionsrate unbehandelter Schwangerer beträgt bei Primärsyphilis 70–100%, in der Frühlatenz 40% und in der Spätlatenz 10% [23]. Zeichen der frühen Lues connata (Auftreten der Symptome innerhalb der ersten zwei Lebensjahre) sind die persistierende Rhinitis, Hepato- und Splenomegalie, Glomerulonephritis, generalisierte Lymphadenopathie, Knochenläsionen, Hautveränderungen und auffällige Befunde im Liquor cerebrospinalis. Typisches Merkmal der Spätmanifestation (Syphilis connata tarda, Auftreten der Symptome nach dem zweiten Lebensjahr) ist die Hutchinsonsche Trias: tonnenförmig gerundete, eingekerbte Schneidezähne (Hutchinson-Zähne), Keratitis parenchymatosa und Innenohrschwerhörigkeit [23, 26].

Bei immunkompromittierten Patienten (z. B. HIV-Infektion) sowie bei Mangelernährung werden schwerere Verläufe der Infektion beobachtet. Dies betrifft weniger das klinische Erscheinungsbild, sondern die raschere Entwicklung zu Manifestationen der Spätstadien [27].

### 1.3 Epidemiologie

Nach dem Zweiten Weltkrieg hat die Inzidenz von Syphilis in Deutschland kontinuierlich abgenommen, es gibt jedoch Anzeichen für eine Zunahme in den letzten Jahren. Die Zahl der dem Robert Koch-Institut gemäß Bundesseuchengesetz gemeldeten Fälle betrug 1976 noch

8.206, im Jahre 1998 nur noch 1.152. Dementsprechend nahm die Inzidenz auf der Basis offizieller Meldungen von zehn Fällen auf 100.000 Einwohner (bis 1980) auf etwa 1,5 auf 100.000 (1998) ab. Es wird allerdings von einer relativ hohen Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle ausgegangen, die tatsächliche Inzidenz der Syphilis wird heute auf 10 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt. Nach dem Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes im Januar 2001 besteht weiterhin die nicht-namentliche Meldepflicht für Syphiliserkrankungen, jedoch sind jetzt die diagnostizierenden Laboratorien und nicht mehr die behandelnden Ärzte für die Meldungen verantwortlich. Seitdem wird eine Zunahme der gemeldeten Fälle beobachtet, für die Gesamtauswertung des Jahres 2001 wird etwa eine Verdoppelung erwartet [28].

In den USA wurden seit 1980 zunächst erhöhte Inzidenzen bis zu 50 Fällen auf 100.000 Einwohner beobachtet. 1998 gab das CDC nur noch 6.993 Fälle an, was einem Rückgang von 19% gegenüber 1997 und einem 86%igen Rückgang gegenüber 1990 entspricht. Die Inzidenz betrug 2,6 auf 100.000 Einwohner [29]. Für 1999 wurde eine Inzidenz von 2,5 auf 100.000 ermittelt [30], jedoch ist auch hier mit einer unbekanntenen Dunkelziffer zu rechnen. Bemerkenswert ist die Rate von 13,4 Fällen kongenitaler Syphilis auf 100.000 Lebendgeborene in den USA im Jahre 2000, wenn auch deren Zahl im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren abgenommen hat [31].

Kürzlich wurde aus mehreren westeuropäischen Ländern (Niederlande, Großbritannien, Frankreich, Irland) über einen Anstieg von Syphiliserkrankungen sowie über ein lokal gehäuftes Auftreten überwiegend bei homosexuellen, HIV-positiven Männern berichtet, was mit einer Zunahme von riskantem Sexualverhalten erklärt wurde [32]. Auch aus den USA wurden in letzter Zeit Syphilisausbrüche unter homosexuellen Männern berichtet [33].

### 1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

Die kulturelle Anzucht von *T. pallidum* ist unter Praxisbedingungen nicht möglich (siehe 1.1). Der früher übliche diagnostische Nachweis über die Infektion von Kaninchenhoden hat heute keine Bedeutung mehr [13]. Im Stadium der

primären und sekundären sowie zu Beginn der kongenitalen Syphilis kann der Erreger aus Primärläsionen, Lymphknotenpunktionen sowie aus Abstrichen von papulösen Sekundäreffloreszenzen mit Hilfe der Dunkelfeldmikroskopie sichtbar gemacht werden, was allerdings große Erfahrung voraussetzt und Speziallaboratorien vorbehalten bleibt. Dabei muss die Untersuchung unmittelbar nach der Probenahme erfolgen. Weiterhin kann der Erreger mithilfe monoklonaler Antikörper in der direkten Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. Untersuchungen mit Capture Enzyme Immuno Assays auf der Basis monoklonaler Antikörper gegen definierte Antigene von *T. pallidum ssp. pallidum* eignen sich ebenfalls zum Erregernachweis [34]. Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren wie die PCR können *T. pallidum ssp. pallidum* aus Blut, Liquor, Urin sowie Amnionflüssigkeit nachweisen [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41], jedoch besteht noch keine Klarheit über die Indikationen für ihren Einsatz in der Syphilisdiagnostik [23].

Die weitaus größte Bedeutung in der Syphilisdiagnostik besitzen die serologischen Methoden (Tabelle 1). Als Suchtest werden in Deutschland der Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest (TPHA) oder dessen Weiterentwicklung, der *T.-pallidum*-Partikelagglutinationstest (TP-PA) durchgeführt. Beim letzteren sind Gelatinepartikel mit gereinigten Antigenen beschichtet, die in Gegenwart von Antikörpern gegen *T. pallidum ssp. pallidum* agglutinieren. Außerdem kann als Suchtest ein polyvalenter *T.-pallidum*-Enzymimmunoassay (EIA) eingesetzt werden. Nach den Erfahrungen von Speziallaboratorien [42, 23] und des Paul-Ehrlich-Institutes ist inzwischen die Aussagekraft von TPHA bzw. TP-PA einerseits und Enzymimmuntests andererseits als gleichwertig anzusehen. Der TPHA oder TP-PA-Test und der polyvalente EIA werden bei der Mehrzahl der Erkrankungsfälle zwei bis drei Wochen nach Infektion positiv.

Bei positivem TPHA, TP-PA oder EIA muss eine Bestätigungsreaktion, in der Regel mit dem Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test (FTA-ABS), durchgeführt werden. Vor der Untersuchung muss das Serum mit einem Extrakt aus Reiter-treponemen (*T. phagedenis*) absorbiert werden, um kreuzreagierende Antikörper zu eliminieren. Der

FTA-ABS kann als summarischer Test (sowohl IgG als auch IgM) wie auch nach vorheriger Trennung von IgG und IgM durchgeführt werden. Abzulehnen ist die mitunter geübte Praxis, den TPHA unter Einbeziehung nicht mit Antigen beschichteter Kontrollerythrozyten als Bestätigungstest einzusetzen, nachdem ein Screening mit antigenbeladenen Zellen durchgeführt wurde. Der *T.-pallidum*-Immobilisationstest (TPI, Nelsontest), bei dem lebende Treponemen mittels positivem Patientenserum in ihrer Bewegung gestoppt werden, war der erste Test zum Nachweis spezifischer Antikörper und galt lange Zeit als der Referenztest in der Luesserologie. Da die Methode sehr arbeitsaufwendig ist, wird sie nur noch von sehr wenigen Speziallaboratorien durchgeführt. Die Rolle als Bestätigungstest hat der FTA-ABS übernommen.

Ist auch die Bestätigungsreaktion mit dem FTA-ABS positiv, wird mit Hilfe des Nachweises spezifischer IgM (19S-IgM-FTA-ABS-Test) sowie der semiquantitativen Bestimmung von Antikörpern gegen Cardiolipin untersucht, ob eine behandlungsbedürftige Infektion vorliegt oder ob es sich um eine länger zurückliegende, ausreichend behandelte Infektion (Serumnarbe) handelt. Lipidantikörper werden als Aktivitätszeichen des Krankheitsprozesses angesehen und ihre Kinetik als Parameter der Therapiekontrolle verwendet. Die Bestimmung erfolgt mit dem Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)-Test, dessen Modifikationen oder der klassischen Cardiolipin-Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR, Wassermann-Reaktion). Der VDRL-Test ist technisch einfacher durchzuführen, die Cardiolipin-KBR hat den Vorteil der größeren Empfindlichkeit [23]. Falsch positive Reaktionen können bei anderen Erkrankungen wie infektiöse Mononukleose, Malaria, Kollagenosen und Autoimmunerkrankheiten auftreten.

Zur Abklärung spezieller Fragen (grenzwertige Befunde der konventionellen Serologie, aus klinischer Sicht nicht plausible serologische Befunde) kann ein Westernblot eingesetzt werden. Der Nachweis von Antikörpern gegen drei diagnostisch relevante Antigene von *T. pallidum ssp. pallidum* (15,5 kDa, 17 kDa und 47 kDa) stützt den Befund im Sinne einer Bestätigungsreaktion [23].

Bei Verdacht auf Neurosyphilis ist eine vergleichende quantitative Antikörper-

peruntersuchung in Serum und Liquor angezeigt. Aus dem TPHA- bzw. TP-PA-Titer sowie dem Gesamt-IgG in Serum und Liquor kann der intrathekale *T. pallidum ssp. pallidum* Antikörper-Index (ITPA) ermittelt werden, dessen Höhe eine Aussage über das Vorliegen einer Neurosyphilis zulässt [25].

## 2 Blut- und Plasmaspender

### 2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

In der Literatur werden 1990 für Blutspender in den Industrienationen wie USA und Großbritannien Prävalenzen von 100 bzw. 50 auf 100.000 angegeben [43]. Nach den Meldungen an das Robert Koch-Institut waren in Deutschland in den Jahren 2000 und 2001 125 von 467.624 bzw. 174 von 522.689 Erstspendern bestätigt positiv in der Syphilisserologie, was einer Häufigkeit von 27 bzw. 33 auf 100.000 entspricht. In denselben Jahren wurden 59 von 5.363.319 bzw. 79 von 5.197.146 Spenden von Mehrfachspendern bestätigt positiv gefunden, was jeweils einer Häufigkeit von 1,2 bzw. 1,5 auf 100.000 entspricht.

Obwohl nur wenige Zahlen aus anderen Ländern verfügbar sind, kann man teilweise von einer weitaus höheren Positivrate bei Blutspenden ausgehen. In Malaysia wurden in einer Studie 4,7% TPHA- und FTA-positive Proben ermittelt, im Senegal 10,8% sowie in Tansania 8,6% [43].

### 2.2 Definition von Ausschlusskriterien

In Deutschland („Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“) wie in den meisten anderen Ländern ist die Testung jeder Blutspende auf Syphilisantikörper verbindlich vorgeschrieben. Außerdem erfolgt ein Ausschluss der Spender, welche an Syphilis erkrankt sind oder waren (siehe 2.4). Andererseits wurde und wird immer wieder über die Verzichtbarkeit der Spendertestung auf Syphilis diskutiert [44].

### 2.3 Spendertestung und Aussagekraft

Das Spenderscreening muss mit Tests ausreichender Sensitivität vorgenommen werden, hohe Spezifität ist aus

Tabelle 1

**Stufendiagnostik der Treponemeninfektionen (nach Hagedorn)****Stufendiagnostik der Treponemeninfektionen (Erstuntersuchung)**

| Methoden – Konzept  | Anmerkungen  |
|---|--|
| Screeningtest<br>TPHA-/TP-PA-Test oder EIA polyvalent<br>⇒ negativ  | Keine weiteren Untersuchungen.<br>Bei weiter bestehendem klinischen Verdacht auf eine kürzliche Infektion Befundkontrolle nach zwei Wochen. Keine weiteren Untersuchungen. |
| ⇓<br>fraglich oder positiv  | Auch bei nur angedeuteter Reaktivität des Screeningtest-Folgeverfahren anschließen   |
| ⇓<br><b>Bestätigungstest</b><br>FTA-ABS-Test, polyvalent ⇒ negativ  | Meist unspezifischer Befund des Suchtests. Ggf. T.-pallidum-Westernblot zur Absicherung.   |
| ⇓<br>schwach positiv, positiv ⇒   | Falls aus klinischer Sicht nicht plausibel, T.-pallidum-Westernblot  |
| ⇓<br><b>Beurteilung der Aktivität der Infektion</b><br>⇓<br>19S-IgM-FTA-ABS (IgM-EIA)<br>wenn positiv:<br>Quantifizierung | ⇓<br>Lipoidantikörper (VDRL-Test oder analoge Tests)<br>wenn positiv:<br>Titerbestimmung   |

*Beurteilung des Gesamtbefundes unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung, der Infektions- und ggf. der Behandlungsanamnese.*

praktischen Erwägungen wünschenswert. Dieses Kriterium erfüllen sowohl die TPHA bzw. TP-PA als auch eine Reihe von Enzymimmunoassays (siehe 1.4), welche in Deutschland und anderen europäischen Ländern wie Großbritannien und den Niederlanden eingesetzt werden. Der Einsatz des preisgünstigeren VDRL-Tests zum Spenderscreening ist wegen mangelnder Sensitivität dieser Methode nicht geeignet. In einer englischen Studie unter Einbeziehung von mehr als 235.000 Screening-Tests (Blutspender und Schwangere) wurden 69 TPHA positive Seren gefunden, von denen 40 nicht im Cardiolipin-Test erkannt wurden [45]. Auch in anderen Vergleichsuntersuchungen erwies sich der TPHA, insbesondere in der Frühphase der Infektionskrankheit, als überlegen [19, 46]. Hinzu kommen eine Reihe falsch positiver Befunde in den Cardiolipin-Tests. Positive Befunde im Screening bedürfen der Bestätigung, welche nach dem üblichen diagnostischen Schema (siehe 1.4) vorgenommen werden sollte.

Da *T. pallidum ssp. pallidum* nach übereinstimmender Auffassung [34, 26]

bereits innerhalb weniger Stunden nach der Infektion in Lymphgefäße und Blut gelangt (siehe 1.2), ist eine Syphilisinfektion durch Bluttransfusion in der Inkubationsphase des Spenders, vor dem Auftreten von Serumantikörpern („Fensterphase“) und vor Entwicklung des Primäraffektes, möglich, stellt aber offensichtlich ein sehr seltenes Ereignis dar. Anderenfalls wäre der drastische Rückgang der Transfusions-syphilis nach Einführung des Spenderscreenings nicht eingetreten. Die mittlere Inkubationszeit von drei Wochen (siehe 1.2) sowie die Tatsache, dass TPHA bzw. TP-PA und EIA in aller Regel zwei Wochen post infectionem positiv werden (s.u.), sind weitere Argumente für die geringe Wahrscheinlichkeit solcher Ereignisse. Infektionen durch das Blut seronegativer Spender in der Inkubationszeit, welche später Antikörper entwickelten, sind jedoch in Einzelfällen beschrieben worden [15, 21, 47].

Wie bereits unter 1.1 ausgeführt, ist die Dauer der Infektiosität von *T. pallidum ssp. pallidum* von der Zahl initial kontaminierender Bakterien abhängig und beträgt bei sehr hohen, unter natür-

lichen Bedingungen vermutlich nicht im Spenderblut vorkommenden Keimzahlen ( $2,5 \times 10^7$  Bakterien pro ml) bis zu 120 Stunden bei 4°C [19, 20]. Bisher wurde jedoch über keine Syphilisübertragung durch Blut berichtet, welches länger als 48 Stunden bei 4°C gelagert wurde. Die bei 22°C gelagerten Thrombozytenkonzentrate können nach Literaturangaben [48, 49] eine Lues übertragen. Klare Daten liegen hierzu jedoch nicht vor (s. auch 1.1). Da *T. pallidum ssp. pallidum* in tiefgefrorenem Plasma überleben kann, muss gefrorenes Frischplasma bei Verdacht auf Syphilis des Spenders ebenfalls verworfen werden. Ein weiteres Risiko ist die Gabe von nicht gekühltem Blut.

Die typische hämatogene Ausbreitung des Bakteriums – und damit die höchste Gefahr kontaminierter Blutspenden – findet beim Übergang vom Stadium I zum Stadium II statt. Zu diesem Zeitpunkt sind in aller Regel Antikörper gegen *T. pallidum ssp. pallidum* problemlos nachweisbar. Wie schon erwähnt, kann davon ausgegangen werden, dass die treponemenspezifischen Tests etwa zwei Wochen nach Infektion positiv werden.

In der Vergangenheit unterlagen in Deutschland die Syphilisdiagnostika der gesetzlichen Pflicht zur Zulassung und zur Chargenprüfung durch das Paul Ehrlich-Institut, welches kontinuierlich deren Qualität experimentell überprüfte und ggf. Chargenrückrufe bei Qualitätsproblemen während der Laufzeit auslöste. In Zukunft genügt nach Europäischem Recht (In Vitro Diagnostica Directive, IVD-Directive) eine CE-Zertifizierung der Tests ohne externe Chargenprüfung.

Mittlerweile existiert eine Reihe von PCR-Nachweisen für die Gene definierter Proteine von *T. pallidum ssp. pallidum* in Körperflüssigkeiten des Menschen oder von Versuchstieren [35, 36 37, 39, 40, 41], welche hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

## 2.4 Spenderbefragung

Im Rahmen der Spenderbefragung wird generell ermittelt, ob der Spender jemals in seinem Leben an einer sexuell übertragbaren Krankheit litt. Ist oder war er an einer Syphilis erkrankt, ist er als Blutspender auf Dauer auszuschließen. Darüber hinaus soll vom Spender angege-

ben werden, ob in den letzten zwölf Monaten enge Kontakte zu Risikogruppen wie homo- und bisexuellen Männern, i.v. Drogenabhängigen, Häftlingen oder männlichen oder weiblichen Prostituierten bestanden haben, was Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Krankheit geben würde.

## 2.5 Spenderinformation und -beratung

Wird bei einem Spender mithilfe der unter 1.4 beschriebenen serologischen Standardverfahren ein positives Resultat auf Antikörper gegen *T. pallidum ssp. pallidum* nachgewiesen und bestätigt, muss anhand weitergehender diagnostischer Tests abgeklärt werden, ob eine ausgeheilte oder eine behandlungsbedürftige Syphilisinfektion vorliegt. Der Spender sollte ausführlich über die Erkrankung und deren Folgen aufgeklärt und – falls erforderlich – adäquat therapiert werden.

## 3 Empfänger

### 3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassozierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Syphilisinfektionen durch Bluttransfusion sind heute äußerst seltene Ereignisse. Seit der ersten Beschreibung einer transfusionsassoziierten Syphilis im Jahre 1915 [1] sind insgesamt mehr als 200 Fälle veröffentlicht worden [15, 18]. Frühe Untersuchungen berichteten im Jahre 1941 von bis zu diesem Zeitraum 138 dokumentierten Fällen, gingen aber von einer sehr hohen Dunkelziffer aus. Durch die Einführung der gekühlten Lagerung von Blutprodukten sowie durch die in den 40er-Jahren eingeführte Behandlung der Syphilis durch Penicillin nahmen die Fälle von transfusionsassoziierten Syphilis ständig ab. In den letzten zehn Jahren wurden weniger als zehn Fälle in der englischsprachigen Literatur publiziert [15], in den USA trat der letzte Fall 1966 auf [12].

Chambers et al. berichteten 1969 [50] von einem 28-jährigen Lymphom-Patienten, der eine Syphilis nach Transfusion von sechs Einheiten Erythrozytenkonzentrat und 25 Einheiten Thrombozytenkonzentrate bekam. Die Spen-

den waren mit dem VDRL-Test als Screeningverfahren getestet worden. 22 der insgesamt 25 Thrombozytenspender wurden nachuntersucht, alle Ergebnisse mit treponemenspezifischen Tests waren negativ. Es wurde vermutet, dass die Übertragung der Syphilis durch einen der drei nicht getesteten Spender geschah. Risseuw-Appel et al. [47] beschrieben 1983 den Fall einer Syphilisübertragung auf ein Neugeborenes, das eine Austauschtransfusion mit „frischem“ Vollblut erhalten hatte. Fünf Tage vor der Gabe waren die treponemenspezifischen Tests beim Spender negativ, bei einer Nachuntersuchung fünf Monate später positiv.

### 3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Die Auseinandersetzung von *T. pallidum ssp. pallidum* mit der Infektabwehr des Wirtes ist sehr komplexer Natur mit unterschiedlichen Auswirkungen während der verschiedenen Stadien der Syphilis. Im Primärstadium bildet sich schnell eine Immunität aus, Reinfektionen treten hier nur selten auf [26]. Welche Rolle humorale oder zelluläre Prozesse in diesem Stadium spielen, ist nicht ganz geklärt; zumindest gibt es keine klaren Beweise, dass hier im Gegensatz zu späteren Stadien der Krankheit die T-Zell-vermittelte Abwehr prädominant ist [51]. Einige Befunde sprechen für eine protektive Rolle von Antikörpern. An Kaninchen wurde eine Korrelation zwischen bestehender Immunität im Primärstadium und hohen Antikörpertitern gefunden [52]. Experimentell konnte eine Bakterizidie durch spezifische Antikörper im Zusammenwirken mit Komplement erreicht werden [53]. Allerdings erfordert dieser Prozess mehr Zeit als bei anderen Bakterien [54], und es wird deshalb angenommen, dass durch Komplement hervorgerufene Poren in der äußeren Membran von den Treponemen teilweise wieder repariert werden können [55].

Im Sekundärstadium sind Reinfektionen praktisch ausgeschlossen, obwohl sich die Erreger trotz hoher Antikörpertiter ausbreiten und in den Läsionen vermehren. Im Latenzstadium sind die Bakterien so wirksam eingegrenzt, dass die Patienten für ihr Umfeld nicht mehr kontagiös sind (s.o.). Ausschlaggebend für diese Leistung ist die Aktivierung von

Makrophagen durch spezifisch sensibilisierte T-Lymphozyten über -Interferon gamma. Die aktivierten Makrophagen sind dann in der Lage, die Bakterien effektiv abzutöten. Antikörper und zytotoxische T-Zellen (CTL) zeigen nur geringe Effekte gegenüber den Treponemen im Gewebe [56], jedoch unterstützen opsonierende Antikörper die erfolgreiche Phagozytose durch aktivierte Makrophagen [57]. Gummien stellen typische Granulome dar, wie sie auch bei anderen über T-Lymphozyten abzuwehrende Infektionen auftreten [26]. Die wirksame Immunität im Latenzstadium wurde u.a. durch Infektionsversuche an Freiwilligen in den fünfziger Jahren belegt. Hier blieben fünf von fünf Patienten mit unbehandelter latenter Syphilis nach intradermaler Injektion virulenter Treponemen ohne Hautläsionen, 13 von 26 Patienten mit behandelter latenter Syphilis entwickelten Symptome [58]. Es sei hier noch einmal darauf verwiesen, dass bei latenter Syphilis trotzdem intermittierend Bakteriämien (siehe 1.2) auftreten, welche zur Luesübertragung in der Schwangerschaft auf den Feten und bei Bluttransfusion auf den Empfänger führen können.

Wie alle pathogenen Bakterien verfügt *T. pallidum ssp. pallidum* über Virulenzfaktoren, welche gegen Effektoren der Infektabwehr des Wirtes gerichtet sind und von denen einige hier genannt werden sollen. Ein Beispiel ist die in die äußere Membran des Bakteriums integrierte Phosphodiesterase, welche IgG, IgA und IgM am Fc-Stück binden kann, und somit diese Antikörper neutralisiert. Wahrscheinlich ist das Enzym außerdem in der Lage, IgG zu spalten [57]. Diese Befunde geben eine gute Erklärung für die Tatsache, dass sich die Erreger trotz vorhandener Antikörper im Patienten ausbreiten und vermehren können (s.o.). Ein anderer Mechanismus besteht in der Einlagerung von MHC (Major Histocompatibility Complex)-Klasse-I-Molekülen des Wirtes in die Oberfläche von *T. pallidum ssp. pallidum*, was mithilfe monoklonaler Antikörper jeweils für Treponemen aus infizierten Kaninchen und Menschen gezeigt werden konnte. Mit einiger Wahrscheinlichkeit kommt es dadurch zu Störungen von Regulationsvorgängen zwischen Immunzellen [59]. Schließlich sei erwähnt, dass es bei Syphilispatienten in ca. 60% der Fälle zur Entwicklung von Autoantikörpern gegen Lysozym kommt. Durch dessen Neutra-

lisation schützt sich das Bakterium vermutlich gegen die Wirkung dieses wichtigen Faktors der Infektabwehr [55].

### 3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Bei der transfusionsbedingten Syphilis beträgt die Inkubationszeit zwischen vier und 14 Wochen (im Mittel sechs bis acht Wochen) und verhält sich umgekehrt proportional zur Anzahl der transfundierten lebenden Treponemen [2, 60]. Im Gegensatz zur sexuell übertragenen Syphilis fehlt das primäre Stadium. Die Erkrankung schreitet sofort bis zum zweiten Stadium vor mit generalisiertem Ausschlag, Lymphadenopathie und Allgemeinsymptomen und nimmt danach den natürlichen Verlauf der sexuell übertragenen Syphilis, falls keine Behandlung erfolgt.

### 3.4 Therapie und Prophylaxe

In den CDC-Richtlinien von 1993 wird für die Behandlung der primären und sekundären Syphilis die einmalige intramuskuläre Gabe eines Depot-Penicillins empfohlen; als Alternative kommt bei Penicillinallergie Doxycyclin über einen Zeitraum von 14 Tagen in Betracht. Bei tertiärer Syphilis wird wässriges Penicillin-G-Natrium über drei Wochen oder Doxycyclin für vier Wochen gegeben. Im Falle von Neurosyphilis und bei kongenitaler Syphilis beträgt die Dauer der Penicillingabe zehn bis 14 Tage.

In Deutschland wird für die Therapie der Syphilis im Stadium I und II und der nicht länger als ein Jahr bestehenden Lues latens Clemizolpenicillin G für 14 Tage gegeben. Alternativen bei Penicillinallergie sind Ceftriaxon sowie Doxycyclin. Bei der Spätsyphilis wird die Therapiedauer auf drei Wochen erweitert und für die Neurosyphilis die Infusionstherapie mit Penicillin G empfohlen [61].

Es existieren keine Empfehlungen für die Therapie der Transfusions-syphilis. Da es sich bei der Übertragung durch Bluttransfusion a priori um eine systemische Infektion handelt, erscheint es sinnvoll, das o.g. Therapieschema für die Spätsyphilis anzuwenden. Eine Antibiotikaprophylaxe bei unbestätigtem Verdacht auf Übertragung einer Syphilis durch Transfusion ist nicht erforderlich (zum Monitoring bei Verdacht siehe 3.5).

Seit langer Zeit wird versucht, einen Lues-Impfstoff zu entwickeln [51, 57],

was jedoch bis heute nicht erfolgreich war [8]. Partielle Protektion konnte in Tierexperimenten mit avirulenten, attenuierten oder hitzeinaktivierten Treponemen oder auch Extrakten des Bakteriums erzielt werden [62]. Teilweise erfolgreich waren auch Versuche, mit gentechnisch hergestellten Antigenen (z. B. dem endoflagellaren Protein) oder synthetischen Peptiden einen Impfschutz zu erreichen [63]. Hoffnungen werden auf eine gentechnisch veränderte Vakzine auf der Basis von Bacille Calmette Guerin, dem klassischen BCG-Impfstoff, als Vektor gesetzt [56]. Die Möglichkeit zur Immunisierung von Blutspendern oder -empfängern ist in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

### 3.5 Übertragbarkeit

Bei Transfusion von mit lebenden *T. pallidum ssp. pallidum* kontaminiertem Blut muss – unabhängig von der Abwehrlage des Empfängers – mit äußerst hoher Infektiosität gerechnet werden. In Experimenten führte ein einziges Bakterium nach ca. sechs Wochen zur manifesten Infektion [34].

Bei Verdacht auf Transfusion einer kontaminierten Blutkomponente sind über vier Monate in 14-tägigen Abständen Screeningtests auf Syphilis (TPHA bzw. TP-PA oder EIA) vorzunehmen. Zum Übertragungsrisiko der einzelnen Blutkomponenten siehe 3.4.

Bei Verdacht auf Syphilisinfektion durch Bluttransfusion ist so weit wie möglich eine Nachuntersuchung der beteiligten Blutspender durchzuführen (vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren). Wird ein zum Zeitpunkt einer Blutspende im Lues-Test negativer Spender später positiv ist aufzuklären, welchen Weg die aus der Spende hergestellten Blutkomponenten nahmen. Ggf. muss ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren eingeleitet werden. Es ist zu bedenken, dass eine transfusionsbedingte Syphilis mit einer Verzögerung von bis zu 14 Wochen auftreten kann (siehe 3.3).

### 3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Durch die Seltenheit einer Syphilis durch Bluttransfusion kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

## 4 Blutprodukte

### 4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

In Deutschland schreiben die „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)" (2000) [64] sowohl Untersuchung und Befragung des Spenders (siehe 2.4) als auch einen serologischen Syphilistest für jede Spende vor. Wer an Syphilis erkrankt ist oder war, wird auf Dauer von der Blutspende ausgeschlossen. Infektiöse Spenden stammen überwiegend aus der Fensterphase. Belastet sein können sowohl zelluläre Blutkomponenten als auch gefrorenes Frischplasma. Für Plasma, das ausschließlich zur Fraktionierung bestimmt ist, wird die Syphilistestung nicht für notwendig erachtet. Es entsteht in seltenen Einzelfällen eine äußerst geringe Belastung des Ausgangsmaterials für die Plasmafraktionierung, welche jedoch durch die Herstellungsverfahren kein Sicherheitsrisiko darstellt (siehe 4.2).

### 4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Plasmaderivate wie Immunglobuline oder Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden einer abschließenden bakterien-dichten Filtration unterzogen und können demzufolge, unter GMP-Bedingungen hergestellt, keine Syphilis übertragen (s. auch 4.1). Stellt sich nachträglich heraus, dass einer der Plasmaspender eine positive Syphilisserologie aufwies, ist kein Rückruf der entsprechenden Charge erforderlich. Durch die starke Verdünnung eines belasteten Einzelplasmas im Pool ist eine eventuelle Kontamination mit Bestandteilen von *T. pallidum ssp. pallidum* unbedenklich für die Empfänger.

Seit einigen Jahren werden Verfahren zur Pathogeninaktivierung in zellulären Blutkomponenten entwickelt, welche sich z. T. schon in klinischer Prüfung befinden. Das Prinzip aller dieser Methoden besteht in der Zerstörung der funktionellen Integrität der Nukleinsäuren kontaminierender Bakterien, Pilze, Parasiten und Viren. Mit verschiedenen methodischen Ansätzen gelang die effektive Abtötung sehr unterschiedlicher, sowohl gramnegativer als auch grampos-

sitiver Bakterienspezies [65, 66, 67] und konnte auch kürzlich für *T. pallidum ssp. pallidum* gezeigt werden [68].

### 4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Elimination/Inaktivierung von Infektionserregern

Eine spezielle Elimination/Inaktivierung von *T. pallidum ssp. pallidum* ist in Plasmaderivaten nicht erforderlich (siehe 4.2). Die unter 4.2 genannten Verfahren zur Pathogeninaktivierung in Blutkomponenten stehen in der Praxis noch nicht zur Verfügung.

## 5 Bewertung

Das Risiko einer Syphilisübertragung durch Blut- bzw. Blutprodukte ist heute sehr gering. Neben dem Rückgang der Häufigkeit dieser Infektionskrankheit dürfte die Hauptursache dafür in der systematischen Durchführung der Screeningtests von Spendern liegen, die das Vorhandensein einer frischen oder zurückliegenden Syphilis sehr genau erkennen können. Es existiert eine Fensterphase, in welcher eine Bakteriämie möglich ist, jedoch noch keine Antikörper nachweisbar sind. Solche Situationen sind aller Erfahrung nach jedoch extrem selten. Die NAT könnte diese Fensterphase schließen, sie ist jedoch derzeit wegen der Seltenheit der Transfusions-syphilis und wegen ihrer guten Therapierbarkeit nicht erforderlich. Spezifische Tests auf Antikörper gegen *T. pallidum ssp. pallidum* wie TPHA bzw. TP-PA oder EIA sind wegen höherer Sensitivität und Spezifität den Cardiolipin- oder VDRL-Tests vorzuziehen. Bei der Spenderanamnese wird das Vorhandensein von sexuell übertragbaren Krankheiten ebenso wie evtl. vorhandene Risikofaktoren ermittelt. Bei Feststellung einer akuten, latenten oder abgelaufenen Syphilis wird ein Spender dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen.

Die Lagerung von Erythrozytenkonzentraten bei einer Temperatur von 4°C über fünf Tage führt zu einer Inaktivierung evtl. vorhandener Erreger. Bisher wurde kein Fall einer Luesübertragung durch Blut berichtet, welches 48 Stunden bei 4°C gelagert wurde. Im tiefgefrorenen Plasma kann *T. pallidum ssp. pallidum* für einige Wochen überleben, so dass Plasma bei Verdacht auf Kontamination verworfen werden muss. In Thrombozytenkonzentraten wurde

die Überlebensfähigkeit des Bakteriums experimentell gezeigt, jedoch liegen keine klaren Daten über das Verhalten während der Lagerung bei 22°C vor. Zur Sicherheit sind Thrombozyten deshalb bei Verdacht zu verwerfen. Bei der Spende von Plasma zur Fraktionierung kann auf die Syphilistestung verzichtet werden.

Bei Verdacht auf Transfusion einer kontaminierten Blutkomponente sind über vier Monate in 14-tägigen Abständen spezifische Tests auf Syphilis (TPHA bzw. TP-PA oder EIA) vorzunehmen. Gibt es Anzeichen für eine Übertragung, ist eine Lues-Therapie einzuleiten. Bei Verdacht auf Syphilisinfektion durch Bluttransfusion wird eine Nachuntersuchung der beteiligten Blutspender durchgeführt (vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren). Wird ein zum Zeitpunkt der Blutspende im Lues-Test negativer Spender später positiv, ist aufzuklären, welchen Weg die aus der Spende hergestellten Blutkomponenten nahmen. Bei Apheresespenden ist ein Rückverfolgungszeitraum von vier Wochen ausreichend. Ggf. muss ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren eingeleitet werden.

Auch wenn in Deutschland seit mehr als zwei Jahrzehnten kein Fall einer Transfusions-syphilis bekannt wurde, kann auf das Spenderscreening nicht verzichtet werden. Zum einen werden in den Blutspendediensten regelmäßig seropositive Spender gefunden, zum anderen gibt es Hinweise auf einen Anstieg der Syphilis in Deutschland. Bedauerlicherweise können einige Fragen zur Transfusions-syphilis wie die Überlebensfähigkeit von *T. pallidum ssp. pallidum* in Thrombozytenkonzentraten unter den üblichen Lagerbedingungen oder der exakte Zeitpunkt von Spirochätämien gegenwärtig nicht beantwortet werden.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 19.2.2002 und vom Arbeitskreis Blut am 16.4.2002 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut:

Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Walter Hitzler, Prof. Dr. Bernd Jansen, Dr. Horst Klamm, Dr. Hans Lefèvre, Prof. Dr. Johannes Löwer, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Thomas Montag-Lessing, Dr. Arnold

Paessens, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkerich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen, unter Mitarbeit von Prof. Dr. Hans-Jochen Hagedorn

## Literatur

1. Fordyce JA (1915) Some problems in the pathology of syphilis. *Am J Med Sci* 149:781–808
2. Wendel S (1994) Current concepts on transmission of bacteria and parasites by blood components. *Vox Sang* 67 [Suppl 3]:161–174
3. Walker EM, Howell JK, You Y, Hoffmaster AR, Heath JD, Weinstock GM, Norris SJ (1995) Physical map of the genome of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Nichols). *J Bacteriol* 177:1797–1804
4. Umemoto T, Ota T, Sagawa H et al. (1981) Chemical and biological properties of a peptidoglycan isolated from *Treponema pallidum* kazan. *Infect Immun* 31:767–774
5. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM et al. (1998) Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 281:375–388
6. Norgard MV, Riley BS, Richardson JA, Radolf JD (1995) Dermal inflammation elicited by synthetic analogs of *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins. *Infect Immun* 63:1507–1515
7. Lien E, Sellati TJ, Yoshimura A et al. (1999) Toll-like Receptor 2 Function as a Pattern Recognition Receptor for Diverse Bacterial Products. *J Biol Chem* 274:33419–33425
8. Porcella SF, Schwan TG (2001) *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms. *J Clin Invest* 107:651–656
9. Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Radolf JD, Norgard MV (1994) Virulent *Treponema pallidum* promotes adhesion of leukocytes to human vascular endothelial cells. *Infect Immun* 62:4622–4625
10. Lee KH, Choi HJ, Lee MG, Lee JB (2000) Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J* 41:623–633
11. Fieldsteel AH, Cox DL, Moeckli RA (1981) Cultivation of virulent *Treponema pallidum* in tissue culture. *Infect Immun* 32:908–915
12. Schmidt PJ (2001) Syphilis, a disease of direct transfusion. *Transfusion* 41(8):1069–1071
13. van der Sluis JJ (1992) Laboratory techniques in the diagnosis of syphilis: a review. *Genitourin Med* 68:413–419
14. Tramont EC (1995) Syphilis in adults: from Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 21:1361–1369
15. Wendel S (1995) Current concepts on the transmission of bacteria and parasites by blood components. *Rev Paul Med* 113:1036–1052
16. Garetta M, Paris-Hamelin A, Muller A, Vaisman A (1977) Syphilis et transfusion sanguine. *Rev Fr Transf Imm Hemat* 20:287–308
17. Kolmer JA (1942) A note on the survival of *Treponema pallidum* in preserved citrated human blood and plasma. *Am J Syph Gonorrhoea vener Dis* 26:156–158



18. Turner TB, Diseker TH (1941) Duration of infectivity of *Treponema pallidum* in citrated blood stored under conditions obtaining in blood banks. *Bull Johns Hopkins Hosp* 68:269–279
19. van der Sluis JJ, Onvlee PC, Kothe FC, Vuzevski VD, Aelbers GM, Menke HE (1984) Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in donor blood. I. Report of an orientating study. *Vox Sang* 47:197–204
20. van der Sluis JJ, ten Kate FJ, Vuzevski VD, Kothe FC, Aelbers GM, van Eijk RV (1985) Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in stored donor blood. II. Dose dependence of experimentally determined survival times. *Vox Sang* 49:390–399
21. Müller F, von Eisenhart-Rothe B, Busch H (1979) Zum „alten neuen“ Problem des Luesrisikos in der Transfusionsmedizin: Einfluss von Serum und ACD-Stabilisator bei verschiedenen Temperaturen auf die Infektiosität von *Treponema pallidum* (Stamm Nichols). *Infusionsther Klin Ernähr* 6:306–310
22. Singh AE, Romanowski B (1999) Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiological, and some biological features. *Clin Microbiol Rev* 12:187–157
23. Hagedorn HJ (2001) MIQ 16. Syphilis. In: Mauch H, Lütticken R (Hrsg) Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Gustav Fischer, Stuttgart
24. Musher DM (1999) Early syphilis. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN (eds) Sexually transmitted diseases, 3rd edn. McGraw-Hill, New York, pp 467–472
25. Müller F, Hagedorn HJ (1998) Syphilis. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main, S 1232–1241
26. Hahn H, Miksits K (1999) Treponemen. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 400–410
27. Hook EW, Marra CM (1992) Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 326:1060–1069
28. Robert Koch-Institut (2001) Syphilis: Anmerkungen zu den aktuell gemeldeten Erkrankungen. *Epidemiol Bull* 45:345
29. Centers for Diseases Control and Prevention (1999) Primary and secondary syphilis. United States, 1998. *MMWR* 48:873–878
30. Centers for Diseases Control and Prevention (2001) Primary and secondary syphilis. United States, 1999. *MMWR* 50:113–117
31. Centers for Diseases Control and Prevention (2001) Congenital syphilis. United States, 2000. *MMWR* 50:573–577
32. Robert Koch-Institut (2001) Syphilis, Ausbrüche in verschiedenen Ländern signalisieren Zunahme. *Epidemiol Bull* 10:73–74
33. Centers for Diseases Control and Prevention (2001) Outbreak of syphilis among men who have sex with men – Southern California, 2000. *MMWR* 50:117–120
34. Stanek G (1994) Die Familie der Spirochaetaceae, Spirochätosen. In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York, S 581–597
35. Birstein JM, Grimprel E, Lukehart SA, Norgard MV, Radolf JD (1991) Sensitive detection of *Treponema pallidum* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 29:62–69
36. Wicher K, Noordhoek GT, Abbruscato F, Wicher V (1992) Detection of *Treponema pallidum* in early syphilis by DNA amplification. *Clin Microbiol* 30:497–500
37. Chung KY, Lee MG, Lee JB (1994) Detection of *Treponema pallidum* by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of syphilis patients. *Yonsei Med J* 35:190–197
38. Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, Van Voorhis WC, Marra CM, Lukehart SA (1997) Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 35:1348–1352
39. Zochling N, Schluenzen EM, Soyer HP, Kerl H, Volkenandt M (1997) Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 136:683–686
40. Wicher K, Abbruscato F, Wicher V, Collins DN, Auger I, Horowitz HW (1998) Identification of persistent infection in experimental syphilis by PCR. *Infect Immun* 66:2509–2513
41. Pietravalle N, Pimpinelli F, Maini A, Capoluongo E, Felici C, D'Auria L, Di Carlo A, Ameglio F (1999) Diagnostic relevance of polymerase chain reaction technology for *T. pallidum* in subjects with syphilis in different phases of infection. *New Microbiol* 22:99–104
42. Hagedorn HJ (1993) Aktuelle Aspekte der Syphilisdiagnostik. *Immun Infekt* 21:94–99
43. De Schryver A, Meheus A (1990) Syphilis and blood transfusion: a global perspective. *Transfusion* 30:844–847
44. Greenwalt TJ, Rios JA (2001) To test or not to test for syphilis: a global problem. *Transfusion* 41:976
45. Puckett A, Pratt G (1987) Syphilis screening in the Blood Transfusion Service: a report of four years' experience with the *Treponema pallidum* haemagglutination assay and the subsequent development of a rapid, „spin“ method. *J Clin Pathol* 40:1337–1339
46. Hart G (1986) Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 104:368–376
47. Risseuw-Appel IM, Kothe FC (1983) Transfusion syphilis: a case report. *Sex Transm Dis* 10:200–201
48. Bove JR (1990) Transfusion-transmitted diseases other than AIDS and hepatitis. *Yale J Biol Med* 63:347–351
49. Shulman IA, Appleman MD (1991) Transmission of parasitic and bacterial infections through blood transfusion within the U.S. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28:447–459
50. Chambers RW, Foley HT, Schmidt PJ (1969) Transmission of syphilis by fresh blood components. *Transfusion* 9:32–34
51. Barbosa-Cesnik CT, Gerbase A, Heymann D (1997) STD vaccines – an overview. *Genitourin Med* 73:336–342
52. Lewinski MA, Miller JN, Lovett MA, Blanco DR (1999) Correlation of immunity in experimental syphilis with serum-mediated aggregation of *Treponema pallidum* rare outer membrane proteins. *Infect Immun* 67:3631–3636
53. Blanco DR, Miller JN, Hanff PA (1984) Humoral immunity in experimental syphilis: the demonstration of IgG as a treponemocidal factor in immune rabbit serum. *J Immunol* 133:2693–2697
54. Blanco DR, Walker EM, Haake DA, Champion CI, Miller JN, Lovett MA (1990) Complement activation limits the rate of in vitro treponemocidal activity and correlates with antibody-mediated aggregation of *Treponema pallidum* rare outer membrane protein. *J Immunol* 144:1914–1921
55. Zielinski S, Borkhardt HL (1997) Studies on the lysozyme independence of immune immobilisation of *Treponema pallidum* and the frequency of lysozyme autoantibodies in syphilitic sera. *J Med Microbiol* 46:669–674
56. Sell S, Hsu PL (1993) Delayed hypersensitivity, immune deviation, antigen processing and T-cell subset selection in syphilis pathogenesis and vaccine design. *Immunol Today* 14:576–582
57. Cameron CE, Castro C, Lukehart SA, Van Voorhis WC (1998) Function and protective capacity of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* glycerophosphodiester phosphodiesterase. *Infect Immun* 66:5763–5770
58. Magnuson H, Thomas E, Olansky S (1956) Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine* 35:33–82
59. Marchitto KS, Kindt TJ, Norgard MV (1986) Monoclonal antibodies directed against major histocompatibility complex antigens bind to the surface of *Treponema pallidum* isolated from infected rabbits or humans. *Cell Immunol* 101:633–642
60. Chataign B (1988) Importance of serologic detection of syphilis at the time of blood donation (prevention of transfusion syphilis). *Rev Fr Transfus Immunohematol* 31:73–79
61. Brockmeyer NH (2001) Syphilis. In: Petzoldt D, Gross G (Hrsg) Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 101–111
62. Miller JN (1972) Development of an experimental syphilis vaccine. *Med Clin North Am* 56:1217–1220
63. Adimora AA, Sparling PF, Cohen MS (1994) Vaccines for classic sexually transmitted diseases. *Infect Dis Clin North Am* 8:859–876
64. Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut (2000) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 43:555–589
65. Chapman J (2000) Progress in improving the pathogen safety of red cell concentrates. *Vox Sang* 78:203–204
66. Corash L (2000) New technologies for the inactivation of infectious pathogens in cellular blood components and the development of platelet substitutes. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 13:549–563
67. Prowse C, Robinson AE (2001) Pathogen inactivation of labile blood components. *Transfus Med* 11:147
68. Lin L, Lukehart S, Molini B, Dupuis K, Alfonso R, Metzel P, Gregory D (2001) Inactivation of *Treponema pallidum* in human platelet concentrates by HELINX TM technology. VII European Congress, ISBT, Paris, 102 s, P152