

Bakteriell bedingte Geschlechtskrankheiten: Teil 1

Stephan Lautenschlager



Einleitung

Sexuell übertragbare Krankheiten (STD) stellen weltweit ein bedeutendes Problem für die Medizin und das öffentliche Gesundheitswesen dar. Insbesondere in den Entwicklungsländern Südostasiens, Afrikas und Lateinamerikas gehören sexuell übertragbare Infektionen (STI) zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen und haben nicht nur erhebliche gesundheitliche, sondern auch bedeutende soziale und wirtschaftliche Konsequenzen. Weltweit sind mehr als 30 sexuell übertragbare Erreger bekannt, die Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen und Ektoparasiten umfassen (Tab. 1). Alleine seit 1975 sind zwölf Erreger neu entdeckt worden [1]. Am häufigsten sind Infektionen mit humanen Papillomviren, Herpesviren, Chlamydien und Trichomonaden, während Infektionen mit Hepatitis B, HIV, Syphilis oder Gonorrhoe seltener auftreten. Gemäss Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgen weltweit über 333 Millionen bakteriell bedingte STI pro Jahr [2]. Bei adäquater Diagnostik und Therapie sind diese Krankheiten mit wirksamen Antibiotika heilbar. Dazu gehören die als klassische Geschlechtskrankheiten bekannte Gonorrhoe, Syphilis, das Ulcus molle und das Lymphogranuloma venereum. Eine ungenügende Diagnostik und Therapie der STD kann gravierende Auswirkungen auf Erkrankte, aber auch auf Schwangerschaften und Neugeborene haben. Als wichtigste Komplikationen sind die aufsteigende Infektion, Infertilität, Extrauterin gravidität und schwerste neurologische Langzeitfolgen zu nennen. Da weltweit wieder ein Anstieg der STD zu verzeichnen ist und diese Erkrankungen typischerweise mit Hautveränderungen einhergehen, wird im folgenden auf die charakteristische Klinik, die erforderlichen Abklärungsschritte und die adäquate Therapie der klassischen STI eingegangen.

Epidemiologie

Im Rahmen von AIDS-Präventionskampagnen konnten in mehreren westeuropäischen Ländern Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre eine deutlich abnehmende Inzidenz klassischer

STD dokumentiert werden [3]. Seit 1995 wird nun jedoch in mehreren Ländern eine Trendumkehr beobachtet [4]. Beispielsweise kam es in Grossbritannien zwischen 1995 und 2000 zu einem Anstieg der Gonorrhoe-Inzidenz um 102% mit der grössten Zuwachsrate zwischen 1999 und 2000. In Frankreich war sogar eine Zunahme um 170% zwischen 1997 und 1998 zu verzeichnen. Ähnliche Trends wurden auch in Holland, Finnland, Schweden und Griechenland dokumentiert, wo auch gleichzeitig vermehrt resistente Erreger gefunden wurden. Nachdem initial ein bedeutender Wiederanstieg der Syphilis seit 1994 in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion beobachtet werden konnte [5], liessen sich Ausbrüche ab 1999 auch in Grossbritannien, Irland, Frankreich, Holland und Norwegen registrieren [4], die meist homosexuelle Männer betrafen, wovon einige mit einer bekannten HIV-Infektion. Besorgniserregend ist die Zunahme der STD, weil sie mit einer erneuten Zunahme der sexuell akquirierten HIV-Infektion korreliert, die in Westeuropa zwischen 1995 und 2000 um 20% anstieg [4].

Zur Erfassung der Inzidenz von STD stehen in der Schweiz zwei Meldesysteme zur Verfügung. Einerseits werden im Rahmen des Meldesystems für Infektionskrankheiten durch das Bundesamt für Gesundheit positive Labor-meldungen von Gonokokken und Chlamydien registriert. Seit Jahren sind bei der Gonorrhoe jährlich steigende Zahlen zu verzeichnen. Seit 1996 kam es mit 254 registrierten Fällen zu mehr als einer Verdoppelung der Fälle bis 2002 (531 Fälle); dieser zunehmende Trend zeichnet sich auch für das laufende Jahr ab. Ebenfalls ist eine Zunahme der positiven Laborresultate der Chlamydien zu verzeichnen, die seit 1999 (2132) jährliche Zuwachsraten aufweisen und 2002 3133 Fälle umfassen. Die tatsächliche Prävalenz liegt jedoch um ein Vielfaches höher [6]. Nachdem die Inzidenz der Syphilis in der Schweiz seit 1989 bis 1997 kontinuierlich rückläufig war, wurde die Meldepflicht für Syphilis aufgehoben, obwohl eine Trendumkehr 1998 noch festgehalten werden konnte. Somit kann der weltweite Trend der erneuten Zunahme der Syphilis aufgrund fehlender Laborkollektiv-Meldungen für die Schweiz nicht analysiert werden.

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Stephan Lautenschlager

Chefarzt Dermatologisches

Ambulatorium Triemli

Herman Greulich-Strasse 70

CH-8004 Zürich

[stephan.lautenschlager@triemli.](mailto:stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch)

stzh.ch

Tabelle 1. Sexuell übertragbare Krankheiten und assoziierte Erreger.

Bakterien	
Bakterielle Vaginose	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mobiluncus spp</i> und andere vaginale Anaerobier
Enteritis (v.a. bei MSM*)	<i>Shigella spp</i> , <i>Campylobacter spp</i> , <i>Branhamella</i> , <i>Helicobacter spp</i> (?).
Gonorrhoe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Granuloma inguinale	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
Lymphogranuloma venereum	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serotypen L1–L3
NGU**	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> (?) und <i>hominis</i> (?)
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>
Ulcus molle	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Viren	
AIDS	HIV
Condylomata acuminata	Humane Papillomviren
Hepatitis	Hepatitis A-, B- und C-Virus
Herpes genitalis	Herpes simplex Typ 1 und 2
Kaposi-Sarkom	Humanes Herpesvirus Typ 8
Molluscum contagiosum	Molluscum-contagiosum-Virus (Poxviren)
Mononukleose	Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus
Pilze	
Vulvovaginitis, Balanitis	<i>Candida spp</i>
NGU**	
Protozoen	
Trichomoniasis, NGU**	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Giardiasis (MSM*)	<i>Giardia lamblia</i>
Amöbiasis (MSM*)	<i>Entamoeba histolytica</i>
Ektoparasiten	
Pediculosis pubis	<i>Phthirus pubis</i>
Skabies	<i>Sarcoptes scabiei</i>

MSM* = «males who have sex with males» (homosexuelle Männer)
 NGU** = nicht-gonorrhöische Urethritis

Abbildung 1.
 Extragenitaler syphilitischer
 Primäraffekt.



Das zweite Meldesystem betrifft das Schweizerische Netzwerk der sechs Dermatologischen Polikliniken, das die HIV-Prävalenz bei Patienten mit einer Geschlechtskrankheit seit 1990 erfasst [7]. Im Rahmen dieser Erhebung konnte ebenfalls ein ansteigender Trend der STD er-

fasst werden. Die Gründe für die Zunahme der STD sind vielfältig. Einerseits muss eine nachlassende Bereitschaft zu «safer-sex» genannt werden und – insbesondere bei jüngeren Erwachsenen, die die ersten Präventionskampagnen nicht miterlebt haben – besteht ein Informationsmangel. Weiter haben die Fortschritte in der HIV-Therapie und der Postexpositionsprophylaxe zu einem ungerechtfertigten blinden Vertrauen sowohl bei HIV-negativen als auch bei HIV-positiven Personen geführt [8]. In grösserem Umfang ist jedoch der oro-genitale Infektionsweg für die Zunahme verantwortlich. Die Übertragung dieser STD bei ungeschütztem Oralsex erfolgt meist in Unkenntnis des Risikos [9], da von vermeintlich «safer-sex» ausgegangen wird, was jedoch nur für die HIV-Prävention gilt.

Tabelle 2. Differentialdiagnose genitaler Ulzera.

Infektiös

Viral: Herpes-simplex-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, HIV-Primärinfektion

Bakteriell: Lues, Lymphogranuloma venereum, Donovanose, schankriforme Pyodermie, Fournier'sche Gangrän, Tuberkulose, Ekthyma

Mykotisch: Candida

Nicht infektiös

Pyoderma gangraenosum

Morbus Behçet

Medikamentös

z.B. Foscarnet

Traumatisch

Neoplastisch

z.B. Spinaliom, Basaliom

Genitale Ulzerationen

In den letzten Jahren hat sich der Begriff des Genitalulkus-Syndroms (*genital ulcer disease*) eingebürgert und umfasst alle Krankheiten bei sexuell aktiven Personen, die mit Ulzera bzw. Erosionen ano-genital mit oder ohne Lymphadenopathie einhergehen. Die Tabelle 2 zeigt das Spektrum der Differentialdiagnose. Die drei überwiegenden infektiösen Ursachen sind Herpes genitalis, Ulcus molle und der syphilitische Primäraffekt. Die Inzidenz der unterschiedlichen Erreger ist je nach geographischer Verteilung sehr unterschiedlich. In den westlichen Industrieländern überwiegt ursächlich der Herpes genitalis gefolgt von primärer Syphilis, während in den meisten afrikanischen Staaten das Ulcus molle für ano-genitale Ulzerationen verantwortlich ist.

Syphilis

Die Syphilis – verursacht durch *Treponema pallidum* – ist durch den stadienhaften Verlauf charakterisiert, wo Perioden mit Krankheits-symptomen von teilweise sehr langen asymptomatischen Phasen (Latenzphasen) unterbrochen werden. Die Inkubationsperiode beträgt durchschnittlich 3 Wochen, kann jedoch zwischen 9 bis 90 Tagen variieren. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch sexuellen Kontakt mit einer infizierten Person, die eine Frühsyphilis (Stadium I oder II) aufweist. Das Risiko, sich bei einem einmaligen Kontakt mit einer infizierten Person anzustecken, schwankt zwischen 10 und 60%, durchschnittlich kann von einer Ansteckungsrate von 30% ausgegangen werden [10]. Eine Spätsyphilis weist nur ein minimales Übertragungsrisiko auf. Die primäre Manifestation der Syphilis ist ein schmerzloses Ulkus an der Inokulationsstelle. Meist entwickelt sich aus einem lokalisierten Erythem innerhalb von Tagen ein isoliertes Ulkus, das klinisch durch derb infiltrierte Ränder und eine schmierig belegte Basis charakterisiert ist. In 5 bis 14% besteht ein extragenitales Ulkus, das am häufigsten oral lokalisiert ist und dann typischerweise sehr schmerzhaft sein kann [11] (Abb. 1). Gelegentlich bestehen atypische Primäraffekte wie multiple oder weiche Ulzera oder nur knotige Verhärtungen. Gelegentlich kann ein Primäraffekt gänzlich fehlen oder asymptomatisch verlaufen (v.a. zervikal oder rektal). Wenige Tage nach Auftreten des Primäraffekts kommt es zur meist beidseitigen schmerzlosen regionären Lymphknotenschwellung. Ein ano-rektaler Primäraffekt kann eine ähnliche Symptomatik wie eine Analfissur mit schmerzhafter und blutig-tingierter Defäkation verursachen; eine gleichzeitig bestehende Induration und inguinale Lymph-

Abbildung 2.
Roseola syphilitica.



Abbildung 3.
Corona veneris bei sekundärer Syphilis.



Abbildung 4.
Plaques muqueuses der Zunge bei sekundärer Syphilis.



Abbildung 5.
Braunrote, serpiginöse
tertiäre Syphilis am Rücken.



adenopathie sollte jedoch diagnostisch wegweisend sein. Die primäre Symptomatik heilt innerhalb von durchschnittlich sechs Wochen ab. Noch im Primärstadium, meist aber erst nach der dritten Woche, werden die Seroreaktionen positiv. Unbehandelt kommt es bei der Hälfte der Patienten nachfolgend zu Symptomen des zweiten Stadiums, während die andere Hälfte direkt in die Latenzphase eintritt [12].

Die grosse klinische Variabilität des zweiten Stadiums hat der Lues den sprichwörtlichen Ruf der «grande imitatrice» verliehen. Der Beginn dieser Krankheitsphase findet 6 bis 8 Wochen nach Auftreten des Primäraffekts statt. In knapp einem Drittel kommt es zu überlappenden Symptomen der beiden Stadien. Das zweite Stadium tritt infolge hämatogener Dissemination von *T. pallidum* auf. Allgemeinsymptome umfassen Fieber, Malaise, Hals- und Kopfschmerzen, Myalgien sowie eine generalisierte, nicht dolente Mikrolymphadenopathie. In 80% der Patienten findet sich eine Haut- und Schleimhautsymptomatik [13]. Häufig besteht initial ein asymptomatisches, makulöses, oft sehr zartes, hellrotes Exanthem seitlich am Thorax (Roseola syphilitica, Abb. 2), das nach 2 Wochen wieder verschwindet. Im weiteren Verlauf kommt es zu den charakteristischen makulo-papulösen oder papulo-squamösen Exanthenen mit scharfer Begrenzung, etwas dunklerer Farbe und Prädilektionsstellen palmo-plantar, Stamm, Gesicht (Abb. 3) und auch Extremitäten. Pustulöse, granulomatöse oder nodöse Varianten können ebenfalls vorkom-

men [13]. Lokalisierte Papeln im Kapillitium können zur Mottenfrass-ähnlichen Alopecia areolaris führen. Dieser Haarausfall kann seltener auch Augenbrauen, Wimpern und Bart-haare betreffen. Wenn die papulösen Syphilide in intertriginösen Arealen lokalisiert sind, kann es durch Mazeration zu flachen, feuchten Läsionen, den sogenannten Condylomata lata kommen. Das Sekret dieser erodierten Papeln ist sehr erregereich, weshalb diese Manifestationen die höchste Kontagiosität aufweisen. Bis knapp die Hälfte der Patienten entwickelt auch Schleimhautveränderungen, am häufigsten die Plaques muqueuses (Abb. 4) und die Angina specifica. Ebenfalls können lokalisierte Enan- them- oder Perlèche-artige Veränderungen (*split papules*) im Mundwinkel bestehen [11]. Rezidivexantheme können während Monaten auftreten bis die Erkrankung ohne Therapie in die Latenzphase übertritt (Lues latens). Diese Latenzphase tritt meist zwischen dem zweiten und dritten Stadium auf und ist charakterisiert durch eine positive Serologie in Abwesenheit von Symptomen. Die Lues latens wird arbiträr in eine Früh- und Spätlatenz eingeteilt. Die CDC (Center of Disease Control, Atlanta) hat eine Infektionsdauer von bis zu einem Jahr als infektiöse Frühlatenz eingeteilt, während eine Infektion über einem Jahr als Spätlatenz und als nicht mehr infektiös beurteilt wird. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Trennlinie dieser Stadien auf zwei Jahre festgelegt. Ohne Therapie geht ein Drittel der Patienten in eine tertiäre Syphilis über. Dieses dritte Stadium, das heutzutage in der westlichen Welt nur noch sehr selten angetroffen wird, ist gekennzeichnet durch eine zelluläre Abwehrreaktion bei gleichzeitiger Erregerarmut. Mehrere Jahre nach der Primärinfektion können insbesondere die Haut, das Zentralnerven- und das kardiovaskuläre System betroffen sein. Weniger häufig finden sich Manifestationen an Knochen, Augen, Muskulatur und viszerale Organen. Gummen sind die klassischen Läsionen und treten am häufigsten an Haut und Schleimhaut auf. Dabei handelt es sich um schmerzlose Knoten von bis zu mehreren Zentimetern Grösse aus zentral verkäsendem tuberkuloidem Granulationsgewebe mit einer charakteristischen gummiartigen Konsistenz. Prädilektionsstellen umfassen Gesicht, Kapillitium, Unterschenkel und die sternoklavikuläre Region. Im Verlauf kommt es zur Einschmelzung und wie ausgestanzt wirkenden Ulzerationen, die unter ausgeprägter Narbenbildung abheilen. Als weitere charakteristische Hautveränderungen finden sich flache, braunrote, gruppierte, oft serpiginös konfigurierte, plattenartige oder knotige Läsionen, die sogenannten Spätsyphilide der Haut (Abb. 5). Sie weisen ebenfalls eine Neigung zu Ulzerationen und Narbenbildung auf und sind insbesondere

am Rücken, an Armen und im Gesicht lokalisiert.

Diagnostik

Da der kulturelle Nachweis von *T. pallidum* nicht möglich ist, beruht die Diagnostik der Syphilis mehrheitlich auf den charakteristischen Seroreaktionen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Primäraffekt 1 bis 3 Wochen vor einer serologischen Antwort bestehen kann. Infolgedessen ist es in dieser Phase unumgänglich, eine Dunkelfeld-Untersuchung des läsionären Exsudates oder allenfalls eine fluoreszenzmikroskopische Untersuchung zum Direktnachweis der Spirochäten durchzuführen. Diese Untersuchung erfordert jedoch eine grosse Erfahrung und kann falsch negative Resultate infolge der Anwendung topischer Antibiotika oder Einnahme nur geringer Mengen systemischer Antibiotika liefern [14]. Testverfahren auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis treponemaler DNS aus klinischen Proben sind vielversprechend, aber noch nicht routinemässig verfügbar. Serologisch werden spezifische und nichtspezifische Tests unterschieden. Von den spezifischen serologischen Testverfahren eignet sich insbesondere der TPHA (Treponema-pallidum-Haemagglutinationstest) aufgrund seiner einfachen Handhabung und günstigen Preises als idealer Screeningtest. Zur Bestätigung ist der FTA-ABS (Fluorescent-T.-pallidum-Antikörper-Absorptionstest) aufgrund der höheren Spezifität geeignet. Nur selten kommt es beispielsweise bei Leberzirrhose, Kollagenosen, Diabetes mellitus oder in der Schwangerschaft zu falsch reaktiven Befunden. Die unspezifischen Tests weisen sogenannte Reagine (Autoantikörper gegen Phospholipide der Mitochondrienmembran) nach; ihr Titer ist ein grobes Mass der Krankheitsaktivität und eignet sich infolgedessen gut für eine Therapiekon-

trolle. Diese Antikörpertiter sollten sich typischerweise innerhalb von 6 bis 12 Monaten um das Vierfache reduzieren, um nach mehreren Jahren die Nachweisgrenze vollständig zu unterschreiten [15]. Spezifische Antitreponemen-Antikörper korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität und bleiben trotz adäquater Therapie meist lebenslang nachweisbar. Im Rahmen einer sekundären Syphilis sind sämtliche Tests positiv, während im dritten Stadium die unspezifischen Tests negativ oder nur schwach positiv sein können.

Therapie

Während bald 50 Jahren erweist sich Penicillin bei ausbleibender Resistenzentwicklung und unverminderter Wirksamkeit als Therapie der Wahl [16]. Zur Therapie der primären, sekundären und frühen Lues latens wird eine einzige intramuskulär zu verabreichende Dosis von Benzathin-Penicillin G (2,4 Mio. Einheiten) empfohlen. Bei Therapieversagen (5 bis 10% der Patienten) werden nach Ausschluss einer Neurosyphilis drei Dosen Benzathin-Penicillin G zu 2,4 Mio. Einheiten in wöchentlichen Abständen empfohlen. Eine späte Lues latens sowie eine tertiäre Syphilis werden in gleicher Weise mit drei Injektionen therapiert [16]. Patienten mit einer bekannten Penicillin-Allergie können mit Doxycyclin, Erythromycin oder Azithromycin behandelt werden. Unabhängig von der Wahl des Antibiotikums kann es insbesondere bei der Therapie der Frühsyphilis zu einer akuten febrilen Reaktion, der sogenannten Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen, die sich mit Muskelschmerz, Schüttelfrost und Kopfschmerzen als grippale Symptomatik manifestieren kann. Eine Prophylaxe kann mit einer einmaligen Dosis von 50 mg Prednison erfolgen. Sexualpartner von Patienten im Stadium I mit Kontakt innerhalb von drei Monaten vor Symptombeginn (im Stadium II sechs Monate und im Stadium der Frühlatenz ein Jahr) sollten untersucht und allenfalls therapiert werden [16].

Zahlreiche Interaktionen sind zwischen Syphilis und HIV bekannt. Wie die übrigen ulzerierenden STD ist auch die Syphilis mit einer erhöhten Transmission und Akquisition von HIV infolge einer günstigen Eintrittspforte vergesellschaftet. Aufgrund dieser Assoziation sowie gemeinsamer Risikofaktoren sollte dem Patienten – wie generell bei STD-Patienten – eine gleichzeitige HIV-Testung empfohlen werden. Obwohl die Mehrzahl der koinfizierten Patienten den typischen Verlauf einer Syphilis aufweisen, sind sowohl atypische Verläufe mit multiplen primären Ulzera, häufigere überlappenden Stadien, häufiger Allgemeinsymptome sowie atypischen Manifestationen der sekundären Syphilis (lichenoid und noduläre Syphilide und Lues maligna) zu verzeichnen [17, 18].

Quintessenz

- Bakteriell bedingte Geschlechtskrankheiten weisen weltweit eine steigende Tendenz auf. In der Schweiz ist eine deutliche Zunahme von Chlamydien-Infektionen, Gonorrhoe und Syphilis zu verzeichnen.
- Neben einer nachlassenden Bereitschaft zu «safer-sex» und einem ungerechtfertigten blinden Vertrauen in die HIV-Therapie ist in grösserem Umfang ungeschützter Oralsex für die Zunahme verantwortlich.
- Infolge des häufig nicht diskriminierenden klinischen Bildes muss bei genitalen Ulzera eine Erregerabklärung vorgenommen werden.
- Während bei der Syphilis Penicillin bei fehlenden Resistenzen immer noch das Mittel der Wahl darstellt, muss die Resistenzlage insbesondere bei Gonokokken beachtet werden.

Ebenfalls besteht eine häufigere und schnellere Entwicklung einer Neurolyse und gelegentlich eine erschwerte serologische Beurteilung [19]. Infolgedessen wird von einigen Autoren bei

gleichzeitiger HIV-Infektion eine aggressivere Therapie mit drei Injektionen Benzathin-Penicillin G empfohlen [16].

Literatur

- 1 Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Stamm WE, et al. Sexually transmitted diseases. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 1999.
- 2 Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect* 1998;74 Suppl 1:S12-6.
- 3 van Duynhoven YT. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes Infect* 1999;1:455-64.
- 4 Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? *BMJ* 2002;324:1324-7.
- 5 Tichonova L, Borisenko K, Ward H, Meheus A, Gromyko A, Renton A. Epidemics of syphilis in the Russian Federation: trends, origins, and priorities for control. *Lancet* 1997;350:210-3.
- 6 Paget WJ, Zbinden R, Ritzler E, Zwahlen M, Lengeler C, et al. National laboratory reports of chlamydia trachomatis seriously underestimate the frequency of genital chlamydial infections among women in Switzerland. *Sex Transm Dis* 2002;29:715-20.
- 7 Paget WJ, Batter V, Zwahlen M, and the Swiss Network of Dermatology Policlinics. The Swiss Network of Dermatology Policlinics HIV prevalence study: Rationale, characteristics and results (1990-1996). *Soz Präventivmed* 1999;44:1-7.
- 8 Brewer TH, Metsch LR, Zenilman JM. Use of a public sexually transmitted disease clinic by known HIV-positive adults: decreased self-reported risk behavior and increased disease incidence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:289-94.
- 9 Fenton KA, Nicoll A, Kinghorn G. Resurgence of syphilis in England: time for more radical and nationally coordinated approaches. *Sex Transm Infect* 2001;77:309-10.
- 10 Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-9.
- 11 Alam F, Argiriadou AS, Hodgson TA, Kumar N, Porter SR. Primary syphilis remains a cause of oral ulceration. *Br Dent J* 2000;189:352-4.
- 12 Hutchinson CM, Hook EW 3rd. Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 1990;74:1389-416.
- 13 Martin DH, Mroczkowski TF. Dermatologic manifestations of sexually transmitted diseases other than HIV. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:533-82.
- 14 Löwhagen GB. Syphilis: test procedures and therapeutic strategies. *Semin Dermatol* 1990;9:152-9.
- 15 Thomas DL, Quinn TC. Serologic testing for sexually transmitted diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:793-824.
- 16 Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1-78.
- 17 Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001;28:448-54.
- 18 Kumar B, Gupta S, Muralidhar S. Mucocutaneous manifestations of secondary syphilis in north Indian patients: a changing scenario? *J Dermatol* 2001;28:137-44.
- 19 Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.