

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Kaufmann

SYPHILIS BEI HIV-INFIZIERTEN UND HIV-NEGATIVEN PATIENTEN

Ergebnisse einer prospektiven klinischen Vergleichsstudie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andrea Himsel
aus Baja (Ungarn)

Frankfurt am Main 2004

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. H. Schöfer

Koreferent: Prof. Dr. med. S. Staszewski

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen zur Syphilis und zur HIV-Infektion	4
2.1 Syphilis	4
2.2 HIV-Infektion und AIDS	6
3 Patienten und Methode	8
4 Ergebnisse	10
4.1 Klinische Patientenmerkmale	10
4.1.1 Altersverteilung	10
4.1.2 Risikogruppenzugehörigkeit	10
4.1.3 HIV-Stadienverteilung	11
4.1.4 Manifestationsformen der Syphilis	14
4.1.5 Syphilisrezidive und andere STD's	15
4.2 Serologie	16
4.2.1 Nichtspezifische Syphilisreaktionen-VDRL-Test	16
4.2.1.1 Bewertung des Therapieerfolges nach serologischen Kriterien	16
4.2.1.2 Falsch negativer VDRL-Test	18
4.2.1.3 VDRL-Titer-Verläufe	20
4.2.1.4 Seroreversion von VDRL-Titern	23
4.2.1.5 Extrem hohe VDRL-Titer (Titer \geq 1:512)	23
4.2.2 Spezifische Syphilisreaktionen- 19s IgM-FTA- Absorptionstest	25
4.2.2.1 Bewertung des Therapieerfolges nach serologischen Kriterien	25
4.2.2.2 Falsch negative 19s IgM-FTA-Absorptionstests	25
4.2.3 Spezifische Syphilisreaktionen- IgG-FTA-Absorptionstest	27
4.2.3.1 Falsch negative IgG-FTA-Abs-Tests	27
4.2.3.2 Seroreversion des IgG-FTA-Abs-Tests	27
4.2.4 Spezifische Syphilisreaktionen- TPHA-Test	27
4.2.4.1 Falsch negative TPHA-Tests	27
4.2.4.2 Seroreversion des TPHA-Tests	28
4.2.4.3 Extrem hohe TPHA-Titer	29

4.2.4.4 Verlauf der TPHA-Titer nach Behandlung der Syphilis	29
4.3 CD4+T-Zellen	31
4.3.1 CD4-Zellzahl in Bezug zur klinischen Manifestation der Syphilis	31
4.3.2 Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion	31
4.3.2.1 CD4+T-Zellprofil der HIV-infizierten Patienten im Verlauf der Studie	31
4.3.2.2 CD4+T-Zellen-Einzelverläufe bei HIV-Infizierten	32
4.4 Neurosyphilis	34
4.4.1 Klinisch neurologische Untersuchung und Lumbalpunktion bei HIV-infizierten Patienten	35
4.4.1.1 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis	35
4.4.1.2 Patienten mit Diagnose: Verdacht auf Neurosyphilis	35
4.4.1.3 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis ausgeschlossen	35
4.4.2 Klinisch neurologische Untersuchung und Lumbalpunktion bei HIV-negativen Patienten	37
4.4.2.1 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis	37
4.4.2.2 Patienten mit Diagnose: Verdacht auf Neurosyphilis	38
4.4.2.3 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis ausgeschlossen	38
5 Diskussion	40
5.1 Risikogruppen und klinische Symptomatik der Syphilis	40
5.1.1 Risikogruppen	40
5.1.2 Syphilis als Marker für eine HIV-Infektion	41
5.1.3 HIV-Stadienverteilung	41
5.1.4 Manifestationsformen der Syphilis	42
5.1.4.1 Primäre Syphilis	42
5.1.4.2 Sekundäre Syphilis	42
5.1.4.3 Latente Syphilis	42
5.1.4.4 Neurosyphilis	44
5.1.4.5 Syphilis maligna	44
5.1.5 Einfluss der HIV-Infektion auf den Verlauf der Syphilis	45
5.1.6 Syphilisrezidive und andere STD's	46

5.2 Serologie	46
5.2.1 VDRL-Test	46
5.2.1.1 Therapieerfolg nach VDRL-Test-Kriterien	47
5.2.1.2 Falsch negativer VDRL-Test	50
5.2.1.3 VDRL-Titerverlauf	52
5.2.1.4 VDRL-Seroreversion	52
5.2.1.5 Extrem hohe VDRL-Titer	53
5.2.2 IgM und 19s IgM-FTA-ABS-Test	53
5.2.2.1 Therapieerfolg nach 19s IgM-Test-Kriterien	54
5.2.2.2 Falsch negative 19s IgM-FTA-ABS-Tests	54
5.2.3 IgG-FTA-ABS-Tests	56
5.2.3.1 Falsch negativer IgG-FTA-ABS-Test	56
5.2.3.2 Seroreversion des FTA-ABS-Test	56
5.2.4 TPHA-Test	57
5.2.4.1 Falsch negative TPHA-Tests	57
5.2.4.2 Seroreversion der TPHA-Titer	58
5.2.4.3 Extrem hohe TPHA-Titer	59
5.2.4.4 TPHA-Titerverlauf	59
5.3 CD4+T-Zellen	59
5.3.1 CD4+T-Zellzahl in Bezug zur klinischen Manifestation der Syphilis	59
5.3.2 Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion	60
5.4 Neurologische Untersuchung inklusive Liquorpunktion	61
6 Zusammenfassung	66
7 Englische Zusammenfassung	68
8 Literaturverzeichnis	70
9 Abkürzungsindex	83
10 Anhang	84

1. EINLEITUNG

In Westeuropa wurde seit Mitte der neunziger Jahre aus mehreren Ländern über eine Zunahme der Syphilis bzw. über regionale Ausbrüche in zahlreichen Städten berichtet. Betroffen waren insbesondere homosexuelle Männer und darunter viele HIV-Infizierte. (4, 13, 20)

Auch in Deutschland wurden seit Anfang der neunziger Jahre regionale Ausbrüche und seit Ende der neunziger Jahre eine deutliche Zunahme der Syphilis registriert. Davor war die Inzidenz der Syphilis seit etwa 25 Jahren rückläufig, besonders deutlich Ende der achtziger Jahre, vermutlich in Folge der HIV/AIDS-Präventionskampagnen. Das erneute Aufflammen von Syphilis und auch anderen sexuell übertragbaren Infektionen versucht man vor allem mit dem wieder zunehmenden sexuellen Risikoverhalten auf Grund der besseren Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion durch die antiretrovirale Therapie zu begründen. (4, 14, 75)

In der Bundesrepublik wird die Zunahme der Syphilis zum Teil auch auf das veränderte Meldeverfahren durch das neue Infektionsschutzgesetz seit 1.1.2001 zurückgeführt, woraus eine bessere Erfassung der Erkrankungsfälle resultiert.(21) Für eine echte Zunahme der Erkrankungsfälle spricht der weitere Anstieg der Meldungen auch nach dem ersten Jahr der Gültigkeit des IfSG.

Seit 1997 erlebt die Syphilis in Deutschland eine Renaissance: die Inzidenz ist von 1,4/100 000 in 1997 auf 2,8/100 000 Einwohner in 2002 auf das Doppelte angestiegen. 2002 wurden sogar mehr Syphilisfälle gemeldet als frische HIV-Infektionen. (73, 76)

In bestimmten "Risikopopulationen" ist das Vorkommen der Syphilis häufiger als in der Normalbevölkerung. So besteht eine enge epidemiologische Beziehung zwischen HIV-Infektion und Syphilis. Nach Angaben von drei großen deutschen Behandlungszentren für HIV-Infizierte wurde in Deutschland bei 26 - 58 % aller HIV-Infizierten eine positive Syphilisserologie gefunden. (3, 42, 78)

Zwischen Syphilis und AIDS bestehen eine Reihe von Parallelen. Ab dem 15. Jahrhundert plagte die Syphilis die westliche Zivilisationen. „This "natal hour of syphilis" birthed a terrifying and apparently new disease, that changed countless lives, kingdoms, and empires" (52), sie verebte und flammte immer wieder auf.

Das in den 1980-Jahren entdeckte HIV und dadurch verursachtes AIDS sorgt bis heute für eine weltweite Pandemie. (1, 2)

Wichtige Faktoren für das gemeinsame Vorkommen dieser Infektionen sind unter anderem der gleiche Übertragungsweg, hauptsächlich durch sexuelle Kontakte. Auch die hauptbetroffenen Patientengruppen beider Erkrankungen sind zumindest in den westlichen Industrieländern gleich, nämlich homo- und bisexuelle Männer und zunehmend auch intravenös Drogenabhängige. (3, 51) Die Funktion der zellulären Immunität spielt eine bedeutsame Rolle bei der Manifestation beider systemischer Erkrankungen. (3, 25, 44, 62)

Durch die hohe Koinzidenz (42, 50) beider Erkrankungen leuchtet ein, dass Syphilis und die HIV-Infektion miteinander in Interaktion stehen. (17, 18, 26, 45) Obwohl die Syphilis nicht zu den "AIDS-definierenden Erkrankungen" zählt, gilt sie nach heutiger Auffassung als Markererkrankung für eine HIV-Infektion. (36) Bemerkenswert ist, dass nach AIDS die Syphilis noch immer zu den am häufigsten tödlich verlaufenden sexuell übertragbaren Erkrankungen gehört. (63) Serologische Reaktionen besitzen in der Syphilisdiagnostik und zur Therapiekontrolle eine große Bedeutung. (6) Ebenso wie veränderte Manifestationsformen, ungewöhnliche klinische Verläufe oder gehäuft Therapieversager bei Syphilis bei einer Koinfektion mit HIV beschrieben werden (33, 43, 46, 47), werden auch Abweichungen der serologischen Reaktionen bei HIV-infizierten Patienten berichtet. (26, 42, 46) Unterschiedlich wird die Validität der bei nicht HIV-Infizierten gut etablierten serologischen Reaktionen bei einer gleichzeitig bestehenden HIV-Infektion in der Literatur diskutiert.

Das Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung folgender Fragen:

- Welchen Einfluss nimmt die HIV-Infektion auf den serologischen Verlauf der Syphilis unter Therapie?
- Sind die serologischen Standardmethoden (VDRL, TPHA und IgM-Nachweise) zur Diagnose der Syphilis auch bei HIV-Infizierten zuverlässig?

- Wie verlaufen die üblicherweise zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogenen, titrierbaren, nicht treponemalen Reaktionen bei Immundefizienz?
- Beeinflusst eine Syphiliserkrankung den Verlauf der HIV-Infektion (Einfluss auf CD4-Zellprofil des Patienten)?
- Gehört die neurologische Untersuchung inkl. Lumbalpunktion obligat zur Syphilisdiagnostik bei HIV-Infizierten? (Es ist unbestritten, dass eine Hauptgefahr für HIV-infizierte Syphilispatienten eine trotz Therapie auftretende Neurosyphilis sein kann und dass diese nur schwer von anderen neurologischen Komplikationen der HIV-Infektion unterscheidbar ist).

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN ZUR SYPHILIS UND ZUR HIV-INFEKTION

2.1 Syphilis

Die durch die Spirochäte *Treponema pallidum* verursachte Syphilis ist eine systemische Erkrankung. Die Übertragung erfolgt primär durch sexuellen Kontakt, selten diaplazentar oder sehr selten durch Inokulation mit infektiösem Material. Für die Übertragung der Syphilis genügen wenige Treponemen.(6)

Es wird zwischen einer erworbenen (Syphilis *aquisita*) und einer angeborenen Form (Syphilis *congenita*) unterschieden. Die Erkrankung verläuft stadienhaft. Patienten mit Syphilis können Symptome einer primären Infektion (Ulkus oder „Schanker“ an der Inokulationsstelle), einer sekundären Infektion (wie Exanthem, mucocutane Läsionen, Lymphadenopathie), oder einer tertiären Infektion (wie cardiale, ophtalmologische, auditorische Abnormitäten und Gummen) zeigen. Von einer latenten Syphilis, die sich klinisch nicht manifestiert, spricht man bei einer bestehenden Seropositivität mit Hinweisen auf Aktivität der Erkrankung. Eine Neurosyphilis kann sowohl asymptomatisch als auch mit meningitischen oder meningovaskulären Symptomen verlaufen. Eine parenchymatöse Erkrankung des Nervensystems wie *Tabes dorsalis* oder die progressive Paralyse ist heute selten geworden. (58)

Weil *Treponema pallidum* nicht auf künstlichen Nährböden angezüchtet oder mit einfachen Techniken angefärbt werden kann, wurden andere Labormethoden zum diagnostischen Nachweis einer Syphilis entwickelt. Dazu gehört zum einen der direkte Nachweis des Erregers mittels Dunkelfeldmikroskopie aus erregerreichen Läsionen. Zum anderen gibt es die nichttreponemalen und treponemalen serologischen Tests und den direkten Antigennachweis.(57)

In Deutschland wird zur serologischen Bestätigung einer Syphilis folgende Stufendiagnostik empfohlen: als Suchtest wird ein spezifischer Test, z.B. TPHA oder TPPA, kombiniert mit einem unspezifischen Test wie dem VDRL-Test

eingesetzt. Bei Reaktivität eines Suchtests wird ein Bestätigungstest durchgeführt, z. B. der FTA-ABS-Test. Bei speziellen Fällen kann der Einsatz von weiteren, nicht zum Standard gehörenden Tests wie z.B. ein TP-Immunoblot oder eine PCR sinnvoll sein. Bei einer bestätigten Infektion gibt die Serologie auch Auskunft über die Behandlungsbedürftigkeit. Im Anschluss an eine Therapie werden serologische Verlaufskontrolluntersuchungen durchgeführt. (59)

Der direkte und indirekte Nachweis von *Treponema pallidum* ist nach § 7 IfSG nicht namentlich vom jeweiligen Labor an das Robert Koch Institut (RKI) zu melden. Der behandelnde Arzt muss zusätzlich auf einer Durchschrift des gleichen Formulars anonymisierte Daten an das RKI melden. (74)

Mittel der Wahl für die Therapie einer Syphilis ist die parenterale Gabe von Penicillin. Für geeignete Therapieregime werden regelmässig aktualisierte Empfehlungen von verschiedenen Organisationen ausgearbeitet, in der Bundesrepublik von der DSTDG in den USA unter anderem von der CDC. (60, 73)

2.2 HIV-Infektion und AIDS

Die Erreger des erworbenen Immundefizienzsyndroms sind die humanen Retroviren HIV-1 und HIV-2. HIV-1 wird hauptsächlich durch Sexualkontakte übertragen, dabei ist dieser Übertragungsmodus relativ ineffizient.

Das weniger pathogene HIV-2 kommt endemisch in Westafrika vor und wird ebenfalls überwiegend sexuell übertragen.

Bei Vorhandensein von anderen Geschlechtskrankungen, vor allem bei ulzerös-entzündlichen Läsionen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Übertragung.

Andere Transmissionswege über infiziertes Blut und Blutprodukte sowie die vertikale Transmission erwiesen sich viel effizienter für eine HIV-1-Übertragung, konnten aber durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen in den westlichen Industrienationen weitgehend eliminiert werden. (53)

Die Diagnostik einer HIV-Infektion wird meist durch einen Antikörper-Test gegen HIV-1/2 eingeleitet. Dafür sollte ein sensitiver Screening-Test wie z.B. ein EIA-Test (Enzym Immunoassay) verwendet werden. Bei Reaktivität folgt ein Bestätigungstest anhand eines Western blots oder IFA (immunofluorescence assay). Beim positiven Ausfall eines Bestätigungstests in einer zweiten Blutprobe des Patienten ist eine HIV-Infektion mit Infektiosität anzunehmen. (60)

Bei Nichtreaktivität des Screeningtests und kürzlichem Viruskontakt wird, um eine spätere Serokonversion zu erfassen, die Serologie sechs bzw. zwölf Wochen und sechs Monate nach vermutlichem Viruskontakt wiederholt. Um eine primäre Infektion bereits vor dem Auftreten erster HIV-1 Antikörper nachzuweisen, wird die Durchführung eines HIV-1-p24-Antigen-Tests oder die Detektion von HIV-RNA im Plasma oder Serum empfohlen. (53)

In Deutschland bedarf die HIV-Testung der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten. Bei direktem oder indirektem Nachweis von HIV besteht nach dem Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht, die nichtnamentlich an das RKI erfolgt. (73)

Die Zielzellen der HI-Viren sind CD4-Oberflächenantigen tragende Zellen wie die T4-Helfer-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und die Langerhans` Zellen der Epidermis. Durch die Virusreplikation kommt es zur Zerstörung der CD4+T-Zellen mit konsekutiver Immundefizienz und zu opportunistischen Infektionen und Tumorkomplikationen bzw. ZNS-Manifestationen der HIV-AIDS-Erkrankung, letztlich mit progredientem Krankheitsverlauf bis hin zum Tod.

Als hilfreicher Marker der immunologischen Dysfunktion und des Risikos, an opportunistischen Infektionen zu erkranken, verfolgt man die CD4+-T-Zellzahl. Als Prädiktor der klinischen und immunologischen Progression wird die HIV-1-RNA-Plasmakonzentration (Viruslast) herangezogen.

Bei zurückgehender zellulärer Immunität können auch latente Infektionen, die bereits früher erworben wurden, reaktiviert werden. Deshalb ist es wichtig, reaktivierbare pathogene Erreger aufzuspüren. Dabei sollte man besonders an die mit HIV-1 über den gleichen Übertragungsweg erwerbbaeren Erreger denken, wie z.B. Treponema pallidum oder Hepatitis-B-Virus. (53)

Die Behandlung eines HIV-Infizierten sollte durch Ärzte mit speziellen Fachkenntnissen in der HIV-Medizin vorgenommen werden. Neben psychosozialer Beratung erfolgt eine stadiengerechte Behandlung mit einer Kombination von antiretroviralen Chemotherapeutika, bei Bedarf ergänzt durch eine Prophylaxe gegen opportunistische Erreger und durch Schutzimpfungen. (53)

3. PATIENTEN UND METHODE

In einer multizentrischen prospektiven Studie wurden HIV-Patienten, die mit Syphiliserregern infiziert waren, untersucht, und mit einer Kontrollgruppe nicht HIV-infizierter Syphilispatienten unter gleicher Diagnostik und Therapie verglichen.

Von 1994 bis einschließlich 1998 wurden Patienten in vier dermatologischen Zentren Deutschlands in die Studie aufgenommen, die eine serologisch oder durch Erregernachweis gesicherte Syphilis hatten.

Die Therapie der Syphilis erfolgte nach den Empfehlungen der Deutschen STD-Gesellschaft nach folgendem Schema:

- Syphilis I-III: Clemizol-Penicillin G. i.m. (14-21 Tage)
- Neurosyphilis: Penicillin G. i.v. (21 Tage)
- Penicillinallergie: Doxycyclin i.v. (14-21 Tage)

Das Studienprotokoll wurde von der dermatologischen Arbeitsgruppe "Syphilis" der IDKF¹ entworfen und jeder Patient durch einen Erhebungsbogen erfasst, der später zur Auswertung diente.

Die klinischen und serologischen Untersuchungen wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

- T0: vor Therapiebeginn
- T3: drei Monate-
- T6: sechs Monate-
- T12: zwölf Monate nach Therapiebeginn.

¹IDKF= "Intensivierung der Klinischen Forschung" (Arbeitsgemeinschaft des Bundesgesundheitsministeriums)

Die serologischen Untersuchungen wurden in einem Referenzlabor durchgeführt. Zu jedem oben genannten Zeitpunkt wurden obligatorisch TPHA- und VDRL-Tests, möglichst auch ein IgM-Nachweis (19S-IgM-FTA-Abs-Test oder SPHA-Test) durchgeführt. Zusätzlich erfolgten in vielen Fällen FTA-Abs und IgM-FTA-Abs-Tests.

Als serologischer Therapieerfolg wurde der Rückgang der titrierbaren nicht-spezifischen Syphilisreaktionen (in unserer Studie VDRL-Test) um mindestens zwei Titerstufen innerhalb von 3-6 Monaten gewertet. Als weiteres serologisches Bewertungskriterium des Therapieerfolges wurde das Verschwinden des spezifischen IgM nach 12-24 Monaten definiert.

Bei geeigneten Läsionen (Primäraffekt, Condylomata lata) erfolgte auch eine dunkelfeldmikroskopische Untersuchung oder eine Probebiopsie für eine histopathologische Untersuchung. Weiterhin wurde eine klinisch neurologische Untersuchung und gegebenenfalls eine Liquordiagnostik durchgeführt.

Bei HIV-Patienten wurden zusätzlich die CD4- und CD8-Zellen, die CD4/CD8-Ratio und in Einzelfällen das p24-Antigen bestimmt.

Wegen des kleinen Patientenkollektivs wurden die Ergebnisse teilweise deskriptiv ausgewertet. Für bestimmte Merkmale wurden signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen mittels des Chi-Quadrat – und des Fisher's Exact-Tests ermittelt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

4. ERGEBNISSE

In der Zeit von Juni 1994 bis Februar 1998 wurden insgesamt 121 Syphilispatienten erfasst. Da viele Patienten zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nicht erschienen, standen letztlich nur 57 vollständige, verwertbare Datensätze zur Verfügung.

Diese Patienten teilten sich auf wie folgt:

Gruppe 1: 29 HIV- positive Patienten;
- 26 männlich
- 3 weiblich

Gruppe 2: 28 HIV-negative Patienten;
- 24 männlich
- 4 weiblich

4.1 Klinische Patientenmerkmale

4.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter (Median) betrug in der HIV-positiven Gruppe 33 (21-60) Jahre und in der HIV-negativen Kontrollgruppe 32 (20-75) Jahre. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht relevant bezüglich des Erkrankungsalters.

4.1.2 Risikogruppenzugehörigkeit

Bezüglich der Risikogruppen waren 72,5 % der HIV- positiven Patienten homo- bzw. bisexuell, darunter 3,5 % zusätzlich drogenabhängig, 14 % der Patienten heterosexuell, 3,5 % aus dem Endemiegebiet und 10 % der Patienten machten keine Angaben bezüglich einer Risikogruppenzugehörigkeit. In der HIV-

negativen Gruppe waren je 25 % der Patienten homo- bzw. heterosexuell, 4 % aus Endemiegebieten und in 46 % der Fälle machten die Patienten keine verlässlichen Angaben bezüglich einer Risikogruppenzugehörigkeit. *Abb.1*

4.1.3 HIV-Stadienverteilung

Die Stadieneinteilung der HIV Patienten nach CDC (7) ist in *Abb.2* dargestellt.

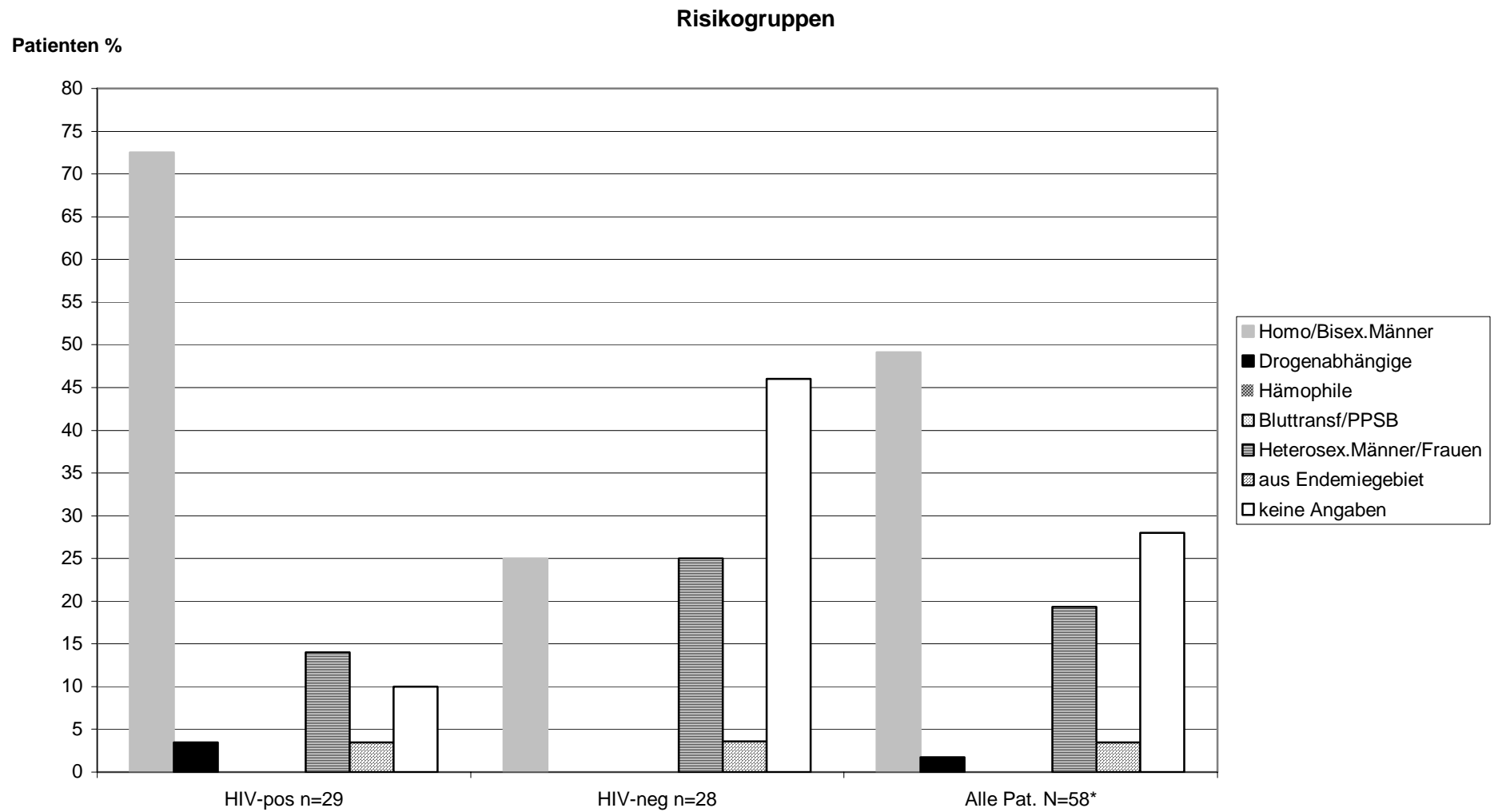


Abbildung 1: Verteilung der Risikogruppen für Syphilis (* Ein HIV-positiver Patient gehörte zwei Risikogruppen gleichzeitig an.)

HIV-Stadien nach CDC 1993

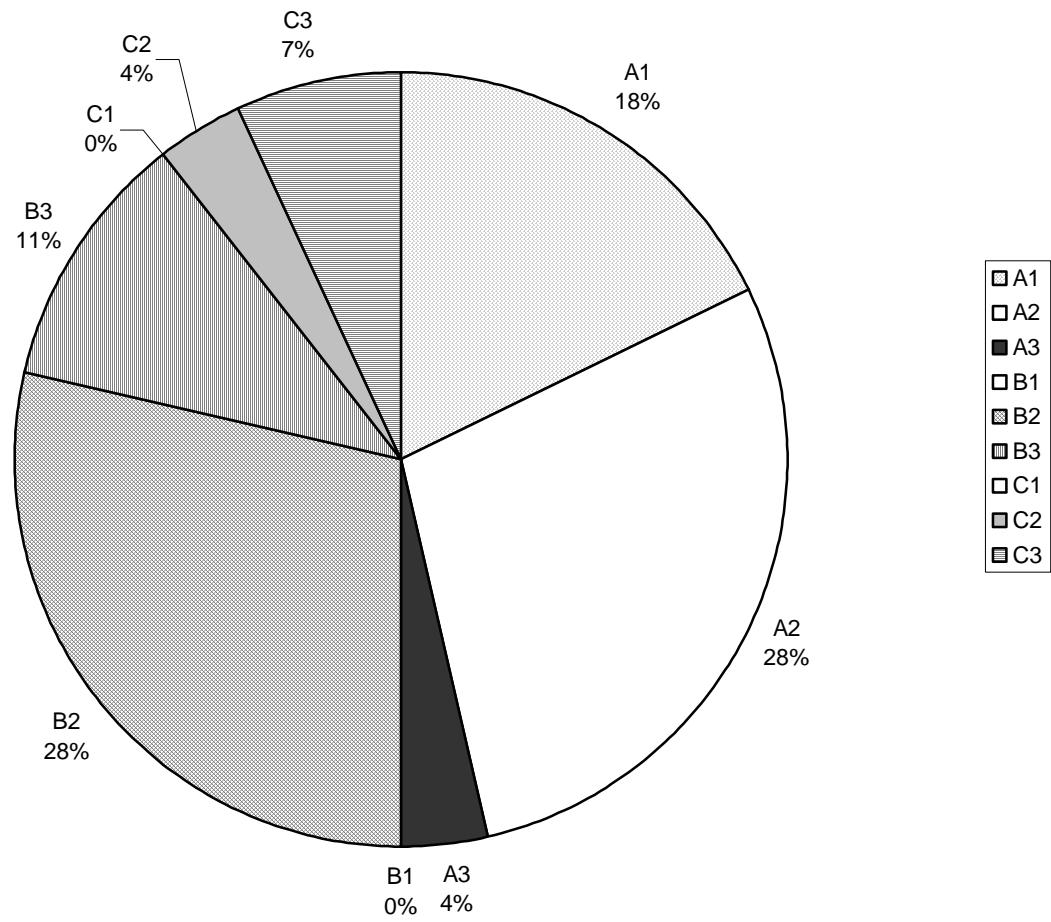


Abbildung 2: CDC-Stadienverteilung der HIV-infizierten Syphilispatienten

4.1.4 Manifestationsformen der Syphilis

In der HIV-positiven Gruppe 1 hatten sechs Patienten (20,69 %) eine primäre und sieben (24,1 %) eine sekundäre Syphilis mit Syphiliden, zwei Patienten (6,9%) hatten eine sekundäre Syphilis mit Ulzerationen und Allgemeinsymptomen (Syphilis maligna), zwölf (41,38 %) eine latente Syphilis und zwei (6,9 %) eine Neurosyphilis.

In Gruppe 2 (HIV-negativ) gab es acht Patienten (28,57%) mit primärer, elf (39,29 %) mit sekundärer, sechs (21,43 %) mit latenter Syphilis und drei Patienten (10,7%) mit Neurosyphilis. *Abb.3*

Der Anteil der Syphilis latens bei HIV-positiven Patienten war nicht signifikant höher als bei HIV-negativen Patienten .

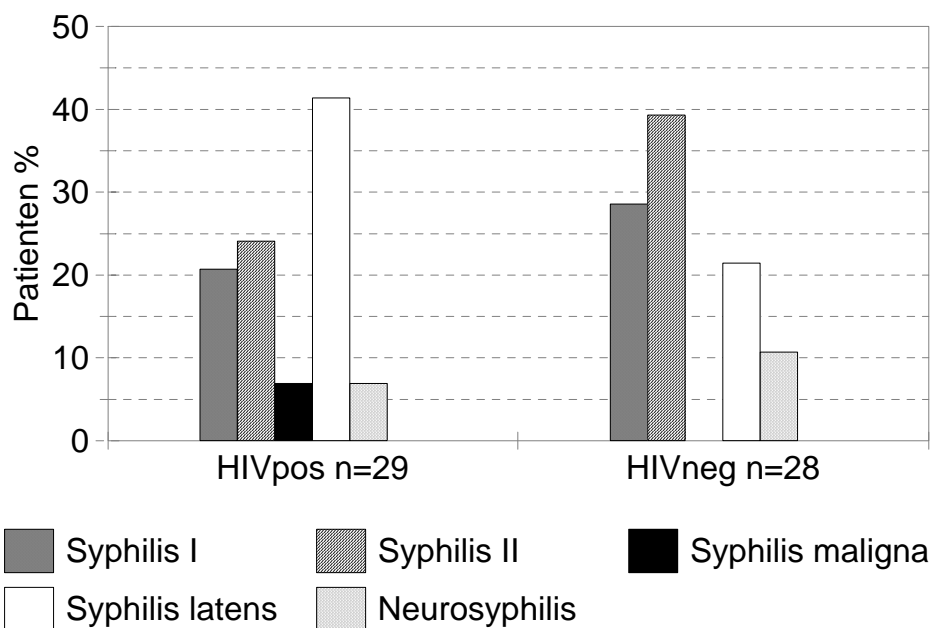


Abbildung 3: Vergleich der Manifestationsformen der Syphilis zwischen HIV-Infizierten und HIV-negativen Patienten

Syphilis maligna

Beide Patienten mit Syphilis maligna waren HIV-infiziert. Bei einem Patienten wurde die Diagnose der HIV-Infektion erst durch die vorhandene Syphilis maligna gestellt. Beide Patienten hatten eine seropositive Syphilis. Bei keinem der zwei Patienten wurde während der Therapie eine Jarisch-Herxheimer Reaktion¹ dokumentiert. Die serologischen Merkmale der Patienten sind in *Tabelle 1* dargestellt.

	VDRL negativ	19sIgM negativ	TPHA T0	CD4+ T0	CD4+ T12	Ratio T0	Ratio T12
Pat. 1	T3	T6	1:40960	494/ µl	624/ µl	0,46	0,2
Pat. 48	T3	T6	1:5120	230/ µl	390/ µl	0,1	0,3

Tabelle 1: Syphilis maligna: Serologische und immunologische Daten (Pat.1, Pat.48)

4.1.5 Syphilisrezidive und andere STD's

Unter den HIV-positiven Patienten fanden wir signifikant mehr Patienten mit einer früheren STD als unter den HIV-negativen Patienten (34,5 % versus 10,7 %; $p < 0,05$).

Unter den zehn HIV-Infizierten hatten fünf Patienten eine frühere Syphilisinfektion, vier Patienten Condylomata acuminata, ein Patient Hepatitis A und B, ein Patient Hepatitis C, ein Patient Gonorrhö und ein Patient eine nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU). Ein HIV-Patient hatte schon zwei, ein weiterer Patient sogar drei STD's außer der aktuellen Syphilis.

Die drei Patienten der HIV-negativen Gruppe hatten je 1x Syphilis, Gonorrhö und eine Ureaplasma-Urethritis in der Anamnese.

¹ Durch die treponemoziden Wirkung des Penicillins kommt es zum Erregerzerfall und dadurch bedingter Allgemeintoxizität mit Fieber und Exazerbation syphilitischer Symptome.(6)

4.2 Serologie

4.2.1 Nichtspezifische Syphilisreaktionen

-VDRL im Serum

4.2.1.1 Bewertung des Therapieerfolges nach serologischen Kriterien

Der zweifache Titerabfall des VDRL in der HIV-negativen Kontrollgruppe erfolgte in 74 % der Fälle bereits innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn. Zum gleichen Zeitpunkt hatten in der HIV-positiven Gruppe 54,5 % der Fälle einen zweifachen Titerabfall. (n.s.)

Nach 6 Monaten hatten insgesamt 85 % der nicht-HIV-Patienten und 91 % der HIV-Infizierten einen zweifachen Titerabfall und damit den serologischen Therapieerfolg.

Nach 12 Monaten hatten 100 % der HIV-negativen Patienten und 96 % der HIV-positiven Patienten den zweifachen Titerabfall erreicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der VDRL-Titer-Abfall in beiden Gruppen gleich verläuft, und der Anteil der Patienten mit Therapieerfolg ebenfalls annähernd gleich ist. *Abb.4*

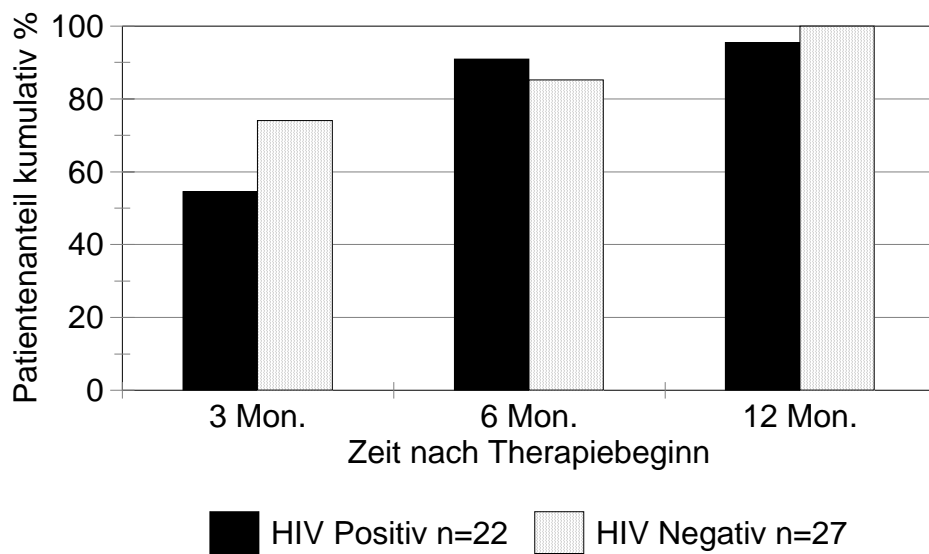


Abbildung 4: Relative Häufigkeit der Patienten mit mindestens zweifachem VDRL-Titerabfall nach Therapiebeginn (kumulativ).

Vier Patienten (14,8 %) der HIV-negativen Gruppe hatten den mindestens zweifachen Titerabfall erst zum Zeitpunkt T12 und somit wären sie nach VDRL-Kriterien als nicht erfolgreich therapiert zu bezeichnen. Je zwei dieser Patienten hatten eine Syphilis latens und eine Syphilis II. Die 19s-IgM-Antikörper im Serum waren jedoch bei allen vier Patienten drei Monate nach Therapiebeginn verschwunden.

In der HIV-positiven Gruppe gab es einen Patienten (Pat.38), dessen VDRL-Titer zum Zeitpunkt T3 nur eine Titerstufe fiel, zum Zeitpunkt T6 auf den anfänglichen Titer stieg und erst nach 24 Monaten nichtreaktiv ausfiel. Definitionsgemäß zählt dieser Patient nach VDRL-Test Kriterien als serologischer Therapieversager. Dieser Patient hatte eine Neurosyphilis und einen initial extrem hohen TPHA-Titer, der während der 12 Monate Follow up vier Stufen fiel. Der 19S-IgM-Titer im Serum des Patienten verschwand in der Zeit zwischen 6 und 18 Monaten nach

Therapiebeginn. Insgesamt muss daher auch bei diesem Patienten von einem Therapieerfolg ausgegangen werden.

Bei der Bewertung des Therapieerfolges nach VDRL-Kriterien wurden die Patienten mit falsch negativem VDRL-Test herausgenommen. Bei ihnen wurde der Therapieerfolg nach anderen Kriterien bewertet (Rückgang des spezifischen IgM). Auch diese Patienten wurden bis auf einen Patienten mit Neurosyphilis erfolgreich therapiert. Der Patient mit Neurosyphilis, der zum Zeitpunkt T6 noch einen reaktiven 19S IgM-Test hatte, war vor dem letzten Follow up-Termin an Folgen der AIDS-Erkrankung verstorben. Streng genommen können wir somit keine Aussage über einen serologischen Therapieerfolg bei diesem Patienten machen.

4.2.1.2 Falsch negativer VDRL-Test

Ein falsch negativer² VDRL-Test kam signifikant häufiger in der Gruppe der HIV-infizierter Patienten vor (7 versus 1 Patient; 24 % versus 3,6% $p < 0,05$).

Abb.5

³Als falsch negativ wurden solche Testergebnisse definiert, die während der ganzen Untersuchungszeit negativ blieben, obwohl die Diagnose der Syphilis mit anderen Methoden gesichert war.

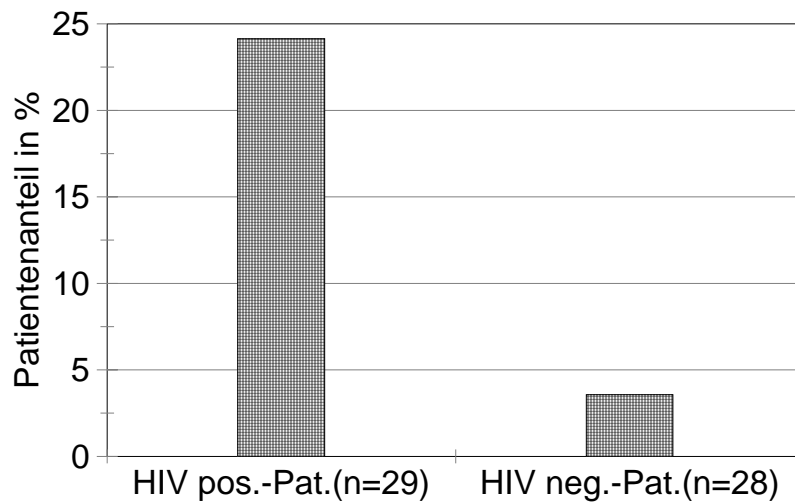


Abbildung 5: Vergleich des Patientenanteils mit falsch negativem VDRL-Titer in beiden Gruppen

Im einzelnen verteilen sich die Patienten mit falsch negativem VDRL-Test wie folgt:

in Gruppe 1 hatten vier Patienten eine Syphilis latens, einer Neurosyphilis, einer Syphilis II, und einer Syphilis I.

In Gruppe 2 hatte der einzige HIV-negative Patient mit falsch negativem VDRL-Test einen Primärkomplex, er war 12 Jahre zuvor wegen einer Sekundärsyphilis lege artis therapiert worden.

Details der HIV-positiven Patienten mit falsch negativem VDRL-Test sind in *Tabelle 2* aufgelistet.

	TPHA	19sIgM	FTA-Abs	Syphilis	CDC	Weitere Unters.
Patient 9	nicht reaktiv	reaktiv	reaktiv	latens	B3	Dunkelfeld negativ
Patient 13	reaktiv	reaktiv	reaktiv	Neuro-	C3	Dunkelfeld negativ
Patient 14	reaktiv	reaktiv	reaktiv	latens	A2	Dunkelfeld negativ
Patient 51	nicht reaktiv	reaktiv	reaktiv	latens	B2	
Patient 60	nicht reaktiv	reaktiv	reaktiv	latens	A2	
Patient 62	nicht reaktiv	reaktiv	reaktiv	S II	A1	Dunkelfeld positiv
Patient 106	schwach- nicht reaktiv	reaktiv	nicht reaktiv	S II	A3	PCR positiv, Dunkelfeld pos.

Tabelle 2: Serologische Daten und HIV-Stadien HIV-positiver Patienten mit falsch negativem VDRL-Test.

4.2.1.3 VDRL-Titer -Verläufe

Die VDRL-Titer verliefen im Zuge der Therapie in beiden Gruppen ähnlich. Nach anfänglich relativ hohen Werten reagierte der VDRL-Test auf Therapie mit Rückgang der Titer. Die Darstellung der VDRL-Titerverläufe für die einzelnen Patienten erfolgt in *Abb. 6 und 7*.

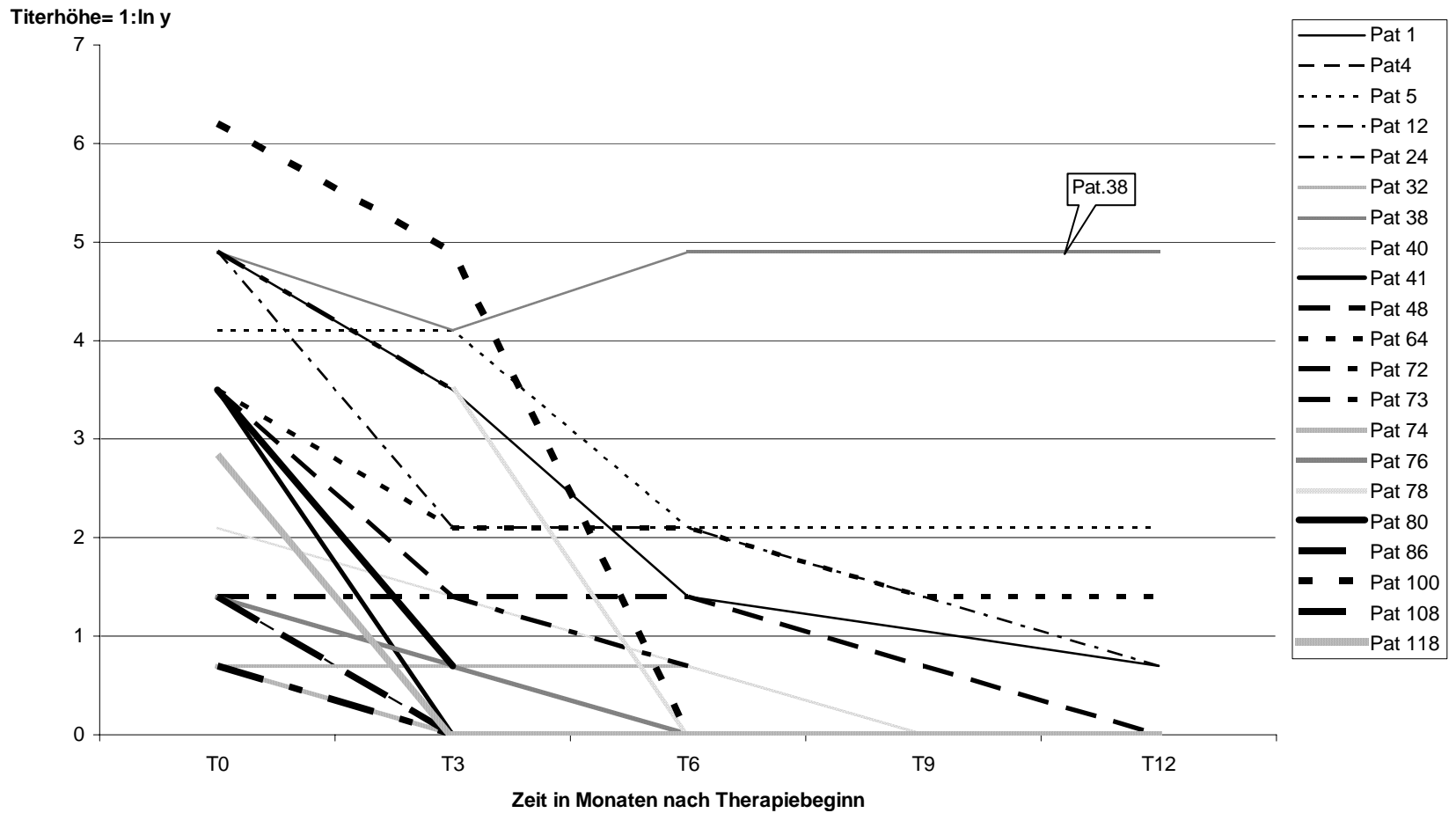


Abbildung 6: VDRL-Titer-Einzelverläufe bei HIV-positiven Patienten. Logarithmische Darstellung.



Abbildung 7: VDRL-Titer-Einzelverläufe bei HIV-negativen Patienten. Logarithmische Darstellung.

Wegen der besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden die VDRL-Titer semiquantitativ anhand eines Scores in einem gemeinsamen Diagramm dargestellt. *Abb.8*

Die Patienten mit falsch negativem VDRL-Test wurden bei der Darstellung herausgenommen, weil diese das Ergebnis in Richtung niedrigerer Werte verzerren würden.

4.2.1.4 Seroreversion von VDRL-Titern

Unter Seroreversion versteht man das Fehlen von Antikörpern und Antigen im Blut nach ursprünglichem Nachweis. (79)

Es wurde die Seroreversion des VDRL-Tests verglichen. Mit 91,7 % wurde unter den HIV-negativen Patienten signifikant häufiger eine VDRL-Seroreversion beobachtet, als bei HIV-positiven Patienten (hier 63 % $p < 0,05$).

4.2.1.5 Extrem hohe VDRL-Titer (Titer $\geq 1:512$)

Ein HIV-positiver Patient (CDC: B2) hatte einen VDRL-Titer von 1:512 vor Therapiebeginn. Dieser Patient hatte einen Primärkomplex und sein TPHA-Titer war auch extrem hoch.

In der HIV-negativen Kontrollgruppe kamen so hohe Titer nicht vor.

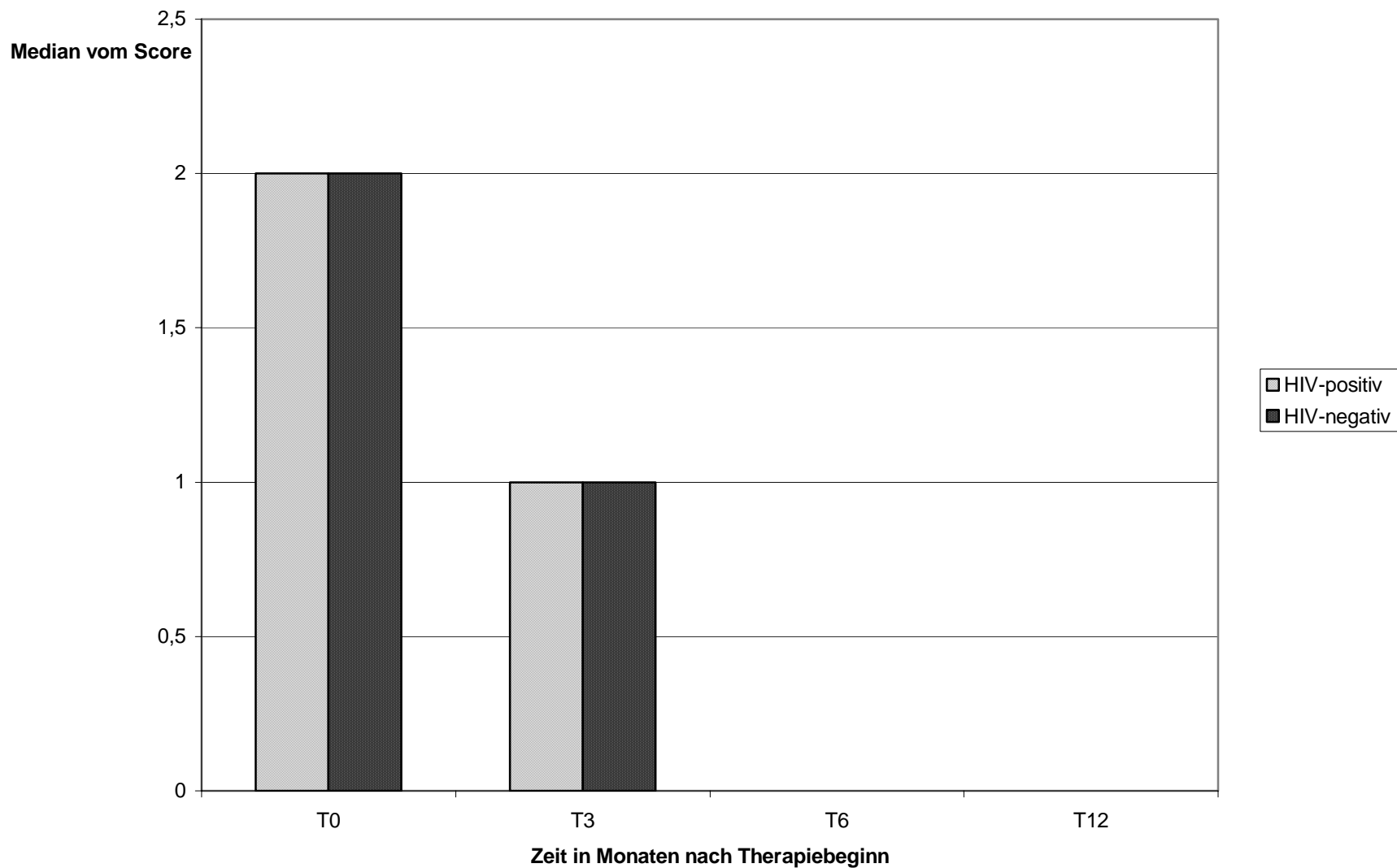


Abbildung 8: Vergleich des VDRL-Titerverlaufs zwischen HIV-Infizierten und HIV-negativen Patienten
Titer Score 0:negativ; 1:≤1:8; 2:≥1:16

4.2.2 Spezifische Syphilisreaktionen -19s IgM-FTA-Absorptionstest

4.2.2.1 Bewertung des Therapieerfolges nach serologischen Kriterien

Bei 50 % der HIV-positiven Patienten, die mindestens einen reaktiven 19s IgM-Test hatten (n=18), waren die 19s IgM-Antikörper drei Monate nach Therapiebeginn verschwunden.

Zu diesem Zeitpunkt hatten erst 37 % der HIV- negativen Patienten (n=27) die Seroreversion erreicht (n.s.). Sechs Monate nach Therapiebeginn war das 19s IgM im Serum bei weiteren 27,8 % der HIV-Patienten und bei weiteren 29,6 % der Kontrollgruppe verschwunden. *Abb.9*

Zwölf Monate nach Therapiebeginn hatten alle Patienten beider Gruppen den serologischen Therapieerfolg.

4.2.2.2 Falsch negative 19s IgM-FTA-Absorptionstests

In der HIV-positiven Gruppe gab es signifikant mehr Patienten mit einem falsch negativen 19s IgM-Test ($p < 0,05$). Es waren sechs Patienten (20,7%) in der HIV-positiven Gruppe mit einem falsch negativen Test. Im Gegensatz dazu hatten alle 27 Patienten der Kontrollgruppe mindestens einen reaktiven Test (ein Patient wurde auf 19s IgM-Antikörper nicht untersucht).

Unter diesen sechs HIV-Patienten, die in der gesamten Beobachtungszeit keinen einzigen reaktiven 19s IgM Test hatten, hatten bis auf einen Patient mit Syphilis I alle eine Syphilis latens. Alle sechs Patienten hatten reaktive TPHA-, IgG-FTA-Abs- und VDRL-Tests.

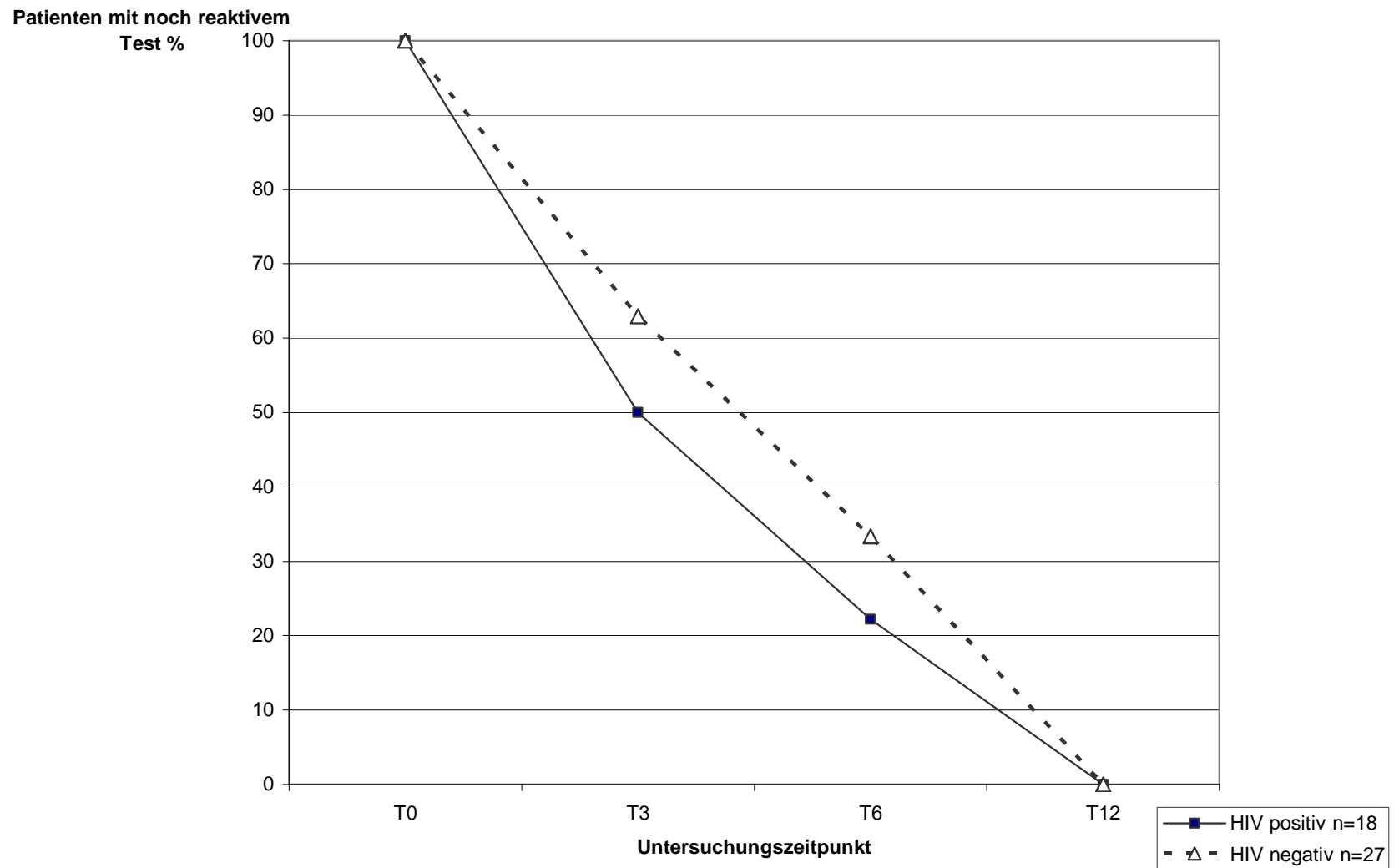


Abbildung 9: Verschwinden des 19s IgM-Antikörper im Serum nach Therapie, dargestellt als relative Häufigkeit der Patienten mit noch reaktivem Test

4.2.3 Spezifische Syphilisreaktionen

-IgG FTA-Abs

4.2.3.1 Falsch negative IgG FTA-Abs-Test

Unter den 28 HIV-positiven Patienten mit auswertbaren IgG FTA-Abs-Tests fanden wir einen falsch negativen Test. Der Patient hatte eine Syphilis I und war dem HIV-Stadium A3 zugeordnet. Der VDRL-Test war falsch negativ, der TPHA-Test vor Therapiebeginn grenzwertig, später negativ, die IgM-Tests waren vor Therapiebeginn schwach reaktiv, später negativ. Die klinische Verdachtsdiagnose wurde durch einen positiven Dunkelfeld-Test und eine positive Treponemen- PCR bestätigt.

In der HIV-negativen Gruppe (n= 26) gab es gar keinen falsch negativen Test.

4.2.3.2 Seroreversion des IgG FTA-Abs-Tests

Bei einem HIV-negativen Patienten (n=16) verschwand das IgG im FTA-Abs Test zum Zeitpunkt T12. Unter den HIV-positiven Patienten (n=15) gab es keinen serorevertierten Test während der zwölf Monate Follow up.

4.2.4 Spezifische Syphilisreaktionen

-TPHA-Test im Serum

4.2.4.1 Falsch negative TPHA-Tests

Vier Patienten (13,8 %) der HIV-positiven Gruppe hatten durchgehend nichtreaktive TPHA-Tests, während in der Kontrollgruppe falsch negative TPHA-Tests nicht vorkamen (n.s.).

Ein einmalig nicht reaktiver TPHA in der Kontrollgruppe kam nur ein einziges Mal vor, diesmal vor Therapiebeginn bei einem Patient mit Syphilis I und positivem Dunkelfeld, positivem VDRL- und positivem IgM-Nachweis.

Die vier Patienten der HIV-positiven Gruppe mit den falsch negativen TPHA-Tests hatten auch alle falsch negative VDRL-Tests. Die Diagnose der Syphilis wurde bei diesen Patienten anhand reaktiver 19s IgM-Tests bestätigt. Diese Patienten hatten folgende HIV-Stadieneinteilung: A1, A2, B2, B3.

4.2.4.2 Seroreversion des TPHA-Tests

Man konnte keinen signifikanten Unterschied in der TPHA-Seroreversion beobachten ($p=0,1$).

Im einzelnen hatten drei (14,3 %) Patienten der HIV-positiven Gruppe ($n=21$) nach drei, sechs, bzw. zwölf Monaten eine TPHA-Seroreversion.

Unter den HIV-positiven Patienten mit serorevertiertem TPHA-Test hatte ein Patient falsch negative VDRL-Tests, die anderen beiden Patienten reagierten im VDRL-Test mindestens einmal positiv.

Der Patient mit dem nach drei Monaten nicht reaktiv ausgefallenen TPHA-Test und falsch negativem VDRL-Test hatte auch keinen reaktiven IgG-FTA-Abs-Test. Der einzig positiv ausgefallene serologische Test bei diesem Patienten war ein IgM-, bzw. 19s IgM FTA-Abs-Test vor Therapiebeginn. Zusätzlich wurde bei diesem Patienten die Diagnose einer primären Syphilis durch einen positiven Dunkelfeld-Test und einen positiven PCR-Nachweis gesichert. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Syphilismanifestation dem HIV-Stadium A3 nach CDC 1993-Klassifikation zuzuordnen (CD4 Zellzahl $60/\mu\text{l}$ Blut).

Die anderen beiden Patienten hatten Stadium A1 und B2.

In der HIV- negativen Gruppe kam kein serorevertierter TPHA-Test vor.

4.2.4.3 Extrem hohe TPHA-Titer

Extrem hohe TPHA-Titer (mindestens 1:10240) vor Therapiebeginn hatten 9 Patienten (36 %) in der HIV-positiven Gruppe und 9 Patienten (32 %) in der Kontrollgruppe.

12 Monate nach Therapiebeginn waren die TPHA-Titer in beiden Gruppen deutlich und vergleichbar abgefallen.

4.2.4.4 Verlauf der TPHA-Titer nach Behandlung der Syphilis

Es konnte festgestellt werden, dass der Anteil an schwachreaktiven Titern ($\leq 1:160$) während der gesamten Untersuchungszeit bei den HIV-negativen Patienten höher lag (T0 25,61 % höher, T3 42,31 % höher, T6 31,7 % höher, T12 32,87 % höher) als in der HIV-positiven Gruppe.

Gleichzeitig fanden sich die stark reaktiven TPHA-Titer bei HIV-positiven Patienten häufiger (T0 16,4 % mehr, T3 19,24 % mehr, T6 9,55 %, T12 4,87 %).

Abb.10.

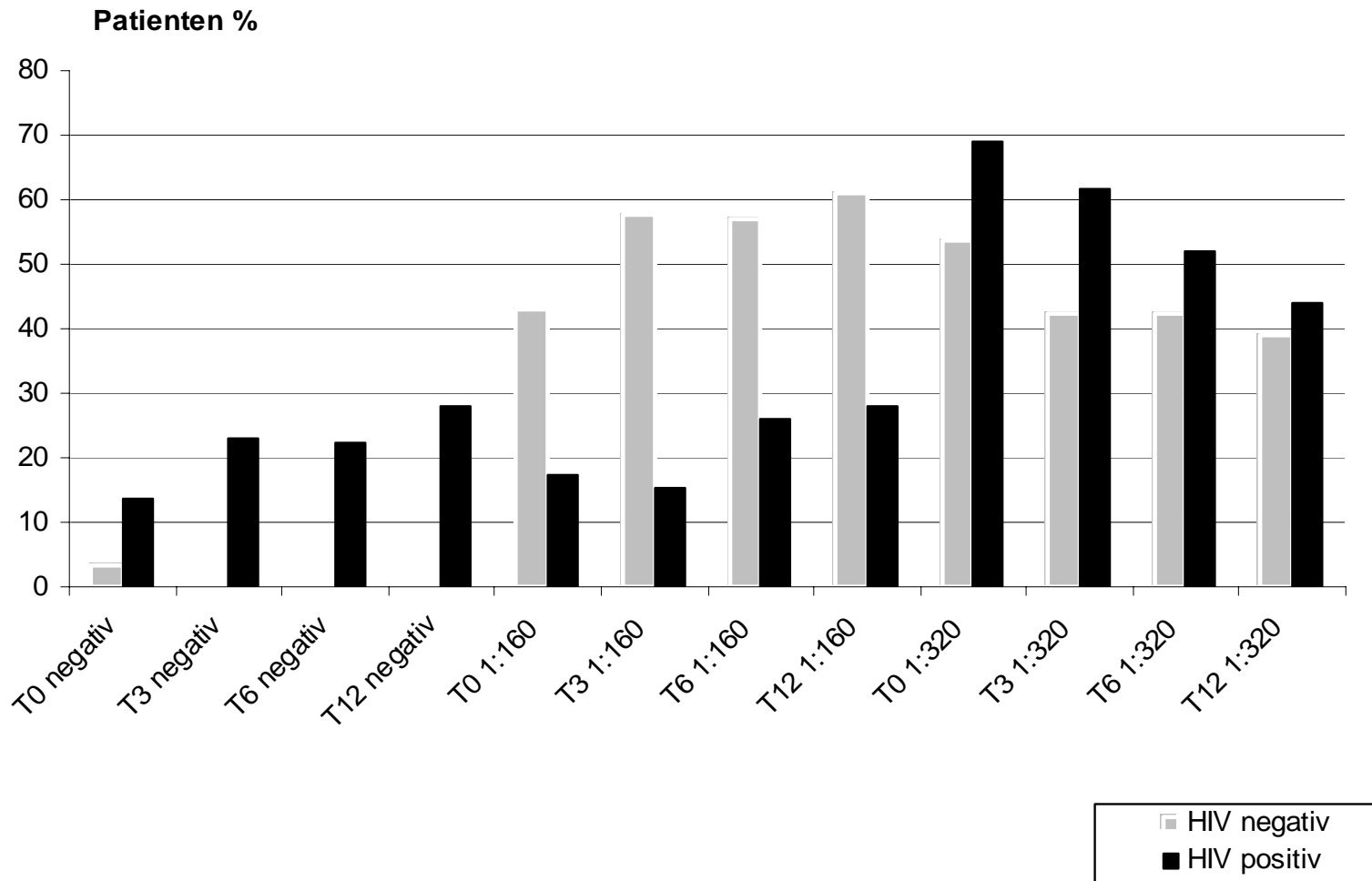


Abbildung 10: Vergleich der TPHA-Titerverläufe bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten

4.3 CD4+T-Zellen

4.3.1 CD4-T-Zellzahl in Bezug zum klinischen Manifestation der Syphilis

Die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose der Syphilis war bei allen Patienten, mit Ausnahme der Neurosyphilispatienten, relativ hoch. Genaue Angaben zeigt *Tabelle 3*

	primäre Syphilis	sekundäre Syphilis	Syphilis maligna	Syphilis latens	Neuro-syphilis
CD4+(Mittelwert/ μ l)	325	438	442	467	61
SD	229	210	52	195	1
Patientenzahl	6	7	2	12	2

Tabelle 3: CD4+ Zellzahl (Mittelwert) im Bezug zum klinischen Manifestation der Syphilis bei HIV-Infizierten

4.3.2 Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion

4.3.2.1 CD4-Zellprofil der HIV-infizierten Patienten im Verlauf der Studie

Darstellung siehe *Tabelle 4*

CD4+ Zellen/μl Blut	vor Therapie- beginn	3 Mon. nach Therapie- beginn	6 Mon. nach Therapie- beginn	12 Mon. nach Therapie- beginn
n=	27	21	22	16
Median	404	482	425	403
range	50-840	50-1273	30-820	10-929
Mittelwert	388	374	343	283
SD	232,73	325,1	263,37	277,1

***Tabelle 4:** CD4+T-Lymphozyten-Zahl der HIV-infizierten Patienten vor Therapiebeginn und bis zwölf Monate nach Therapiebeginn.*

4.3.2.2 CD4+Zellen-Einzelverläufe bei HIV-Infizierten

Für die Darstellung der Einzelverläufe der CD4+Zellen siehe Abb.11

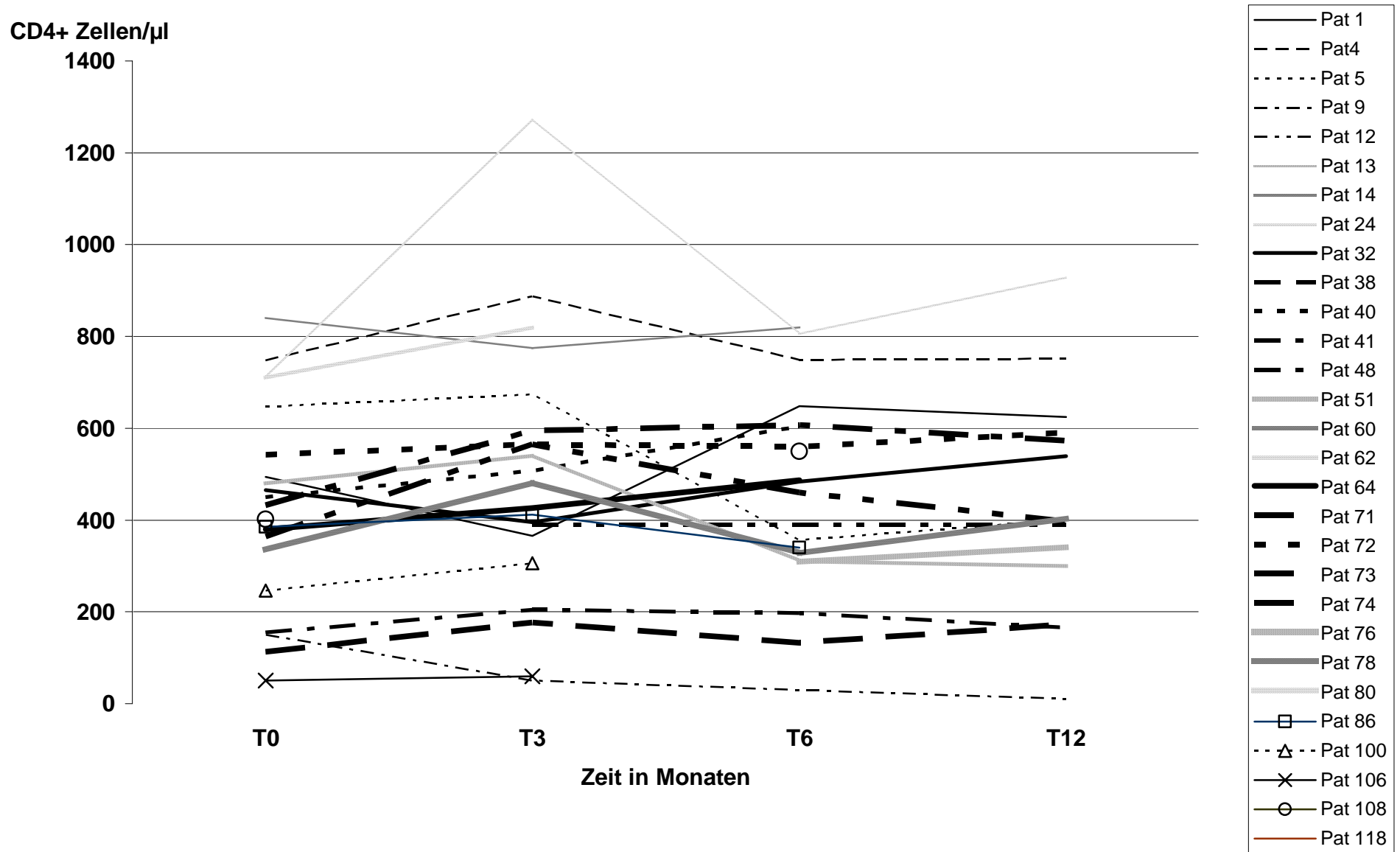


Abbildung 11: CD4+T-Zell-Verläufe bei 29 HIV-positiven Patienten

4.4 Neurosyphilis

In der HIV-positiven Gruppe wurde bei zehn Patienten, in der Kontrollgruppe bei vier Patienten eine Liquoruntersuchung durchgeführt.

Dabei wurden in der HIV-Gruppe zwei, in der Kontrollgruppe drei Neurosyphilisfälle diagnostiziert.

4.4.1 Klinisch neurologische Untersuchung und Lumbalpunktion bei 11 HIV-infizierten Patienten.

Die Patienten werden hier in Form von Kurzkasuistiken, sortiert nach den Kriterien: nachgewiesene Neurosyphilis (n=2), fragliche Neurosyphilis (n=2) und ausgeschlossene Neurosyphilis (n=7) dargestellt.

4.4.1.1 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis

Fall 1- Patient 13

Bei diesem HIV-infizierten Patienten (Stadium C3 nach CDC) wurde die Verdachtsdiagnose der Neurosyphilis anhand der klinischen Symptomatik gestellt. Da der Patient eine HIV-Enzephalopathie hatte, war die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Neurosyphilis in diesem Fall schwierig. Die VDRL-Tests im Serum fielen falsch negativ aus. Da beide Erkrankungen gleichzeitig vorliegen können und die initiale Liquorpunktion auch keine sichere Abgrenzung ermöglichte, wurde der Patient nach dem Therapieregime für die Neurosyphilis behandelt. Eine Liquor-Kontrolluntersuchung war nicht möglich, weil dieser Patient an den Folgen von AIDS kurz vor dem letzten Follow up verstarb.

Fall 2- Patient 38

Der zweite HIV-Patient (Stadium C3 nach CDC) mit Neurosyphilis hatte eine erhöhte Proteinkonzentration bzw. einen hochreaktiven TPHA-Titer im Liquor und einen ITPa- Index von 6,82, was die Diagnose unterstützte. Obwohl der Patient klinisch neurologisch unauffällig war, wurde die Erkrankung als Neurosyphilis behandelt.

4.4.1.2 Patienten mit Diagnose: Verdacht auf Neurosyphilis

Fall 3- Patient 78

Ein anderer HIV-positiver Patient (Stadium B2 nach CDC) mit sekundärer Syphilis hatte im Liquor eine lymphozytäre Pleozytose mit einzelnen Plasmazellen und eine pathologische IgM-Vermehrung, so dass eine Neurosyphilis nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Klinisch bestanden keine Auffälligkeiten, der TPHA-Titer im Serum war mit 1:40960 stark erhöht. Der Patient wurde nach dem Therapieregime für Neurosyphilis behandelt.

Fall 4- Patient 48

Ein HIV-Patient (Stadium A2 nach CDC) mit Syphilis maligna hatte im Liquor erhöhte Zellzahlen, erhöhte Eiweisskonzentration und einen leicht erhöhten TPHA-Titer. Der Liquor-VDRL-Test fiel aber nicht reaktiv aus. In diesem Fall konnte eine frühe neurologische Beteiligung nicht ausgeschlossen werden. Der TPHA-Titer im Serum war mit 1:5120 stark erhöht. Der Patient erhielt eine Therapie für Neurosyphilis.

4.4.1.3 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis ausgeschlossen

Fall 5- Patient 5

Ein HIV-positiver Patient (Stadium C2 nach CDC) hatte eine Papillitis nervi optici, was möglicherweise Ausdruck einer neurologischen Beteiligung sein kann. Es wurde jedoch keine Liquoruntersuchung durchgeführt. Der Serum-TPHA-Titer des Patienten war mit 1:40960 auffallend hoch. In diesem Fall wurde die Diagnose einer seropositiven latenten Syphilis gestellt. Bei bekannter Penicillinallergie wurde der Patient mit Doxycyclin für Spätsyphilis behandelt.

Fall 6- Patient 1

Ein HIV-positiver Patient (CDC Stadium B2) mit Syphilis maligna hatte Konzentrationsschwierigkeiten und Kopfschmerzen. Im Liquor fanden sich eine minimal erhöhte Zellzahl und eine etwas erhöhte Proteinkonzentration, ein TPHA-Titer von 1:160 und ein reaktiver FTA-Abs-Test. Die VDRL- und IgM-Tests im Liquor waren nicht reaktiv. Der Patient wurde sicherheitshalber nach dem Therapieregime für Neurosyphilis behandelt.

Fall 7- Patient 51

Ein HIV- positiver Patient (Stadium B2 nach CDC) mit Syphilis latens hatte leicht erhöhte Zellzahlen und eine erhöhte Eiweisskonzentration bei der Liquoruntersuchung. Die Liquor-VDRL- und TPHA-Tests waren nicht reaktiv. Der Patient hatte ein psychoorganisches Syndrom. Die neurologische Untersuchung sprach in diesem Fall nicht für eine Neurosyphilis. Dennoch ließ sich eine neurologische Beteiligung nicht sicher ausschließen. Dieser Patient hatte falsch negative Serum VDRL- und TPHA-Tests. Der Patient wurde mit dem Therapieschema für Spätsyphilis erfolgreich behandelt.

Fall 8- Patient 74

Ein HIV-Patient (Stadium A2 nach CDC) mit Syphilis latens hatte eine lymphozytäre Pleozytose mit Plasmazellen und einen niedrig-reaktiven TPHA-Titer im Liquor. Der Liquor- VDRL-Test war nicht reaktiv. Klinisch neurologisch gab es keinen Hinweis auf eine zerebrale Beteiligung. Dieser Patient hatte einen hoch reaktiven TPHA-Titer von 1:5120 im Serum, und die 19s-IgM und IgM-FTA-Abs -Tests fielen falsch negativ aus. Die Therapie erfolgte nach dem Schema für Spätsyphilis.

Fall 9- Patient 80

Bei einem HIV-infizierten Patienten (50 CD4+ Zellen/ μ l) mit einem makulopapulösen Syphilid war eine Pleozytose im Liquor auffällig, sonstige Ergebnisse der Liquor-untersuchung waren nicht eruierbar. Die Klinik sprach nicht für eine Neurosyphilis. Die Therapie wurde erfolgreich nach dem Schema für Frühsyphilis durchgeführt.

Fall 10- Patient 64

Ein HIV-positiver Patient (Stadium B2 nach CDC) mit makulopapulösem Syphilid hatte einen unauffälligen Liquor und auch keine neurologischen Symptome. Dieser Patient hatte falsch negative Serum 19s IgM-Tests. Bei bekannter Penicillinallergie wurde der Patient mit dem Therapieregime für Frühsyphilis behandelt.

Fall 11- Patient 14

Ein HIV-positiver Patient (Stadium A2 nach CDC) mit Syphilis latens hatte im Liquor grenzwertige Zellzahlen und Proteinkonzentration, aber die VDRL- und TPHA-Tests im Liquor waren nicht reaktiv. Dieser Patient hatte allerdings auch falsch negative VDRL-Tests im Serum, so dass eine Mitreaktion des ZNS zumindest nicht ganz auszuschließen ist. Die Therapie erfolgte nach dem Schema für Spätsyphilis.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei zehn (90,9%) von elf untersuchten HIV-positiven Patienten die Beurteilung bezüglich einer neurologischen Mitbeteiligung trotz Liquorpunktion schwierig war. Weiterhin fiel auf, dass von diesen zehn Patienten initial vier Patienten (40%) einen extrem hohen Serum-TPHA-Titer (1:10240-1:40960) und weitere vier Patienten (40%) einen hohen Serum-TPHA-Titer (1:1250-1:5120) aufwiesen.

4.4.2 Klinisch neurologische Untersuchung und Lumbalpunktion bei HIV-negativen Patienten

4.4.2.1 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis (n=3)

Fall 1- Patient 75

Ein HIV-negativer Patient hatte im Liquor eine Pleozytose, eine erhöhte Proteinkonzentration und einen Liquor-TPHA-Titer von 1:4096. Der ITPa-Index war 5,0. Der Liquor-VDRL-Titer war nicht reaktiv. Bei diesem Patienten wurde trotz fehlender klinischer Symptome die Diagnose einer frühen Neurosyphilis

gestellt. Der Patient hatte im Serum einen auffallend hohen TPHA-Titer (1:20480). Die Therapie erfolgte nach dem Schema für Neurosyphilis.

Fall 2- Patient 57

Der zweite HIV-negative Patient mit Neurosyphilis hatte ebenfalls eine Liquor-Pleozytose mit Proteinerhöhung. Eine Liquor-Serologie war bei diesem Patienten leider nicht eruierbar (Dieser Patient hatte prätherapeutisch eine CD4+ Zellzahl von 55/ μ l Blut, und nach drei bzw. sechs Monaten stieg die Zellzahl auf 653 bzw. 648/ μ l). Die Therapie erfolgte nach dem Schema für Neurosyphilis.

Fall 3- Patient 58

Ein HIV- negativer Patient hatte klinisch eine Neurosyphilis, lehnte aber eine Liquorpunktion ab. Dieser Patient hatte ebenfalls einen auffallend hohen Serum-TPHA-Titer (1:10240). Die Therapie erfolgte nach dem Schema für Neurosyphilis.

4.4.2.2 Patienten mit Diagnose: Verdacht auf Neurosyphilis (n=1)

Fall 4- Patient 82

Bei einem HIV- negativen Patienten mit sekundärer Syphilis wurde eine Pleozytose, eine erhöhte Proteinkonzentration und ein TPHA-Titer von 1:64 im Liquor gefunden. Der ITPa-Index war 1,3. Der Patient war klinisch-neurologisch unauffällig. In diesem Fall kann man eine Mitreaktion des ZNS bei einer Sekundärsyphilis nicht gänzlich ausschließen. Der Patient hatte einen sehr hohen Serum TPHA-Titer (1:10240). Der Patient wurde sicherheitshalber nach dem Therapieregime für Neurosyphilis behandelt.

4.4.2.3 Patienten mit Diagnose: Neurosyphilis ausgeschlossen (n=1)

Fall 5- Patient 34

Ein HIV-negativer Patient mit einem makulopapulösen Syphilid hatte einen TPHA-Titer im Liquor von 1:64. Der ITPa-Index war 1,08. Die Zellzahl und die Proteinmenge waren nicht erhöht, so dass eine neurologische Beteiligung ausgeschlossen werden konnte. Dieser Patient hatte einen sehr hohen Serum-

TPHA-Titer (1:20480). Der Patient wurde mit einem Therapieregime für Spätsyphilis behandelt.

Außer bei den drei HIV- negativen Patienten mit der Diagnose einer Neurosyphilis lässt sich bei einem zusätzlichen Patienten zumindest eine Mitreaktion des ZNS nicht ganz ausschließen (da dieser Patient im Liquor eine Pleozytose, erhöhte Proteinkonzentration und einen positiven TPHA-Test hatte; siehe Fall 4). Unter diesen vier Patienten wurde bei drei Patienten (75%) initial ein extrem hoher Serum-TPHA-Titer (1:10240-1:20480) beobachtet.

5. DISKUSSION

5.1 Risikogruppen und klinische Symptomatik der Syphilis

5.1.1 Risikogruppen

Dass Homosexualität bzw. MSM¹ ein erhöhtes Risiko für eine Syphilis bedeutet (35), konnten wir in der HIV-infizierten Gruppe mit 72 % homosexuellen Männern bestätigen. Wegen des hohen Anteils der Patienten (50%), die unter den HIV-negativen keine verlässlichen Angaben bezüglich der Risikogruppenzugehörigkeit machten, fanden wir in der Kontrollgruppe nur je 25 % homo-/bisexuelle bzw. heterosexuelle Patienten. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil an homo-/bisexuellen Patienten auch unter den nicht HIV-infizierten Patienten höher ist.

Auch für die HIV-Infektion ist als Risikofaktor an erster Stelle Homo-/Bisexualität, vor allem in Verbindung mit Promiskuität, gefolgt von intravenöser Drogenabhängigkeit verantwortlich. (24, 26, 53)

Wegen der aktuell deutlich zunehmenden Inzidenz der Syphilis sollte bei verdächtigen Symptomen immer eine Syphilis differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Sexualpartner von infizierten Patienten sollten informiert, Risikopatienten über Symptome einer Infektion aufgeklärt werden. Durch rechtzeitige Erkennung und Behandlung kann eine weitere Ausbreitung der Infektion verhindert werden. (21)

Die gleiche Vorgehensweise gilt auch für die HIV-Infektion. Wegen der hohen Komorbidität der beiden Infektionen sollte zusätzlich bei der Versorgung HIV-infizierter- und auch HIV-negativer Männer, die Sexualverkehr mit Männern haben, ein regelmäßiges Screening auf STD angeboten werden. (14)

⁴MSM: men who have sex with men; im englischen Sprachraum hat sich diese Bezeichnung für homo- und bisexuelle Männer durchgesetzt.

5.1.2 Syphilis als Marker für eine HIV-Infektion

Bei einem der Patienten mit Syphilis maligna wurde die HIV-Infektion überhaupt erst durch die vorhandene Syphilis bekannt. Bei zwei anderen Patienten mit makulopapulösem Syphilid wurde ebenfalls im Rahmen der Syphilisdiagnose die HIV-Infektion entdeckt.

Durch die Verletzung oder entzündliche Erkrankung der Genitalschleimhaut, wie es beispielsweise bei Vorhandensein von genitalen Ulzera der Fall ist, erfolgt eine Rekrutierung von Entzündungszellen, wie CD4+-T-Lymphozyten und Makrophagen, die die bekannten Rezeptoren für die HIV-Infektion (CD4; CCR5) exprimieren. Die Anwesenheit solcher Zellen kann die Übertragung von HIV-Virionen von HIV-Infizierten auf HIV-negative Patienten erleichtern. (38, 39)

Nicht nur Syphilis, sondern auch andere Erkrankungen mit genitalen Ulzera, wie z.B. die Herpes simplex Virus-Infektion, oder das durch *Hämophilus ducreyi* verursachte Ulcus molle bedeuten ein erhöhtes Risiko für das Erwerben und weiteres Verbreiten von HIV. (5, 38, 45)

5.1.3 HIV-Stadienverteilung

Nach der HIV-Stadienverteilung durch die Centers for Disease Control (CDC, USA; 7) gehört der überwiegende Anteil unserer an Syphilis erkrankter Patienten zu den Stadien mit einem eher besseren Immunstatus (A1, A2, B2, B3). Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten mit noch gutem Allgemeinzustand noch sexuell aktiv sind im Gegensatz zu Patienten mit AIDS definierenden Erkrankungen und sehr niedrigen CD4 + Zellzahlen, die sich meist in einem stark reduzierten Allgemeinzustand befinden.

5.1.4 Manifestationsformen der Syphilis

5.1.4.1 Primäre Syphilis

Wir beobachteten, dass bei den HIV-negativen Patienten der Anteil an primärer Syphilis etwas höher liegt als bei HIV-Infizierten. 28,6% aller HIV-negativen Patienten wurden schon im Stadium der primären Syphilis diagnostiziert und weitere 32% der Patienten im Sekundärstadium. Die Diagnose erfolgte also meist in den frühen Stadien der Syphiliserkrankung.

5.1.4.2 Sekundäre Syphilis

Hutchinson et al. fanden im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, dass bei HIV-Infizierten die sekundäre Syphilis häufiger als bei HIV-negativen Patienten diagnostiziert wird. (33)

In unserer Studie konnten wir ein gehäuftes Auftreten von sekundärer Syphilis bei HIV-positiven Patienten nicht finden.

5.1.4.3 Latente Syphilis

In der HIV-positiven Gruppe wurden 41,4 % der Patienten erst in der Phase der Latenz diagnostiziert, das sind fast 100 % mehr Patienten als in der Kontrollgruppe.

Obwohl eine Häufung der Syphilis latens bei HIV-positiven Patienten anhand unseres kleinen Patientenkollektivs statistisch nicht signifikant war ($p=0.91$) sprechen mehrere Gründe dafür, dass sie möglicherweise besteht, bzw. dass eine Syphilis bei HIV-Infektion erst in späteren Stadien diagnostiziert wird. Solche Gründe sind zum Beispiel:

- HIV-Patienten können atypische Symptome und Verläufe einer Syphilis zeigen. (22, 23, 43, 72) Gurland et. al berichten z.B über einen HIV-

Patienten mit syphilitischer Osteitis, was bei einer angeborenen Syphilis normalerweise vorkommt, bei einer erworbenen Syphilis aber eine Rarität darstellt. (22) Solche und andere für Syphilis nicht typische Befunde führen oftmals erst spät zu der richtigen Diagnose. (49)

- Die Prävalenz von anderen STDs ist unter HIV-Infizierten höher. Häufiger kommen z.B. genitale Ulzera vor. (19, 30) Diese können zunächst zu Fehldiagnosen führen.
- Die Syphilisserologie kann bei einer gleichzeitigen HIV-Infektion falsch negativ ausfallen. (26, 42, 43, 46, 72)
- Durch die Schmerzlosigkeit und vorübergehende Natur eines Schankers bleibt eine Syphilis insbesondere unter Homosexuellen klinisch häufig unerkannt.(31)
- Jurado et al weisen auch darauf hin, dass durch die Möglichkeit einer erhöhten Inzidenz für das Prozone Phänomen¹ (verursacht durch HIV-induzierte B-Zell-Dysfunktion) in dieser Gruppe auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine Syphilis nicht diagnostiziert und so auch nicht therapiert wird, steigt. (31)
- Syphilide ähneln in ihrer klinischen Morphologie den bei unter antiretroviraler Therapie stehenden HIV-Patienten so häufig auftretenden Arzneimittel-exanthemen. Verwechslungen sind leicht möglich. (3)

Vermutlich wird die Diagnose einer Syphilis bei vielen HIV-Patienten wegen atypischer Krankheitsmanifestation und maskierenden Begleiterkrankungen in der Regel später gestellt als bei Patienten ohne eine HIV-Infektion. Dies führt durch den relativ hohen Anteil promiskutiver Patienten unter den homosexuellen Männern zu einer weiteren Ausbreitung der Infektion.

⁵ Prozone Phänomen: ein immunologisches Phänomen; Erläuterung siehe weiter unten.

Dass insbesondere die latente Syphilis unter HIV-Infizierten häufiger diagnostiziert wird als bei nicht HIV-Infizierten, könnte z.T. auch darin begründet sein, dass HIV-Infizierte, sind sie als solche bekannt und unter einer Therapie, einer regelmäßigen- auch serologischen- Überwachung unterliegen.

5.1.4.4 Neurosyphilis

Ausführliche Besprechung siehe unter 5.4

5.1.4.5 Syphilis maligna

Unter maligner Syphilis versteht man nicht eine bösartige Erkrankung, sondern einen foudroyanten Verlauf einer sekundären Syphilis mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen. Ein papulopustulöses Exanthem, bei dem sich die einzelnen Effloreszenzen durch zentrale Nekrotisierung in multiple pleomorphe Ulzerationen umwandeln, ist typisch.

Früher waren vor allem Menschen mit schlechtem Gesundheitszustand, Malnutrition, Alkoholiker und intravenös Drogenabhängige betroffen, heute hauptsächlich HIV-Infizierte.

Die Qualität sowohl der zellulären als auch der humoralen Immunfunktionen scheint eine Rolle bei der Pathogenese der malignen Syphilis zu spielen. (37)

Syphilis maligna kam in unserer Studie bei zwei der 29 HIV-positiven Patienten vor. Bei beiden Patienten waren alle serologischen Reaktionen, mit sehr hohen TPHA-Titern, positiv. Beide Patienten hatten CD4+ Zellen $<499/\mu\text{l}$ Blut, somit bestand eine Insuffizienz der zellulären Immunität. Beide Patienten wurden serologisch und klinisch erfolgreich behandelt, aber bei keinem der beiden Patienten wurde die Entwicklung einer Jarisch-Herxheimer Reaktion dokumentiert.

Penicillin ist Mittel der Wahl auch bei der Therapie der malignen Syphilis. Typischerweise entwickeln die Patienten eine Jarisch-Herxheimer Reaktion und die Hautulzerationen heilen nach 3-4 Wochen ab.

Die serologische Antwort verläuft wie bei Patienten mit normaler Syphilis. Über eine seronegative maligne Syphilis wird in der Literatur nicht berichtet. (37)

5.1.5 Einfluss der HIV-Infektion auf den Verlauf der Syphilis

Da *Treponema pallidum* ein intrazellulärer Parasit ist, übernimmt das zelluläre Immunsystem die Hauptrolle beim Schutz des menschlichen Organismus gegenüber einer Syphilis und bei der Verzögerung der Krankheitsprogression. (65, 77) Bei der selektiven Ausschaltung der zellulären Immunität erfolgt eine Verkürzung der Inkubationszeit und eine Vermehrung der Anzahl bzw. eine Dissemination syphilitischer Läsionen. Darüber hinaus kommt es zu einer verzögerten Heilung mit deutlichem Rückgang lymphozytärer Reaktionen. (66) Solche Beobachtungen legen nahe, dass eine Syphilis bei Immuninkompetenz, wie z.B. bei einer bestehenden HIV-Infektion, aggressiver verlaufen kann. (64)

Bei HIV-Infizierten wurden gehäuft multiple primäre Ulzera beobachtet, die auch grösser waren als die bei nicht-HIV-Patienten. Insgesamt soll aber die HIV-Infektion wenig Effekt auf die klinische Manifestation der primären und sekundären Syphilis haben. (48)

So wie schon Plettenberg u.a. berichteten (42), konnten auch wir außer der Syphilis maligna in zwei Fällen keine besonders schweren oder außergewöhnlichen Haut- oder Schleimhautveränderungen bei unseren HIV-infizierten Patienten beobachten.

5.1.6 Syphilisrezidive und andere STD's

In einer retrospektiven Studie fanden Hutchinson et al, dass bei HIV-positiven Syphilispatienten eine früher abgelaufene Syphilis häufig vorkommt. 39 % ihrer HIV-Patienten, aber nur 11 % der HIV-negativen Patienten hatten eine frühere Syphilis in der Anamnese. (33)

Auch unsere HIV-infizierten Syphilispatienten hatten häufiger (17 % vs.3,5 %) eine frühere Syphilis in der Anamnese als Patienten der HIV-negativen Gruppe. Wir fanden insgesamt signifikant häufiger frühere STDs in der HIV-infizierten Gruppe.

5.2 Serologie

5.2.1 VDRL-Test

Der Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test (=VDRL-Test) gehört zu den nichttreponemalen Seroreaktionen. Mit dem Test werden Antikörper gegen Phospholipide, überwiegend gegen Cardiolipin nachgewiesen. Cardiolipin wird bei Syphilis möglicherweise durch Gewebeerfall aus den Mitochondrien freigesetzt. Mit dem Test werden sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper gegen Cardiolipin erfasst. Er wird in der fünften bis sechsten Woche nach frischer Infektion positiv. Der Titer steigt um mehrere Stufen an und bleibt bei unbehandelter Syphilis über mehrere Jahre hoch. Die Titerhöhe korreliert normalerweise mit der Krankheitsaktivität, weswegen der Test nicht nur als Suchreaktion, sondern auch als wichtigster Marker für die Therapiekontrolle eingesetzt wird. Sein Nachteil ist, dass er im Stadium der Spätsyphilis auch bei unbehandelten Patienten häufiger nicht reaktiv ausfällt. (6, 26, 57)

Der VDRL-Test kann allerdings auch falsch positiv ausfallen, erstens technisch bedingt (fehlerhafte Reagenzien, unzureichende Standardisierung und Kontrolle der Antigene, Verwechslungen), zweitens als Normabweichung bei gesunden Menschen und drittens als biologisch falsche Reaktion bei anderen Erkrankungen

mit Vorhandensein von Phospholipidantikörpern (z.B Scharlach, akuter Malariaanfall, infektiöse Mononukleose, Tuberkulose, Lepra, Autoimmunerkrankungen, tropische Treponematosen u.a.) sowie in der Schwangerschaft. (6, 32)

Verschiedene Typen von Antiphospholipid-Antikörpern kommen auch bei HIV-Infizierten vor.(41)

So besteht auch die Möglichkeit einer falsch positiven VDRL-Reaktion alleine durch das Vorhandensein der HIV-Infektion. In diesem Fall wären aber die spezifischen treponemalen Reaktionen nicht reaktiv. Durch die Kombination von treponemalen und nicht treponemalen Such- bzw. Bestätigungstests bei der Syphilisserologie werden Fehldiagnosen durch falsch positive VDRL-Teste weitgehend ausgeschlossen.

5.2.1.1 Therapieerfolg nach VDRL-Test-Kriterien

Ein mindestens zweifacher Titerabfall im VDRL-Test innerhalb von drei bis sechs Monaten wird allgemein als serologischer Therapieerfolg gewertet. (7, 57)

Bei HIV-positiven Patienten erfolgte der zweifache Titerabfall des VDRL-Tests zwar etwas zeitverzögert gegenüber der HIV-negativen Patientengruppe, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

Rolfs und Mitarbeiter (16) konnten mittels einer multivariaten Datenanalyse bei HIV-infizierten Patienten ebenfalls einen langsameren Abfall des RPR-Titers als bei HIV-negativen Patienten ermitteln. Die ermittelte Differenz war allerdings nur im Primärstadium der Syphilis statistisch signifikant.

Als Erklärung für die verzögerte serologische Antwort bei unseren HIV-infizierten Patienten gegenüber den HIV-negativen Patienten vermuten wir den höheren Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen Syphilisstadien. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Syphilisstadien nach einer Therapie erfolgt der Titerabfall langsamer als bei frühen Stadien. (9)

Andererseits wäre eine frühere serologische Antwort auf die adäquate Therapie bei HIV-negativen Patienten als ein möglicher Hinweis auf die Intaktheit des Immunsystems denkbar.

Der serologisch, nach VDRL-Test-Kriterien definierte Therapieerfolg war mit insgesamt 86 % der Patienten in der HIV-negativen Gruppe und 91 % der Patienten in der HIV-positiven Gruppe annähernd gleich.

Therapieversager nach serologischen Kriterien fanden Rolfs et al. häufiger unter HIV-infizierten Patienten.(16) In ihrer Studie wurde allerdings als nicht-treponemaler Test der RPR-Test verwendet.

Goemann et al. fanden die gleichen serologischen Reaktionen auf eine Therapie sowohl bei HIV-positiven, als auch bei HIV-negativen Prostituierten. (40) In ihrer prospektiven Studie wurde ebenfalls der RPR-Test zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen.

Janier und Mitarbeiter fanden in ihrer prospektiven Studie drei HIV-positive Patienten (mit $CD4+ < 100/ml$) mit sogar steigendem Titer in der Serologie ohne Anhalt für eine Reinfektion oder neurologische Beteiligung. (8)

Über ein Ausbleiben eines Titerabfalls in den nichttreponemalen Tests nach einer Therapie wurde bei HIV-negativen Patienten in der Literatur bei latenten bzw. späten Syphilismanifestationen und nach einer Therapie bei Reinfektion berichtet. So gesehen korreliert ein fehlender Titerabfall bei HIV-Infizierten eher mit dem Syphilisstadium als mit dem HIV-Status. (57)

Die vier HIV-negativen Patienten unserer Studie, bei denen der zweifache Titerabfall im VDRL-Test erst nach 12 Monaten erfolgte, gelten definitionsgemäß als Therapieversager. Bei allen vier Patienten war aber der initial reaktive 19s-IgM-Test drei Monate nach Therapiebeginn negativ. Nach diesem Kriterium gelten sie also als erfolgreich therapiert. Von diesen Patienten hatten zwei eine Syphilis latens und zwei eine Syphilis im Sekundärstadium.

Der einzige HIV-positive Patient (Stadium C3 nach CDC) der Studie, dessen VDRL-Titer nur eine Titerstufe fiel und später sogar auf den Ausgangswert anstieg, zählt per definitionem als Therapieversager. Dieser Patient hatte eine Neurosyphilis. Die Diagnose war anhand einer Liquorpunktion mit einem ITPa-Index von 6,82 (mg/dl) bestätigt und eine stadiengerechte Therapie wurde lege artis abgeschlossen. Weil die IgM-Antikörper jedoch in der Zeit zwischen dem 6. und 18. Monat der Nachbeobachtung verschwunden waren, galt der Patient nach

diesem Kriterium nicht als Therapieversager. Obwohl der TPHA-Test bei der Bewertung des Therapieerfolges nicht herangezogen wird, ist zu erwähnen, dass der TPHA-Titer dieses Patienten von anfänglich 1:10240 während des Follow up um vier Titerstufen fiel. Theoretisch wäre es möglich, dass dieser Patient mit weit fortgeschrittener Immuninsuffizienz verzögert auf die Therapie reagierte und die Serologie ebenso verzögert rückläufig war.

Um ein Versagen der Therapie gerade bei Neurosyphilis auszuschließen, wäre eine Liquor-Kontrolluntersuchung posttherapeutisch bei HIV-Infizierten auch dann sinnvoll, wenn keine neurologischen Symptome bestehen. Leider wurde bei dem Patienten keine Kontroll-Liquorpunktion durchgeführt.

Man sieht, dass Therapieversager nach VDRL-Test-Kriterien in beiden Gruppen in einem vergleichbar kleinen Anteil vorhanden sind. Wenn der 19s IgM-Test als weiteres Kriterium für die Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen wird, gibt es allerdings in beiden Gruppen keinen serologischen Therapieversager.

Musher betont, dass die nach serologischen Kriterien definierte Heilung komplizierter ist, als sie erscheint. Die Titerhöhe der Cardiolipinantikörper korreliert mit der Aktivität der Frühsyphilis und ist auch ohne Therapie mit Eintritt der Latenzphase langsam rückläufig. So kann der Arzt nicht sicher sein, ob die serologischen Heilungszeichen in Folge der Behandlung oder durch das Erreichen der Latenzphase eintraten. (34)

Die durch die CDC vorgeschlagenen serologischen Kriterien zur Feststellung eines Therapieerfolges sind im allgemeinen auch bei HIV-Patienten verwertbar. Ob die bei HIV-positiven Patienten beobachtete, verzögerte serologische Antwort therapeutische Konsequenzen hat, bleibt letztlich ungeklärt.

Sie könnte ein Hinweis für einen erhöhten Anteil an Therapieversagern bei HIV-Infizierten sein.(16) Möglicherweise zeigt sie lediglich ein unterschiedliches Reaktionsmuster der mit HIV infizierten Patienten, das aber unabhängig von Therapieergebnissen ist.

Im Einzelfall kann der Therapieerfolg nicht anhand eines einzigen serologischen Kriteriums festgelegt werden. Vielmehr müssen die einzelnen serologischen Kriterien in Kombination miteinander und zusammen mit dem klinischen Verlauf beurteilt werden.

5.2.1.2 Falsch negativer VDRL-Test

Selbstverständlich kann man den serologischen Therapieerfolg anhand des VDRL-Tests nicht festlegen, wenn bei einem Patienten dieser Test während der gesamten Untersuchungszeit kein einziges mal reaktiv ausfällt (falsch negativer Test).

Anfangs ist es möglich, dass der VDRL-Titer noch nicht angestiegen ist. Das kann in den ersten Wochen einer Syphilisinfektion vorkommen, weil die Lipidantikörper erst in der fünften bis sechsten Woche post infectionem ansteigen. In diesen frühen Fällen kann bei der Diagnostik die Dunkelfeldmikroskopie (6, 57, 75) oder der PCR-Nachweis von Treponemen weiterhelfen. Im späteren Verlauf müsste der VDRL-Test normalerweise reaktiv ausfallen.

Schuld an einem falsch negativen Test kann in dieser Krankheitsphase das sogenannte "Prozone-phenomenon" sein. Dieses immunologische Phänomen kann bei Testverfahren wie dem VDRL- oder dem RPR¹-Test auftreten, die auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen. Bei einer Agglutinations- oder Präzipitationsreaktion muss unter anderem ein optimales Antigen-Antikörperverhältnis bestehen, um eine positive Reaktion mittels eines unlöslichen und dadurch sichtbaren Präzipitats wirklich zu erfassen. Dieses optimale Verhältnis wird in der Äquivalenzzone erreicht. In der Zone des Antikörperüberschusses (Prozone) und des Antigenüberschusses (Postzone) kommen falsch negative Testergebnisse vor. (31) Bei HIV-Infizierten können, durch eine B-Zell-Dysfunktion bedingt, erhöhte nichttreponemale Antikörpertiter vorkommen, die gehäuft zu falsch negativen VDRL-Tests im Rahmen eines Prozone-Phänomens führen.(31)

¹Rapid- Plasma- Reagin-Test: ein weiterer nichttreponemaler Test (Schnelltest)

Auch andere Autoren berichten über falsch negative nichttreponemale Tests bei HIV-positiven Individuen. (43)

Wir fanden bei unseren HIV-Patienten einen signifikant höheren Anteil an falsch negativen VDRL-Tests als in der Kontrollgruppe.

Die HIV-positiven Patienten mit falsch negativem VDRL-Test (siehe Tabelle 2) haben außerdem, mit Ausnahme von zwei Patienten, auch nichtreaktive TPHA-Tests. Der TPHA des einzigen HIV-negativen Patienten mit falsch negativem VDRL fiel demgegenüber reaktiv aus.

Die spezifischen 19s IgM-FTA-Abs-Tests waren bei allen Patienten mit falsch negativem VDRL-Test reaktiv.

Auch die IgG-FTA-Abs-Tests waren mit Ausnahme eines HIV-positiven Patienten reaktiv.

Sechs von den sieben HIV-positiven Patienten mit falsch negativem VDRL-Test hatten CD4+ Zellen $<500/\text{mm}^3$, was einen Anhalt für ein eingeschränkt funktionierendes Immunsystem darstellt.

Bemerkenswert ist, dass vier von den sieben Patienten mit falsch negativem VDRL-Test eine Syphilis latens hatten, der einzige HIV-negative Patient dagegen einen Primäraffekt.

Es wurde schon erwähnt, dass der VDRL-Titer mit dem Eintritt der Phase der Latenz rückläufig ist. (34)

Bei den genannten Befunden in unserem HIV-Patientenkollektiv stellt sich die Frage, ob das gehäufte Auftreten von falsch negativen VDRL-Tests (und auch TPHA-Tests und 19S-IgM FTA-ABS-Tests) nicht nur durch die HIV-Infektion und damit verbundene immunologische Phänomene, sondern auch durch die Latenzphase der Syphilis bedingt ist, die bei diesen Patienten gehäuft vorzukommen scheint. Wir sehen also außer der HIV-induzierten B-Zell-Dysfunktion auch das gehäufte Vorkommen von Syphilis latens als mögliche Ursache von falsch negativen Lipoidantikörper-Tests bei HIV-Infizierten. Möglicherweise wird die Syphilis bei HIV-Infizierten häufiger erst in einem späteren Stadium diagnostiziert, da die Tests im Frühstadium entweder nicht durchgeführt werden oder gehäuft falsch negativ ausfallen, auch Reaktivierungen

früherer Syphilisinfektionen ohne Anstieg der Cardiolipinantikörper wären denkbar.

Letztlich könnte durch eine frühzeitige Therapie die Entwicklung der Seropositivität bei seronegativer Syphilis verhindert werden.(80) Diese Aussage müsste allerdings auch für nicht HIV-infizierte Patienten gelten.

Von klinischer Bedeutung ist, dass ein negativer oder auch niedrigtitriger Lipoidantikörperspiegel eine behandlungsbedürftige Syphilis nicht ausschließt.(75)

5.2.1.3 VDRL-Titerverlauf

Goeman und Mitarbeiter fanden im Rahmen einer prospektiven Studie vor Therapiebeginn höhere nichttreponemale Titer bei HIV-negativen im Vergleich zur HIV-positiven Prostituierten.(40) Sie hatten den RPR-Test verwendet.

Im Gegensatz dazu beobachteten Gourevitch et al. höhere nichttreponemale Titer bei HIV-positiven Patienten. In ihrer Studie wurde auch der RPR-Test verwendet. (9)

Wir konnten beim VDRL-Test keinen Unterschied im Titerverlauf feststellen.

Obwohl beide Tests annähernd gleich sensitiv und spezifisch angegeben werden, können sie wegen unterschiedlichen Reaktivitätsniveaus nicht direkt miteinander verglichen werden.(57)

Nach unseren Ergebnissen ist der VDRL-Test auch bei HIV-Patienten für Therapiekontrollen gut geeignet, wenn er im Erstbefund hohe Titer (16) aufweist, und natürlich nur wenn er nicht falsch negativ ausfällt. Dafür plädieren auch andere Autoren. (8, 75) Sollten die Titer beim Erstbefund niedrig sein, sind zur Verlaufskontrolle die spezifischen IgM-Antikörper-Tests besser geeignet. (75)

5.2.1.4 VDRL-Seroreversion

Janier et al fanden keinen Unterschied der VDRL-Seroreversion zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten. Sie hatten allerdings eine wesentlich

längere mediane Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren bei HIV-negativen und 4,3 Jahren bei HIV-positiven Patienten. (8)

Wir fanden während unserer vergleichsweise kurzen Follow up-Zeit (ein Jahr) in beiden Gruppen relativ hohe VDRL-Seroreversionsraten. In der HIV-negativen Gruppe gab es jedoch signifikant mehr VDRL-Seroreversionen.

5.2.1.5 Extrem hohe VDRL-Titer

Auch extrem hohe VDRL-Titer (μ 512) wurden bei HIV-Patienten gehäuft gefunden (10, 72). Sie könnten die Folge einer polyklonalen B-Zell-Aktivierung sein, die sich bei einer HIV-Infektion als reaktive B-Zell-Hyperaktivität mit Hypergammaglobulinämie manifestiert. (57, 61)

In unserem Patientenkollektiv hatte nur ein HIV-positiver Patient einen VDRL-Titer von 1:512 vor Therapiebeginn. Höhere Werte wurden nicht gemessen.

5.2.2 IgM und 19s IgM-FTA-ABS-Test

Der IgM-fluorescent-Treponema-antibody-absorptions-Test gehört zu den spezifischen Syphilisreaktionen. Antitreponemale IgM-Antikörper werden im Rahmen der primären humoralen Immunantwort nach erfolgter Infektion früh gebildet. Sie sind bei einer sekundären Syphilis noch vorhanden und sind mit der steigenden IgG-Antikörper-Bildung rückläufig. (55)

Ein reaktiver, spezifischer, antitreponemaler-IgM-Test ist ein Hinweis auf eine aktive, behandlungsbedürftige Syphilis. Bei einer Frühsyphilis verschwinden die spezifischen IgM-Antikörper zwischen drei und neun Monate nach adäquater Therapie. Bei Spätsyphilis können sie bis zu achtzehn Monate persistieren. Konstant bleibende spezifische IgM-Antikörper-Titer sprechen für eine Persistenz von *Treponema pallidum* im Organismus. Eine Reinfektion kann durch einen deutlichen Titeranstieg verifiziert werden. (32)

Der IgM FTA-Abs Test kann durch spezifische IgG-Antikörper im Vollserum kompetitiv gehemmt werden und dadurch falsch negativ ausfallen. Um solche

falsch negativen Reaktionen auszuschließen, wird aus dem Patientenserum die hochmolekulare 19s IgM-Antikörperfraktion durch Chromatographie von der niedermolekularen 7s IgG-Antikörperfraktion abgetrennt. Mit dieser IgM-haltigen Serumfraktion wird der FTA-Abs -Test durchgeführt, der dann 19s IgM-FTA-Abs-Test genannt wird. Mit diesem Test können bereits 14 Tage nach einer frischen Infektion IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Somit ist der Test für die serologische Frühdiagnose einer Syphilis besonders gut geeignet. Hilfreich ist der 19s IgM-FTA-ABS-Test auch bei einer Syphilis latens, um eine Therapiebedürftigkeit zu beurteilen, da hier der VDRL-Test häufiger versagt (s.o.). Zusätzlich spielen spezifische IgM-Antikörper eine wichtige Rolle bei der Erkennung einer kongenitalen Syphilis. Da sie nicht diaplazentar übertragen werden können, sprechen kindliche IgM-Antikörper für eine eigenständige Infektion des Neugeborenen. (6)

5.2.2.1 Therapieerfolg nach 19s IgM-Test-Kriterien

Das Verschwinden des 19s-IgM-Antikörper im Serum nach 12 bis 24 Monaten wurde als Therapieerfolg gewertet.

Ein tendenziell früheres Verschwinden der 19s IgM-Antikörper in der HIV-positiven Gruppe unserer Studie war im Vergleich zu HIV-negativen Patienten statistisch nicht signifikant.

5.2.2.2 Falsch negative 19s IgM-FTA-ABS-Tests

Falsch negative FTA-ABS-Tests bei HIV-Patienten sind aus der Literatur sowohl in der IgM- als auch in der IgG-Fraktion beobachtet worden. (42, 54, 55, 72)

In unserer Studie wurden ausschliesslich bei HIV-positiven Patienten falsch negative 19s IgM-FTA-ABS-Tests gefunden.

Nach der klonalen Selektionstheorie kann durch einen sehr hohen IgG-Gehalt die IgM-Synthese in vivo gehemmt werden. Das würde beispielsweise einen negativen IgM-Test erklären. (42)

Extrem hohe TPHA-Titer als Maß für die IgG-Bildung kamen bei unseren Patienten mit durchgehend negativem 19s IgM-Test jedoch nicht vor.

Nach Plettenberg u.a. (42) muss davon ausgegangen werden, dass die IgM-Antikörper-Produktion in solchen Fällen durch die Immunregulationsstörung im Rahmen der HIV-Infektion nicht regelrecht verläuft.

Dafür würde auch sprechen, dass bis auf einen Patienten mit Syphilis I, der sich im HIV-Stadium CDC A1 befand, alle Patienten weniger als 500 CD4 Zellen / μ l Serum hatten.

Ein Beispiel für die oben genannte Immunregulationsstörung ist die polyklonale B-Zell Aktivierung. Dabei wird -durch die kontinuierliche Hyperaktivierung der B-Zellen in AIDS-Patienten- der Zellpool reduziert, aus dem Vorstufen der antigenspezifischen B-Zell-Antwort normalerweise rekrutiert werden. (81) Folglich bleibt die spezifische Antikörperproduktion aus, was zum Beispiel als eine mögliche Ursache für falsch negativen Ausfall der spezifischen Syphilistests denkbar wäre.

Bemerkenswert ist andererseits, dass die Patienten mit einem falsch negativen 19s IgM-Test, mit einer Ausnahme (primäre Syphilis) alle die Diagnose einer Syphilis latens hatten. Also wieder eine Häufung von Syphilis latens bei Patienten mit falsch negativen Tests, ähnlich wie beim VDRL-Test. Interessanterweise fielen jedoch alle weiteren serologischen Untersuchungen (TPHA, VDRL, FTA-Abs) bei diesen Patienten reaktiv aus.

Mit dieser Beobachtung entsteht der Eindruck eines "serologischen Chaos" bei manchen HIV-infizierten Patienten.

Eine zusätzliche Rolle für das Auftreten von falsch negativen Tests könnten auch eine frühere Antibiotika-Exposition und ein Rückgang der Antikörperbildung während späteren Krankheitsstadien oder Reinfektionen sein. (72)

Von klinischer Bedeutung ist, ähnlich wie beim VDRL-Test, dass ein negativer IgM-Test eine behandlungsbedürftige Syphilis nicht ausschließt.(75)

5.2.3 IgG-FTA-ABS-Test

Der FTA-Abs-Test wird als Bestätigungstest nach einem positiv ausgefallenen Suchtest bei der Diagnostik der Sekundär- und Tertiärsyphilis und zum Ausschluss einer latenten Syphilis eingesetzt. (75) Die IgG-Immunantwort beginnt etwa vier Wochen nach einer Syphilis-Infektion. Bei HIV-infizierten Patienten, vor allem in fortgeschrittenen Stadien wird in der Literatur eine verspätete IgG-Antwort beschrieben.(55)

5.2.3.1 Falsch negativer IgG-FTA-ABS-Test

Den einzigen falsch negativen IgG-FTA-ABS-Test fanden wir bei einem HIV-positiven Patienten im Stadium A3. Weil der Patient einen Primäraffekt hatte, wäre es möglich, dass die IgG-Serokonversion in diesem frühen Stadium noch nicht stattgefunden hatte, allerdings hätte man im späterem Verlauf eine Serokonversion erwartet, die jedoch nicht eingetreten ist.

5.2.3.2 Seroreversion von FTA-ABS-Tests

Es ist nicht eindeutig geklärt, ob zwischen einer Seroreversion eines treponemalen Tests und der Immunschwäche ein Zusammenhang besteht. Es ist aber bekannt, dass der FTA-Abs-Test nach einer Therapie schneller rückläufig ist als der TPHA-Test und dass der Titer bei HIV-negativen Patienten ganz verschwinden kann (Seroreversion). (8)

Manche Autoren fanden eine Seroreversion von FTA-ABS-Tests nur bei HIV-positiven und nicht bei HIV-negativen Patienten.(12,15) Andere fanden Seroreversionen in beiden Gruppen.(9) Wieder andere fanden eine Korrelation mit niedrigen CD4+Zellzahlen für die Seroreversion des FTA-Abs-Tests. (8)

Basierend auf einer retrospektiven Studie meinen Haas et al, dass eine Seroreversion im treponemalen Test eher vom aktuellen Immunstatus abhängt, als von der vergangenen Zeit seit der aktuellen Syphilisinfektion. (12)

5.2.4 TPHA-Test

Der Treponema pallidum Hämagglutinationstest ist ein hochempfindlicher und spezifischer Screeningtest für die Syphilis. Er gehört zu den treponemenspezifischen Tests. Die mit den treponemalen Reaktionen nachgewiesenen Antikörper sind direkt gegen Treponema pallidum gerichtet. Mit dem Test werden sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper erfasst. Drei bis vier Wochen post infectionem wird der Test reaktiv, und bleibt auch bei behandelter Syphilis meist lebenslang als sogenannte Seronarbe, häufig mit niedrigem Titer, positiv. Daher ist er als Verlaufs- und Therapiekontrolle ungeeignet. Im Verlauf der HIV-Infektion mit schwerer Immunschwäche kann sich die Seronarbe (TPHA und FTA-Abs-Test reaktiv) bei ungefähr einem Drittel der Patienten zurückbilden.(6,56) Bei immunkompetenten Patienten ist das Verschwinden einer Seronarbe außerordentlich selten.

5.2.4.1 Falsch negative TPHA-Tests

Falsch negative TPHA-Tests bei HIV-positiven Patienten werden in der Literatur beschrieben.(15)

In der HIV-positiven Patientengruppe fanden wir einen Anteil von 13,8 % an falsch negativen Tests. Demgegenüber fanden wir keinen HIV-negativen Patienten mit falsch negativem Test. Beim einzigen Patienten der HIV-negativen Gruppe, der einmalig (vor Therapiebeginn) einen nichtreaktiven Test aufwies, war der Titer wahrscheinlich wegen des frühen Stadiums der Syphilis (Primäraffekt) noch nicht angestiegen. Dafür spricht die im späteren Verlauf erfolgte Serokonversion.

Es wurde schon bei der Diskussion der VDRL-Test erwähnt, dass die vier HIV-Patienten mit falsch negativem TPHA-Test auch falsch negative VDRL-Tests hatten und drei von den vier Patienten eine Syphilis latens.

5.2.4.2 Seroreversion des TPHA-Titers

Es ist bekannt, dass der TPHA-Test bei fast allen Syphilispatienten über sehr lange Zeit, meist lebenslang reaktiv bleibt (Seronarbe).

Wir fanden dementsprechend in unserer HIV-negativen Gruppe keine Seroreversion des TPHA-Tests. Bei 14 % der HIV-positiven Patienten war der TPHA dagegen innerhalb von zwölf Monaten negativ geworden.

Bei einem dieser Patienten fand sich eine besonders interessante serologische Konstellation. Der TPHA wurde drei Monate nach Therapiebeginn nichtreaktiv. Der VDRL- und der IgG FTA-Abs-Test waren durchgehend negativ. Die IgM-FTA-Abs- und 19s IgM-FTA-Abs Tests fielen einmalig (vor Therapiebeginn) reaktiv aus. Der Patient hatte eine primäre Syphilis mit positivem Dunkelfeldnachweis und positiver PCR und befand sich in HIV-Stadium A3, mit 50-60 CD4+ Zellen/③l. Möglicherweise wurde bei diesem Patienten durch die fortgeschrittene Immuninsuffizienz die Bildung spezifischer IgG-Antikörper komplett verhindert.

Über eine Seroreversion der TPHA-Titer bei HIV-Patienten wird auch von anderen Autoren berichtet. (8, 14)

Eine Korrelation mit niedrigen CD4+Zahlen wurde dabei nicht festgestellt. Janier und Mitarbeiter bemerken in diesem Zusammenhang, dass ein nichtreaktiver TPHA-Test eine vorausgegangene Syphilisinfektion bei HIV-Infizierten nicht ausschließt. (8)

Die Konsequenz ist, dass eine alleinige TPHA-Testung bei HIV-Patienten als Screening-Untersuchung nicht ausreicht. Hier muss die Kombination mit anderen Tests erfolgen, am besten mit Lipoidantikörper-Tests und auch einem zusätzlichen

spezifischen Test, wie zum Beispiel einem FTA-Abs- oder EIA-Test, da theoretisch alle einzeln falsch negativ ausfallen können.

5.2.4.3 Extrem hohe TPHA-Titer

Extrem hohe TPHA-Titer sollen bei HIV-Patienten gehäuft vorkommen. (72)

Wir konnten in unseren beiden Gruppen einen vergleichbaren und jeweils relativ hohen Anteil an extremen TPHA-Titern (μ 1:10240) finden, also nicht nur bei den HIV-infizierten Patienten. Diese sehr hohen Titer waren jeweils im Verlauf rückgängig. Unabhängig vom HIV-Status fanden sich besonders hohe TPHA-Titer bei drei von den insgesamt fünf Neurosyphilispatienten.

5.2.4.4 TPHA-Titerverlauf

Bei dem TPHA-Titerverlauf unserer Patienten fiel auf, dass HIV-infizierte Patienten in der Regel höhere Titer aufwiesen, besonders vor und drei Monate nach Therapiebeginn. Demgegenüber gab es mehr HIV-negative Patienten mit schwachreaktiven TPHA-Titern (25 %-42 %, je nach Zeitpunkt der Kontrolle).

5.3.1 CD4+-Zellzahl in Bezug zur klinischen Manifestation der Syphilis

Es wurden die Mittelwerte der CD4+-Zellzahlen der HIV-positiven Patienten in verschiedenen Manifestationsformen der Syphilis verglichen. Am auffälligsten waren die extrem niedrigen CD4-Zellzahlen beider Neurosyphilispatienten (Mittelwert 61/ μ l, SD1). In allen anderen Manifestationsformen der Syphilis hatten die Patienten mittlere CD4-Zellzahlen zwischen 325/ μ l und 467/ μ l. Die im Vergleich mit anderen Syphilisstadien extrem niedrigen CD4+-T-Zellzahlen bei HIV-positiven Neurosyphilispatienten könnten zwar ein schwer beeinträchtigt

Immunsystem dieser Patienten widerspiegeln, dies kann jedoch aufgrund der kleinen Zahl von Patienten nicht verallgemeinert werden.

In einer früheren retrospektiven Studie (72) wurden nämlich höhere CD4+ Zellzahlen (351/ μ l) bei Neurosyphilis-Patienten gefunden, während dort für die maligne Syphilis die niedrigsten Zellzahlen (307/ μ l) dokumentiert wurden, was wir so nicht beobachtet haben (CD4+-Zellzahl unserer beiden Syphilis maligna-Patienten 442/ μ l).

5.3.2 Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion

Verschiedene Untersuchungen schon vor der HIV-Ära zeigten, dass eine Infektion mit *Treponema pallidum* in einigen Krankheitsstadien eine Immunsuppression im Organismus bewirkt. Betroffen ist hier hauptsächlich die zelluläre Immunität.(67) Spätere Studien nach dem Ausbruch der AIDS-Epidemie haben diese Beobachtungen unterstützt.

Um die menschliche Immunantwort auf eine Infektion mit *Treponema pallidum* zu charakterisieren, untersuchten Pope und Mitarbeiter (68) Lymphozyten-Subklassen von Syphilispatienten und verglichen sie mit Lymphozyten-Subklassen einer normalen Population ohne Syphilisinfektion. Dabei fanden sie signifikant niedrigere CD4+- und höhere CD8+-Zellzahlen bei Syphilis-patienten als bei der nicht mit Syphilis infizierten Population.

Weitere Untersuchungen, die bei HIV-infizierten Syphilispatienten durchgeführt wurden, führten zu neuen Erkenntnissen.

Larsen et al. berichteten über einen durch Infektion mit *T. pallidum* verursachten stärkeren Rückgang der CD4-Rezeptor-tragenden Zellen bei HIV-positiven Patienten (57).

Bei HIV-Infizierten kann durch die entzündungsbedingte Stimulation des Immunsystems die Virusreplikation angestoßen werden. Eine T-Zell-Aktivierung durch infektiöse Agentien führt zu verstärkter Expression von wichtigen viralen Genen, die zu einer schnelleren Progression der HIV-Erkrankung führen können. (70, 71)

Syphilis könnte, neben anderen Infektionen, ein solcher Triggerfaktor sein, weswegen eine STD-Prävention und eine komplette Eradikation vorhandener Erreger schon in den frühen Syphilisstadien durchgeführt werden sollte. (69)

Als Indikator der immunologischen Dysfunktion haben wir die Zahl der CD4+ T-Zellen im Verlauf der Syphiliserkrankung verfolgt.

Weder bei der graphischen Darstellung für die CD4+Zell-Einzelverläufe noch bei Berechnungen von Mittelwerten und Medianen konnten wir eine wesentlichen Verlaufsveränderung der CD4+ Zellzahlen bei den HIV-infizierten Syphilispatienten beobachten. Die CD4-Zellzahlen der HIV-negativen Patienten wurden nicht untersucht.

Demgegenüber fanden andere Autoren einen bemerkenswerten Abfall der CD4+ Zellen während einer Nachuntersuchungszeit von 4,3 Jahren.(von anfänglich 578 auf 139) (Mittelwerte).(8)

Ob dieser allmähliche Abfall der CD4+ Zellen auf einen Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion zurückzuführen ist, oder auch ohne eine Syphilis, alleine durch die HIV-Infektion in gleicher Höhe eingetreten wäre, ist fraglich.

Nach den Ergebnissen unserer Studie nimmt eine erfolgreich behandelte Syphilis keinen bemerkenswerten Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion. Es bleibt jedoch zu vermuten, dass eine unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Syphilis den Verlauf der HIV-Erkrankung negativ beeinflusst. (42)

Um den Einfluss der Syphilis auf den Verlauf der HIV-Infektion noch genauer zu prüfen, müsste man in einer anders konzipierten Studie HIV- und Syphiliskoinfizierte Patienten mit einer HIV-Population ohne Syphilis vergleichen.

5.4 Neurologische Untersuchung inklusive Liquorpunktion

Bei der Auswertung der neurologischen Beteiligung bei einer Syphiliserkrankung konnten wir nur beschreibend vorgehen. Dabei lag die Problematik teilweise darin, Patienten für eine zweite Liquorpunktion zu gewinnen, nachdem sie sich subjektiv nach der erfolgreichen Behandlung wieder wohl fühlten. So fehlen oft

die wichtigsten Daten, nämlich die Kontrollproben, mit denen man Vergleiche vor und nach Therapie machen könnte.

Ein gehäuftes Vorkommen an Neurosyphilis in der HIV-positiven Gruppe, wie in der Literatur beschrieben (42,72) konnten wir nicht feststellen. Dies könnte jedoch auf die insgesamt doch recht kleine Gruppengröße zurück zu führen sein.

Wir hatten zwei Patienten mit der definitiven Diagnose einer Neurosyphilis in der HIV-infizierten Gruppe und drei Patienten in der Kontrollgruppe. Ursprünglich wurden mehr Neurosyphilispatienten in die Studie eingeschlossen, da diese jedoch nicht mehr zu den Kontrollen erschienen, konnte man ihre Daten bei der Auswertung nicht berücksichtigen.

Bei einigen Patienten konnte man eine neurologische Beteiligung nicht sicher ausschließen. Sie wurden daher sicherheitshalber so behandelt, als wäre ein Neurosyphilis nachgewiesen worden.

Nach Empfehlungen der CDC wird die Diagnose einer Neurosyphilis dann gestellt, wenn die Syphilisserologie im Serum reaktiv ausfällt, und in der Zerebrospinalflüssigkeit Protein- oder Zellzahlveränderungen oder reaktive Liquor-VDRL-Antikörpertiter mit oder ohne klinische Manifestationen bestehen. Bei Neurosyphilis ist die Leukozytenzahl im Liquor normalerweise erhöht und ihr Rückgang zeigt sensitiv die Effektivität einer Therapie an. Als serologischer Standardtest in der Zerebrospinalflüssigkeit gilt der Liquor-VDRL-Test. Wenn er reaktiv ist (ohne Blutkontamination), spricht das für eine Neurosyphilis. Da es jedoch Ausnahmen gibt (falsch negativer Liquor-VDRL-Test), wird auch der Liquor-FTA-ABS-Test für die Diagnose einer Neurosyphilis empfohlen. Er soll hochsensitiv, aber weniger spezifisch sein (mehr falsch positive Ergebnisse). (26, 60)

Zusätzlich wird mit der Berechnung des ITPa-Index² eine spezifische Antikörpersynthese im ZNS nachgewiesen. Ein positiver ITPa-Index bedeutet andererseits nicht unbedingt eine behandlungsbedürftige Infektion. Eine treponemenspezifische Antikörperbildung kann auch nach einer erfolgreichen Therapie über Jahre persistieren. Das Ziel dieser Untersuchung ist vielmehr die Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen.

Über einen Therapiebedarf wird schließlich klinisch entschieden, gerade weil die Syphilisserologie nicht immer reaktiv ausfällt. (29)

Bei der Darstellung der Ergebnisse unserer Studie (siehe Kapitel 4.4) fällt auf, wie schwer die Diagnose einer Neurosyphilis zu stellen sein kann. Einerseits gibt es Patienten, die neurologische Symptome ohne eindeutig nachweisbare Liquorveränderungen bieten. Andererseits fanden wir Patienten mit entsprechenden Liquorveränderungen, die aber klinisch keine Auffälligkeiten zeigten.

Nach Dowell et al. weist ungefähr die Hälfte aller HIV-Patienten mit serologisch nachweisbarer Syphilis trotz Vorhandensein einer Neurosyphilis keine neurologischen Symptome auf. (28) Andererseits berichteten Rolfs und Mitarbeiter (16), dass ein ZNS-Befall bei einer Syphilis im frühen Stadium typisch ist. Sie fanden allerdings keinen Anhalt für eine klinische Relevanz. Darüber hinaus konnte ein Treponemen-Nachweis im Liquor bei HIV-Infizierten nicht häufiger als bei nicht HIV-Infizierten gefunden werden.(16)

Unter den elf HIV-positiven Patienten, die entweder neurologische Symptome hatten oder Liquorveränderungen aufwiesen, konnte bei nahezu allen Patienten eine neurologische Beteiligung zumindest nicht sicher ausschließen.

Die Schwierigkeiten bei der Diagnose einer Neurosyphilis bei HIV-Patienten rühren daher, dass unspezifische Liquorveränderungen wie Eiweißerhöhung und

²ITPa-Index (Intrathekal produzierte Treponema pallidum Antikörper):

TPHA-Titer im Liquor : IgG im Liquor

TPHA-Titer im Serum : IgG im Serum

ITPa > 2,0 : Verdacht auf ZNS-Befall durch Treponemen

ITPa ≥3,0 : spezifische Antikörpersynthese im ZNS (mit hoher Spezifität und Sensitivität)

Pleozytose auch durch die HIV-Infektion oder durch sonstige Koinfektionen, die HIV-Infizierte häufig aufweisen, verursacht werden können. Andererseits wäre es möglich, dass in der Zerebrospinalflüssigkeit von HIV-Patienten die Syphilis-serologie falsch negativ ausfällt, wie das auch im Serum dieser Patienten häufig vorkommt.

Wegen der häufig problematischen Liquordiagnostik (Interpretation unsicherer Befunde, Gewinnung verwertbarer Proben etc.) werden auch Versuche für die Charakterisierung von Seren von Neurosyphilispatienten durchgeführt.

Gordon et al. berichten zum Beispiel über einen initial sehr hohen Serum-RPR-Titer bei HIV-infizierten Neurosyphilispatienten.(27)

Bei dem VDRL-Test, den wir während der Studie einsetzten, konnten wir keine besonders hohen Cardiolipinantikörpertiter feststellen. Aber es fielen initial hohe bis extrem hohe Serum-TPHA-Titer bei Patienten mit möglicher neurologischer Beteiligung auf. Diese Beobachtung traf sowohl für HIV-positive als auch für den nicht HIV-infizierten Patienten zu.

Die Ergebnisse unserer Studie und die in der Literatur zitierten Erkenntnisse zur Neurosyphilis bei HIV-Infektion lassen folgende Schlüsse zu:

1. Eine Erkrankung des ZNS kann in jedem Stadium der Syphilis vorkommen. Bei jedem Patienten mit klinischen Anzeichen für eine neurologische Beteiligung ist daher die Durchführung einer Liquoruntersuchung sinnvoll. Bei pathologischen Liquorbefunden sollten nach Therapie Verlaufskontrolluntersuchungen erfolgen und bei Bedarf die Therapie wiederholt werden.
2. Bei unklaren Liquor- oder Serologiebefunden von HIV-Infizierten, wie zum Beispiel falsch negativen Testergebnissen oder fehlendem Titerabfall, aber klinischem Anhalt für eine neurologische Beteiligung, sollte immer therapiert werden.

3. Wegen gehäuftem Auftreten von hohen TPHA-Titern bei Neurosyphilispatienten empfiehlt sich immer der Ausschluss einer Neurosyphilis bei Patienten mit solchen Befunden sowohl bei HIV-Infizierten als auch nicht HIV-Infizierten.

4. Bei HIV-Patienten mit einer spät latenten- und einer Syphilis unbekannter Dauer wird grundsätzlich eine Liquorpunktion vor Therapiebeginn empfohlen. (60)

6. ZUSAMMENFASSUNG

Unter dem Aspekt der steigenden Inzidenz der Syphilis und häufiger Komorbidität mit HIV-Infektion sowie zahlreicher Berichte über atypische klinische und serologische Befunde bei HIV-infizierten Syphilispatienten wurde in einer prospektiven Studie eine Gruppe (1) von 29 HIV-positiven Patienten (26 Männer und 3 Frauen, Alter median 33 J.) mit einer Gruppe (2) von 28 HIV-negativen Patienten (24 Männer, 4 Frauen, Alter median 32 J.), die alle eine aktive, therapiebedürftige Syphilis hatten, unter standardisierter Therapie bezüglich serologischer und klinischer Verläufe sowie des Therapieerfolges verglichen.

Über 50 % aller männlichen Patienten (76 % in Gruppe 1, 25 % in Gruppe 2) gehörten zu der Risikogruppe der Männer die Sex mit Männern haben.

Bei HIV-Infizierten kam eine Syphilis latens häufiger als in der Kontrollgruppe vor (41 % vs. 21 % / $p = 0,09$; n.s.).

Syphilis maligna kam ausschließlich bei zwei HIV-Infizierten vor, und trat bei CD4+ Zellzahlen von 494/ μ l bzw. 390/ μ l auf.

HIV-Patienten mit primärer und sekundärer Syphilis sowie mit Neurosyphilis zeigten ansonsten die gleichen klinischen Symptome wie die Patienten der Kontrollgruppe.

Bei HIV-Patienten wurden anamnestisch signifikant häufiger andere STDs als bei nicht HIV-Infizierten gefunden (34,5 % vs. 10,7 % / $p < 0,05$).

Bei HIV-Infizierten wurden falsch negative Seroreaktionen im VDRL-, 19s IgM-FTA-Abs-, IgG-FTA-Abs- und TPHA-Tests registriert. Zum einen traten diese Befunde bei CD4+Zellzahlen <500 auf, und waren daher vermutlich mit der HIV-bedingten Immundefizienz assoziiert. Zum anderen hatten diese Patienten gehäuft eine Syphilis latens, bei der die serologischen Befunde von den frühen klinischen Stadien der Syphilis abweichen können.

Extrem hohe TPHA-Titer ($\geq 1:10240$) wurden in hohem Anteil (>30 %) in beiden Gruppen beobachtet. Sie fielen vor allem bei Patienten mit neurologischer Beteiligung in beiden Gruppen auf.

Eine Seroreversion des TPHA-Titers, die gleichzeitig ein Verschwinden der Seronarbe bedeutet, konnten wir ausschließlich bei HIV-positiven Patienten finden (n=3 Patienten). Ein nicht reaktiver TPHA-Test schließt bei HIV-Patienten eine frühere Syphilisinfektion nicht aus, weswegen bei diesen Patienten ein TPHA-Test alleine als Screening nicht ausreicht.

Bei HIV-negativen Patienten wurden häufiger niedrigere, bei HIV-Infizierten häufiger höhere TPHA-Titer gefunden.

Eine frühe serologische Antwort auf die Therapie (mindestens zweifacher Titerabfall im VDRL-Test drei Monate nach Therapiebeginn) war bei HIV-negativen Patienten (75 % vs. 55 %) häufiger zu finden als bei den immundefizienten HIV-Patienten.

Ein gehäuftes Vorkommen von Neurosyphilis konnten wir bei den HIV-infizierten Patienten nicht finden.

Eine Beteiligung des ZNS bei frühen Formen der Syphilis wird auch bei nicht HIV-Infizierten beobachtet. Die klinische Relevanz ist ungeklärt. Nicht immer führt die Liquorpunktion zu einer klaren Aussage. Sie sollte dennoch bei allen Syphilispatienten mit neurologischen Symptomen, bei ausbleibendem Titerabfall nach einer Therapie und bei ungewöhnlichen klinischen und serologischen Manifestationen erfolgen.

Am Ende der einjährigen Nachbeobachtungszeit wurde kein klinisch definierter, aber ein serologisch definierter Therapieversager in der HIV-infizierten Gruppe diagnostiziert. Alle HIV-negativen Patienten waren sowohl klinisch als auch nach serologischen Kriterien erfolgreich therapiert.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der DSTDG sind auch bei HIV-infizierten Patienten wirksam.

Eine erkennbare Verschlechterung der HIV-Infektion (deutliche Abnahme der CD4+T-Zellzahl) konnten wir bei den HIV-Patienten im ersten Jahr nach Therapiebeginn nicht beobachten.

7. CONCLUSIONS

In a prospective study, a group (1) of 29 HIV-positive patients was compared to a group (2) of 28 HIV-negative patients, who all suffered from an active syphilis requiring therapy using standardized therapy regarding serological and clinical processes as well as therapy results.

The focus of this study was on increasing incidence of syphilis and frequent comorbidity with HIV-infection as well as numerous reports on atypical clinical features and serological findings among HIV-infected syphilis patients.

More than fifty percent of all male patients (76 % group 1; 25 % group 2) belonged to the risk group of men who have sex with men.

In the HIV-infected group active latent syphilis was twice as frequent as in group 2 (41 % vs. 21 % $p=0,09$ n.s).

Syphilis maligna was observed in 2 HIV-positive patients exclusively and associated with CD4 count 494/ μ l and 390/ μ l.

HIV-infected patients showed the same clinical symptoms of primary, secondary and neurosyphilis as HIV-negative controls.

HIV-infected patients had a significantly higher number of previous STDs in their history than patients without HIV-infection. (34,5 % vs. 10,7 % / $p<0,05$).

Several false negative results of VDRL-, 19S IgM-, IgG-FTA-Abs- and TPHA-tests were observed in HIV-positive patients exclusively. These findings were associated with CD4-counts < 500 which are an indicator of acquired immunodeficiency. Furthermore, the HIV-infected patients had a high rate of latent syphilis.

Extremely high TPHA-titers ($\geq 1:10240$) were observed in both groups and found especially in patients with neurological involvement.

Seroreversion of positive TPHA-titers which implicates the disappearance of the syphilis serostigma, was found in HIV-infected patients exclusively. Because a non-reactive TPHA-test does not rule out an active syphilis infection, the TPHA-test alone is not sufficient for the screening these patients.

Lower TPHA-titers were found frequently in HIV-negative patients, whereas high titers were more typical for HIV-infected patients.

Early serological response to the therapy (twofold decrease of VDRL-titers after three months) was more frequent in the HIV-negative patients (75 % vs. 55 %) than in HIV-positive Patients with acquired immunodeficiency.

The prevalence of neurosyphilis was comparable in groups of patients.

Invasion of the central nervous system in early syphilis could be observed in HIV-negative patients too. The clinical relevance of these findings still has to be clarified and the liquor puncture does not always lead to a clear result. Therefore, CSF diagnostics should be performed in all patients with neurological symptoms and in patients with asymptomatic latent syphilis. Posttreatment controls are necessary in all patients who continue to have uncommon clinical and serological findings or did not show a twofold decrease of VDRL-titers 3 months after therapy.

After one year of follow up no clinical but one serological treatment failure was observed in the HIV-infected patients group. The standardised treatment resulted in complete clinical and serological cure in all HIV-negative patients.

The current treatment recommendations of the German STD Society for syphilis treatment are effective in HIV-infected patients too.

One year after treatment no negative influence of syphilis infection on the course of HIV-infection (notable decline of CD4-cell count) was observed.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. K. H. Leven
Die Geschichte der Infektionskrankheiten: von der Antike bis ins 20.
Jahrhundert
Ecomed: Landsberg/Lech 1997, S.53
2. P. Fritsch
Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas
Springer; Berlin, Heidelberg, New York 1998, S. 839-872
3. H. Schöfer
Syphilis: Besonderheiten bei HIV-Infektion
Allergologie 1994;309-315
4. U. Marcus
Zunahme von sexuellem Risikoverhalten und sexuell übertragbaren
Infektionen bei homosexuellen Männern
Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz
2002; 45:40-46
Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York 2002
5. I. De Vincenci, for the European Study Group on Heterosexual
Transmission of HIV.
A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by
heterosexual partners.
N Engl J Med 1994;331: 341-346
6. O. Braun-Falco, G. Plewig, H. H. Wolff
Dermatologie und Venerologie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997, 4. Auflage S.125-158

7. Centers for Disease Control
STD Treatment Guidelines
Morbidity and Mortality Weekly Report 1993; 42: 1-47
8. M. Janier, C. Chastang, E. Spindler, S. Strazzi, C. Rabian, A. Marcelli
A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis.
Dermatology 1999; 198:362-369
9. M. N. Gourevitch, P.A. Selwyn, K. Davenny, D. Buono, E. E. Schoenbaum,
R. S. Klein, G.H. Friedlang
Effects of HIV-infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users.
Ann Intern Med 1993; 118:350-355
10. S. A. Larsen
Serological reactions when syphilis and HIV occur as coinfections.
Summing up College of American Pathologists Diagnostic Immunology
Resource Committee Publication edited by RA. Savage Autumn 1989
11. B. Hicks, P.M. Benson, G. P. Lupton, E. C. Tramont
Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi's sarcoma. A diagnostic dilemma.
Ann Intern Med 1987; 107:492-495
12. Haas, G. Bolan, S. Larsen, et al
Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection.
J Infect Dis 1990;162:862-8

13. Robert Koch Institut; Berlin
Ausbrüche von Syphilis unter homosexuellen Männern in mehreren
Ländern
Epid Bull 2001;10:73-74
14. Robert Koch Institut; Berlin
Gonorrhoe und Syphilis in Deutschland bis zum Jahr 2000
Epid Bull 2001;38:289-291
15. P. D. R. Johnson, S. R. Graves, L. Stewart, et al
Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection
AIDS 1991;5:419-423
16. R. T. Rolfs, M. R. Joesoef, E. F. Hendershot, A. M. Rompalo, et al
A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with
and without human immunodeficiency virus infection.
N Engl J Med 1997;337:307-314
17. L. Gwanzura, A. Latif, M. Bassett, et al
Syphilis serology and HIV-infection in Harare, Zimbabwe.
Sex Transm Infect 1999;75:426-430
18. D.T. Flemming, W. C. Levine, D.L. Trees et al
Syphilis in Atlanta during an era of declining incidence.
Sex Transm Dis 2000;27:68-73
19. T. Nopkesorn, P.A. Mock, T.D. Mastro et al
HIV-1 subtype E incidence and sexually transmitted diseases in a cohort of
military conscripts in northern Thailand.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;1:18: 372-379

20. Robert Koch Institut; Berlin
International Congress of Sexually Transmitted Infections, Berlin, Juni
2001: Zu Entwicklungstendenzen der Gonorrhoe, Syphilis und der HIV-
Infektionen
Epid Bull 2001;40:305-307
21. Robert Koch Institut; Berlin
Anmerkung zu den gegenwärtig gemeldeten Syphilis-Erkrankungen
Epid Bull 2001;45:345
22. I.A. Gurland, L. Korn, L. Edelman, F. Wallach
An unusual manifestation of acquired syphilis
CID 2001;32:667-669
23. E. A. Liotta, G.W. Turiansky, B. J. Berberian, V. I. Sulica, M. M.
Tomaszewski
Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients
Cutis 2000; 66:383-389
24. K.P. Kyriakis, M. Hadjivassiliou
HIV-1 infection-associated risk factors among sexually transmitted disease
patients in Athens, Greece: 1990 to 1996.
Sex Transm Dis 2000; 27:259-265
25. H. J. H. Engelkens, F.J.W. ten Kate, J. Judanarso et al
The localisation of treponemes and characterisation of the inflammatory
infiltrate in skin biopsies from patients with primary or secondary syphilis,
or early infectious yaws
Genitourin Med 1993;69:102-107
26. Centers for Disease Control
Treatment Guidelines Syphilis
Morbidity and Mortality Weekly Report 1998;47:28-49
27. S.M. Gordon, M.E. Eaton, R. George et al

- The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection
N Engl J Med 1994;331:1469-1473
28. M. E. Dowell, P. G. Ross, D. M. Musher, T. R. Cate, R. E. Baughn
Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus.
Am J Med 1992;93:481-488
29. Robert Koch Institut; Berlin
Hinweise zur Labordiagnostik der Neurosyphilis
Epid Bull 2002;8:64-65
30. C. Y. Chen, R. C. Ballard, C. M. Beck-Sague et al
Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa: the herpetic connection.
Sex Transm Dis 2000; 27: 21-29
31. R. L. Jurado, J. Campbell, P. D. Martin
Prozone phenomenon in secondary syphilis.
Arch Intern Med 1993; 153:2496-2498
32. S. I. Egglestone, A. J. L. Turner
Serological diagnosis of syphilis
Communicable disease and public health 2000; 3:158-162
33. C. M. Hutchinson, E. W. Hook, M. Shepherd
Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection
Ann Intern Med 1994;121:94-99

34. D. M. Musher, R. J. Hamill, R. E. Baughn
Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment
Ann Intern Med 1990; 113:872-881
35. D. R. Johns, M. Tierney, D. Felsenstein
Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus
N Engl J Med 1987; 316: 1569-1572
36. G. P. Thami, S. Kaur, R. Gupta, A. J. Kanwar, S. Sood
Syphilitic panuveitis and asymptomatic neurosyphilis: a marker of HIV infection.
Int J STD AIDS 2001;12: 754-756
37. B. Kumar, S. Muralidhar
Malignant syphilis: a review
AIDS PATIENT CARE and STDs 1998; 12:921-925
38. Czelusta, A. Yen-Moore, M. Van der Straten et al
An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients.
J Am Acad Dermatol 2000;43: 409-432
39. T. J. Sellati, D. A. Wilkinson, J. S. Sheffield et al
Virulent treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immuno-deficiency virus type 1.
J Infect Dis 2000; 181: 283-293

40. J. Goemann, M. Kivuvu, N. Nzila et al
Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women
Genitourin Med 1995; 71: 275-279
41. G. F. de Larranaga, R. R. Forastiero, L. O. Carreras, B. S. Alonso
Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome.
Thromb Res 1999; 96:19-25
42. Plettenberg, W. Bahlmann, A. Stoehr, W. Meigel
Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten
DMW 1991;116:968-972
43. N. Gregory, M. Sanchez, M. R. Buchness
The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection
J Am Acad Dermatol 1990;22:1661-1667
44. T. J. Sellati, S. L. Waldrop, J.C. Salazar et al
The cutaneous response in humans to *Treponema pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity.
J Immunol 2001; 166: 4131-4140
45. D. Mabey
Interactions between HIV infection and other sexually transmitted diseases
Trop Med Int Health 2000;5: 32-39

46. V. G. Fowler, G. L. Maxwell, S. A. Myers et al
Failure of benzathine penicillin in a case of seronegative secondary syphilis in a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: case report and review of the literature
Arch Dermatol 2001;137: 1001-1003
47. A. M. Rompalo, J. Lawlor, P. Seaman, T. C. Quinn, J. M. Zenilman, E. W. Hook
Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection
Sex Transm Dis 2001;28: 448-454
48. M. Rompalo, M. R. Joesoef, J. A. O` Donnell et al
Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study.
Sex Transm Dis 2001;28:158-165
49. J. D. Radolf, R. P. Kaplan
Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral immune response to treponema pallidum antigens in homosexual man with asymptomatic human immunodeficiency virus infection
J Am Acad Dermatol 1988;18:423-428
50. F. F. Hamers, A. M. Downs
HIV in central and eastern Europe
Lancet 2003;361:1035-1044
51. M. E. Blocker, W. C. Levine, M. E. St Louis
HIV prevalence in patients with syphilis, United States.
Sex Transm Dis 2000; 27: 53-59

52. R. Haburchak
Lessons of syphilis for the age of AIDS
Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc 2000;63:21-26
53. R. T. Schooley
Erworbenes Immundefizienzsyndrom (AIDS)
Medizin. Gesamtdarstellung und Atlas für Studium, Lehre und Praxis
Hsg: H. E. Franz; Landsberg/Lech: ecomed.- Losebl.-Ausg. 2. Aufl. 1991
71.Erg.Lfg.12/01 ecomed 1-26
54. Erbeling, D. Vlahov, K. E. Nelson et al
Syphilis serology in human immunodeficiency virus infection: evidence
for false-negative fluorescent treponemal testing
J Infect Dis 1997;176:1397-1400
55. E. M. Sordillo, B. Hoehl, J. Belch
False-negative fluorescent treponemal test and confirmation of syphilis
infection
J Infect Dis 1998;178:294-295
56. F. Müller, E. G. Lindenschmidt
Zur Problematik des Nachweises treponemaspezifischer IgM-Antikörper
mit dem TPHA-Test bei der Primärsyphilis
extracta dermatologica 1983;7:559
57. S. A. Larsen, B. M. Steiner, A. H. Rudolph
Laboratory diagnosis and interpretations of tests for syphilis
Clin Microbiol Rev 1995; 8:1-21

58. M. Augenbraun
Syphilis und nichtvenerische Treponematosen
Medizin. Gesamtdarstellung und Atlas für Studium, Lehre und Praxis
Hsg: H. E. Franz; Landsberg/Lech: ecomed.- Losebl.-Ausg. 2. Aufl. 1991
78. Erg.Lfg.2/03: 1-27
59. Robert Koch Institut; Berlin
Syphilis im Stadium I- Aspekte der Diagnostik
Epid Bull 2002;5:33-34
60. Centers for Disease Control
STD Treatment Guidelines
Morbidity and Mortality Weekly Report 2002;51:7-29
61. H. C. Lane, H. Masur, L. C. Edgar, G. Whalen, A. H. Rook, A. S. Fauci
Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome
N Engl J Med 1983;309: 453-458
62. J. David, F. S. Rosen
Immunglobulinmangel und zellbedingte Immunität
Medizin. Gesamtdarstellung und Atlas für Studium, Lehre und Praxis
Hsg: H. E. Franz; Landsberg/Lech: ecomed.- Losebl.-Ausg. 2. Aufl. 1991
70.Erg.Lfg.10/01: 1-12
63. WHO Genf
Sexually transmitted diseases.
Fact Sheet N 110; 1997
Zitiert nach: RKI, Epid Bull 2002;5:35-36

64. K. G. Jordan
Neurosyphilis and HIV Infection. Correspondence.
N Engl J Med 1987;317:1473-1474
65. M. Musher, R. F. Schell
The immunology of syphilis.
Hosp Pract (Off)1975;10:45-50
Zitiert nach: N Engl J Med 1987;317:1473-1474
66. M. Metzger
The role of immunologic responses in protection against syphilis.
Zitiert nach: R.C. Johnson, ed. The biology of parasitic spirochetes.
New York Academic Press. 1976: 327-337
67. S. Pavia, J. D. Folds, J. B. Baseman
Cell-mediated immunity during syphilis. A review.
Br J Vener Dis 1978; 54:144-150.
68. V. Pope , S. A Larsen, R. J. Rice, et al
Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocyte
immunophenotypes in persons infected with *Treponema pallidum*.
Clin Diagn Lab Immunology 1994;1:121-124
69. S. Kinloch-de Loäs, B. Radeff, J. H. Saurat
AIDS meets syphilis: changing patterns of the syphilitic infection and its
treatment
Dermatologica 1988; 177:261-264
70. A. Raymond
Evidence mounts that other infections may trigger AIDS virus replication
JAMA 1987;257:2875

71. T. C. Quinn, P. Piot, J. B. Mc Cormick et al
Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immuno-deficiency virus infection.
JAMA 1987;257:2617-21
72. H. Schöfer, M. Imhof, E. Thoma-Greber et al. The German AIDS Study Group
Active syphilis in HIV-infection: a multicentre retrospective survey
Genitourin Med 1996;72:176-181
73. G. Gross
Sexuell übertragbare Erkrankungen. Epidemiologie, Differenzialdiagnostik und Therapie.
MMW Fortschritte der Medizin 2003; 26:594-601
74. Robert Koch Institut; Berlin
Zu den meldepflichtigen Erregernachweisen nach § 7 (3) IfSG
Epid Bull 2001;41:311-314
75. Robert Koch Institut; Berlin
Praktische Empfehlungen zur Serodiagnostik der Syphilis.
Epid Bull 2003;25:191-192
76. H. J. Hagedorn
Die Renaissance der Syphilis. Unsichere Sexualpraktiken erzeugen eine Welle von neuen Ausbrüchen in der westlichen Welt.
Frankfurter Allgemeine Zeitung 2003;156:N2
77. J. Podwinska, R. Zaba, M. Chomik, J. Bowszyc
The ability of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of syphilitic patients to produce IL-2
FEMS Immunol Med Microbiol 1995;12:17-28

78. M. Meurer, Ch. Schulte, M. Fröschl
Seroepidemiologische Beziehung zwischen Syphilis und AIDS
AIDS-Forschung (AIFO) 1987;12:697-699

79. Dressler, M. Wienold
AIDS Taschenwörterbuch
Berlin, Hannover 2003, 7.Aufl. S.136

80. S. Talvar, M. A. Tutakne, V. D. Tiwari
VDRL titres in early syphilis before and after treatment
Genitourin Med 1992; 68: 120-122

81. R. Katz, S. E. Krown, B. Safai et al.
Antigen-specific and polyclonal B-cell responses in patients with acquired
immunodeficiency disease syndrome
Clin Immunol Immunopathol 1986; 39:359-367

9. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AIDS	Acquired immunodeficiency Syndrome
CDC	Centers for Disease Control
DSTDG	Deutsche STD-Gesellschaft
EIA	Enzymimmunoassay
FTA-ABS	Fluorescence-treponema-Antibody-Absorption
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDKF	Intensivierung der klinischen Forschung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IVDU	Intravenous Drug User
PCR	Polymerasekettenreaktion
RKI	Robert Koch Institut
RPR	Rapid-Plasma-Reagin-Test
SPHA	Solide Phase Haemagglutination-Test
STD	Sexually Transmitted Disease
TPHA	Treponema-pallidum-Hemagglutination-Assay
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory-Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

10. ANHANG

	Klinische Kategorien		
	A	B	C
CD4 T-Zell-Kategorien	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit oder LAS	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikator-Krankheiten
1 >500/ μ l	A1	B1	C1
2 200- 499/ μ l	A2	B2	C2
3 <200/ μ l	A3	B3	C3

Tabelle 5: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion (7)

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Syphilis bei HIV-Infizierten und HIV-negativen Patienten

im Zentrum der Dermatologie und Venerologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. H. Schöfer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde in Auszügen auf dem 8th World STI /AIDS Congress, Punta del Este 2003, Uruguay vorgetragen und einige Kernaussagen als Abstract im Kongressband veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 3. Mai 2004

Lebenslauf

Name	Andrea Himsel geb. Eszaki	
geboren	11.11.1969	in Baja, Ungarn
Schulbildung	1976 - 1984	Grundschule in Baja
	1984 - 1988	Gymnasium in Baja
Berufstätigkeit	1986 - 1989	Krankenschwesterausbildung im Stadtkrankenhaus Baja
	1989 - 1990	Weiterbildung zur Fachkrankenschwester für innere Medizin/Chirurgie
	ab 1989	Tätigkeit auf der kardiologischen Intensivstation
	1991	Umzug nach Deutschland, Tätigkeit in der Nachsorgeklinik Bergstraße in Bensheim-Auerbach
	1992	Anerkennungspraktikum als Krankenschwester in Deutschland im ev. Krankenhaus Lampertheim
	1992 - 1998	Krankenschwester im Luisenkrankenhaus Lindenfels; Tätigkeit auf der Intensivstation und als Stationsleitung in der Chirurgie
Studium	1996-2003	Studium der Humanmedizin in Frankfurt/Main PJ-Wahlfach Dermatologie
Universitärer Abschluß	Mai 2003	

Berufstätigkeit	seit 08.2003	Ärztin im Praktikum am Zentrum der Inneren Medizin (Med.Klinik III / Rheumatologie) der Universitätsklinik Frankfurt am Main
	01.10.2004	Erteilung der Approbation/ Forschungsjahr Immunpharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt