

Aus der Sektion Klinische Infektiologie Leiter:

Prof. Dr. Johannes Bogner

Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. Martin Reincke



**RPR-Titer-Rückgang bei mit Lues infizierten HIV⁺-Patienten
in Abhängigkeit des Ausgangstiters, CD4⁺-Zellzahl und
Viruslast bei einmaligem vs. dreimaligem
Lues-Therapie-Schema bzw. Doxycyclin oder
Ceftriaxon-Therapie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Oliver Pullen

aus Bergisch Gladbach

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Stefanie Sammet

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1. EINLEITUNG	1
1.1 GESCHICHTE DER LUES	3
1.2 GESCHICHTE DES HI-VIRUS	3
1.3 STRUKTUR UND REPLIKATION DES HI-VIRUS	4
1.5 PATHOPHYSIOLOGIE DER LUES	7
1.6 EPIDEMIOLOGIE DER LUES IN DEUTSCHLAND	9
1.7 KLINISCHES BILD DER LUES	10
<i>1.7.1 Frühsyphilis, Primärstadium, Lues I</i>	<i>10</i>
<i>1.7.2 Frühsyphilis, Sekundärstadium, Lues II</i>	<i>11</i>
<i>1.7.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium, Lues II</i>	<i>12</i>
<i>1.7.4 Spätsyphilis, Tertiärstadium, Lues III</i>	<i>12</i>
1.8 INTERAKTIONEN ZWISCHEN HIV UND LUES	12
1.9 THERAPIE DER LUES	13
2. ZIELSETZUNG	14
3. MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 STUDIENDESIGN	15
3.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	15
<i>3.2.1 Einteilung der Patienten in Lues-Stadien</i>	<i>20</i>
<i>3.2.2 Therapieansprechen</i>	<i>21</i>
3.3 STATISTISCHE METHODEN	22
4. ERGEBNISSE	23
4.1 DEMOGRAPHISCHES	23
4.2 BASELINE LABORPARAMETER	27
4.3 THERAPIEANSPRECHEN	29
<i>4.3.1 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der CD4⁺-Baseline-Parameter</i>	<i>30</i>

4.3.2 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der HI-Viruslast-Baseline-Parameter	33
4.3.3 RPR-Titer-Rückgang bei Erst- bzw. Reinfektion	36
4.3.4 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich des Lues-Stadiums	38
5. DISKUSSION.....	44
5.1 DISKUSSION DER METHODIK	44
5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
5.3 AUSBLICK	48
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	49
7. DANKSAGUNG	VII
8. LITERATURVERZEICHNIS	VIII
9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	XVII

Abkürzungsverzeichnis

4-MMC	Mephedron
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrom</i>
BPG	Benzathin-Benzylpenicillin G
ART	Antiretrovirale Therapie
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4 ⁺	<i>cluster of differentiation 4</i>
cDNA	komplementäre DNA
cm	<i>cytoplasmic membrane</i>
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
ECM	Extrazellulärmatrix
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
env	<i>envelope glycoprotein</i>
<i>f</i>	<i>Fibrillen</i>
FTA-Abs	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest
gag	<i>group-specific antigen</i>
GHB	γ -Hydroxybutansäure
GRID	<i>Gay Related Immune Deficiency</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papilloma Viren
HTLV	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
IfSG	Infektionsschutzgesetz
i.v.	intravenös
LTR	<i>long terminal repeats</i>
M	Mittelwert
me	<i>outer wall</i>
MSM	<i>men who have sex with men</i>
nef	<i>negative factor</i>
nm	Nanometer
NNRTI	Non-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor

PI	Proteaseinhibitor
p.o.	per os
pol	Polymerase
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
rev	<i>regulator of virion</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPR	<i>rapid plasma reagin</i>
SD	Standardabweichung
SIV	<i>Simian-Immunodeficiency-Virus</i>
SIVcpz	<i>Simian-Immunodeficiency-Virus chimpanzees</i>
SIVsmm	<i>Simian-Immunodeficiency-Virus sooty mangabey monkey</i>
ssp	Subspezies
STI	<i>Sexually Transmitted Infection</i>
STR	<i>Single Tablet Regime</i>
SW	Spannweite
T. pallidum	Treponema pallidum
tat	<i>transactivation of transcription</i>
TPPA	Treponema Pallidum Partikelagglutinationstest
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
vif	<i>virion infectivity factor</i>
VL	Viruslast
vpr	<i>viral protein r</i>
vpu	<i>viral protein u</i>
vs	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Schematische Darstellung des HI-Virion</i>	5
<i>Abb. 2 HIV Genom</i>	6
<i>Abb. 3 Anstieg der HIV-Prävalenz in Deutschland</i>	7
<i>Abb. 4 Morphologie T. pallidum 80.000-fache elektronenmikroskopische Vergrößerung</i>	8
<i>Abb. 5 Anzahl der gemeldeten Lues-Infektionen aufgeteilt nach Transmissionsweg</i>	10
<i>Abb. 6 Unterschiede der HIV-Proteine</i>	18
<i>Abb. 7 Ethnische Zugehörigkeit des Patientenkollektivs</i>	24
<i>Abb. 8 Lues Infektionen aufgeschlüsselt nach Jahr der Diagnose</i>	25
<i>Abb. 9 ART-Einnahme zum Lues-Diagnosezeitpunkt</i>	26
<i>Abb. 10 Streudiagramm aller Fälle mit nachweisbarer HI-Viruslast</i>	27
<i>Abb. 11 RPR-Titer Rückgang</i>	29
<i>Abb. 12 RPR-Titer aufgeteilt nach CD4⁺-Status</i>	30
<i>Abb. 13 RPR-Titer Rückgang Gruppe ≥ 350 Zellen/μl</i>	31
<i>Abb. 14 RPR-Titer-Rückgang Gruppe < 350 Zellen/μl</i>	32
<i>Abb. 15 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der initialen HI-Viruslast</i>	33
<i>Abb. 16 RPR-Titer-Rückgang Gruppe HI-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze</i>	34
<i>Abb. 17 RPR-Titer-Rückgang Gruppe initial nachweisbare HI-Viruslast</i>	35
<i>Abb. 18 Entwicklung des RPR-Titers bei Erst- bzw. Reinfektion</i>	36
<i>Abb. 19 RPR-Titer-Rückgang bei Patienten mit Lues-Reinfektion</i>	37
<i>Abb. 20 RPR-Titer-Rückgang bei Patienten mit Lues-Erstinfektion</i>	38
<i>Abb. 21 Rückgang des RPR-Titers aufgeteilt nach Lues-Stadien</i>	39
<i>Abb. 22 RPR-Titer in der Gruppe Einmalgabe BPG aufgeteilt nach Lues-Stadien</i>	40
<i>Abb. 23 RPR-Titer in der Gruppe Dreimalgabe BPG aufgeteilt nach Lues-Stadien</i>	41
<i>Abb. 24 RPR-Titer in der Gruppe Ceftriaxon-Therapie aufgeteilt nach Lues-Stadien</i> ..	42
<i>Abb. 25 RPR-Titer in der Gruppe Doxycyclin-Therapie aufgeteilt nach Lues-Stadien</i> .	43

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Therapie der Syphilis</i>	19
<i>Tabelle 2 Altersverteilung</i>	23
<i>Tabelle 3 Ethnizität</i>	24
<i>Tabelle 4 Lues-Stadien</i>	25
<i>Tabelle 5 Erstinfektion vs. Reinfektion</i>	26
<i>Tabelle 6 ART-Einnahme zum Lues-Diagnosezeitpunkt</i>	26
<i>Tabelle 7 Baseline Parameter Übersicht</i>	28

1. Einleitung

Lues und das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) gehören zu den sexuell übertragbaren Krankheiten (*sexually transmitted infections*; STI), welche in der heutigen Zeit zunehmend an Bedeutung gewinnen. Sie teilen sich die gleichen Übertragungswege, sowie die gleichen Risikogruppen.^{1,2}

Deutschlandweit sind ansteigende Zahlen von Lues-Neuinfektionen, sowie eine zunehmende Prävalenz der HIV-Infektion festzustellen, wobei der Hauptteil dabei innerhalb von homosexuellen Kontakten (*men who have sex with men*; MSM) zu verzeichnen ist.³⁻⁸

Ergebnisse aus einer 2012 von Bremer veröffentlichten Arbeit geben Hinweise darauf, dass es unter den HIV-positiven MSM eine höhere Bereitschaft gibt, ungeschützte Sexualkontakte einzugehen.^{9,10} Darüber hinaus wird diese höhere Bereitschaft auch durch anonyme Kontaktquellen im Internet für häufig wechselnde Sexualpartner begünstigt.¹¹⁻¹³

Möglicherweise trägt auch die verbesserte Behandlung der HIV bzw. die Einnahme einer Präexposition prophylaxe (PrEP) dazu bei, sorgloser ungeschützte Sexualkontakte einzugehen.^{14,15} Somit steigt das Risiko eine Lues oder eine andere STI zu übertragen deutlich an.

Ein weiteres Problem ist das Phänomen des sogenannten *Chemsex*. Bei diesem findet der Geschlechtsverkehr unter Drogeneinfluss statt, um eine zusätzliche Luststeigerung zu erfahren. Hauptsächlich werden dazu psychoaktive Substanzen wie Mephedron (4-MMC), γ -Hydroxybutansäure (GHB) und Crystal Meth konsumiert.^{12,16} Diese Form von Sex findet meist ungeschützt und mit mehreren verschiedenen Sexualpartnern statt, sodass das Risiko einer Ansteckung mit HIV bzw. einer STI deutlich erhöht ist.¹⁷⁻¹⁹

Eine zunehmende Häufigkeit konnte auch bei der Auswahl der Sexualpartner hinsichtlich ihres HIV-Serostatus (Serosorting) beobachtet werden. Bei gleichem Serostatus wird eher auf sichere Sexualpraktiken verzichtet.¹²

Die steigenden Erkrankungszahlen geben Grund dazu, nicht nur die präventive Arbeit zu intensivieren, sondern auch ein Augenmerk auf die Diagnostik und Therapie der Lues bei HIV-positiven Patienten zu legen. Bis Anfang der 2000er Jahre war die Therapieempfehlung einer Frühsyphilis bei HIV⁺-Patienten die dreimalige intramuskuläre (i.m.) Injektion eines langwirksamen Penicillins (Benzathin-Benzylpenicillin 2.4 Mio. IE). Man ging davon aus, dass diese Patienten auf Grund ihrer Immunschwäche von einer Dreimalgabe profitierten.

Trotz der Änderung der Leitlinie - weg von der Dreimalgabe hin zur Einmalgabe Penicillin bei HIV⁺-Patienten - bestanden lange Zeit Zweifel. Denn es wurden gehäuft neurologische Komplikationen und Therapieversagen beobachtet.²⁰⁻²²

Zudem stellte 2014 eine in Taiwan durchgeführte multizentrische Studie ein 8% besseres Therapie-Outcome bei Patienten mit einer Dreimalgabe Benzathin-Benzylpenicillin (BPG) im Vergleich zur Einmalgabe BPG fest.²³

Die Verwirrung und Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Lues-Therapie bei HIV⁺-Patienten ist groß, was eine 2009 durchgeführte Umfrage zeigt: 62% der Infektiologen behandelten Patienten im Sekundärstadium der Lues, entgegen der Leitlinienempfehlung, mit einer Dreimalgabe BPG.²⁴

Durch die schon heute sehr wirksame und stetig noch besser werdende antiretrovirale Therapie (ART) hat sich eine HIV-Erkrankung zu einem beherrschbaren, chronischen Krankheitsbild gewandelt. Patienten nehmen in der Regel eine Triple-Therapie bestehend aus zwei NRTI (nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) in Kombination mit einem Proteaseinhibitor (PI), einem Integraseinhibitor (INI) oder einem NNRTI (non-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor) als *Single Tablet Regime* (STR) ein. So bessern sich sowohl ihre Immunkompetenz (steigende Anzahl der CD4⁺-Zellen), als auch ihre Infektiosität (sinkende HI-Viruslast bis unter die Nachweisgrenze).

Eine antiretrovirale Therapie hat somit indirekt auch Einfluss auf die Therapie der Lues bei HIV⁺-Patienten.²⁵

1.1 Geschichte der Lues

Lues ist eine weltweit vorkommende, bakterielle Infektionskrankheit, die durch die Spirochäte *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* (*T. pallidum*) übertragen wird. Erstmals entdeckt wurde der Erreger von den Deutschen Fritz Schaudinn und Erich Hoffmann 1905 an der Berliner Charité.²⁶ Zu dieser Zeit war die Erkrankung Lues schon seit dem 15. Jahrhundert beschrieben.²⁷ 1496 war es der deutsche Arzt Joseph Grünpeck, der erstmalig die Symptome der Lues benannte und zusammenfasste.²⁸ Zu diesem Zeitpunkt trug die Erkrankung jedoch noch nicht den Namen Lues bzw. Syphilis. Im Jahre 1530 verfasste Girolamo Fracastoro, ein italienischer Dichter, Arzt und Philosoph das Gedicht „*Syphilis, sive de morbo gallico*“. Dessen Hauptfigur, mit Namen „Syphilis“, litt an ebendieser Erkrankung und verlieh ihr ihren heutigen Namen.^{29,30}

Der andere, und in dieser Dissertation hauptsächlich verwendete Begriff „Lues“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet übersetzt „Seuche“ oder „ansteckende Erkrankung“. Es war 1546 der französische Arzt und Poet Jean François Fernel, der diesen Namen erstmalig erwähnte.^{31,32}

Mit der Entdeckung des Penicillins im Jahr 1928 durch den späteren Nobelpreisträger Sir Alexander Fleming bzw. dessen Markteinführung 1943 stand erstmals eine wirksame Therapie der bis dahin tödlich verlaufenden Lues zur Verfügung.^{33,34} Bis heute zählt Penicillin, das im Jahr 1977 in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgenommen wurde, als Goldstandard in der Lues Therapie.^{35,36}

1.2 Geschichte des HI-Virus

Eine deutlich jüngere Geschichte hat die Entdeckung des Humanen Immundefizienz-Virus. In den 1980er Jahren starben in den USA zunehmend junge, homosexuelle Männer an Erkrankungen, die vorher nur für immunsupprimierte Patienten typisch waren. So traten bei ihnen gehäuft Kaposi-Sarkome, *Pneumocystis jirovici* assoziierte Pneumonien (PjP) und andere opportunistische Erkrankungen auf.^{37,38} Da die meisten Patienten männlich und homosexuell waren wurde dieser Symptomkomplex zu Beginn unter dem Namen GRID (*Gay Related Immune Deficiency*) geführt.³⁹

Da im Weiteren aber auch Neuinfektionen bei Frauen, nach Bluttransfusionen und intravenösem Drogenmissbrauch beobachtet wurden, vermutete man bald eine Viruserkrankung als Auslöser und sprach von 1982 an vom *acquired immunodeficiency syndrom* (AIDS).^{40,41}

Zu dieser Zeit (1979/80) wurde das Humane-T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-Typ 1 und Typ 2) entdeckt. Es war das erste beim Menschen festgestellte Retrovirus, mit dem die Grundlage für die spätere Beschreibung des HI-Virus gelegt wurde.

Die Franzosen Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi vom Institut Pasteur (Paris, Frankreich), sowie fast zeitgleich das Team um Robert Gallo vom National Cancer Institute (Maryland, USA) beschrieben 1983 schließlich das Humane T-Zell-Leukämie-Virus vom Typ 3, welches im Jahr 1986 umbenannt wurde in HIV-1.^{42,43}

Der Ursprung des Virus gilt heute als gesichert: In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts fand die zoonotische Übertragung des *Simian-Immunodeficiency-Virus* (SIV) vom Affen auf den Menschen in Afrika statt.^{44,45} HIV-1 ist dabei dem SIVcpz (Simian-Immunodeficiency-Virus chimpanzees) und HIV-2 dem SIVsmm (Simian-Immunodeficiency-Virus sooty mangabey monkeys) zuzuordnen.^{46,47}

1.3 Struktur und Replikation des HI-Virus

Das Humane Immundefizienz-Virus ist ein im Durchmesser ca. 120 nm großes, zur Gattung der lymphotropen Lentiviren gehörendes Retrovirus. Es sind 2 unterschiedliche Typen des HI-Virus beschrieben: HIV-1 und HIV-2, welche jeweils in weitere Subtypen unterteilt werden.⁴⁸

Ein HI-Viruspartikel (Abb. 1) enthält zwei RNA-Stränge, die von einem Capsid-Protein (p24) und einer Lipidmembran mit Hüllproteinen (gp120, gp41) umschlossen sind. Für den Eintritt und die Verbreitung des HI-Virus im Menschen benötigt das Virus eine Wirtszelle, die den CD4-Rezeptor trägt, an dem das Oberflächenprotein gp120 binden kann. Zellen, die den CD4-Rezeptor tragen sind T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Makrophagen, Monozyten und mikrogliale Zellen des Zentralen Nervensystems (ZNS). Zusammengefasst werden sie als CD4⁺-Zellen bezeichnet.^{48,49}

Sobald gp120 an CD4-Rezeptoren bindet vollstreckt sich eine Konformationsänderung im gp41 Transmembranprotein. Zusätzlich als Co-Rezeptoren an der Bindung zwischen Virus und Wirtszelle beteiligt sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4.⁴⁹

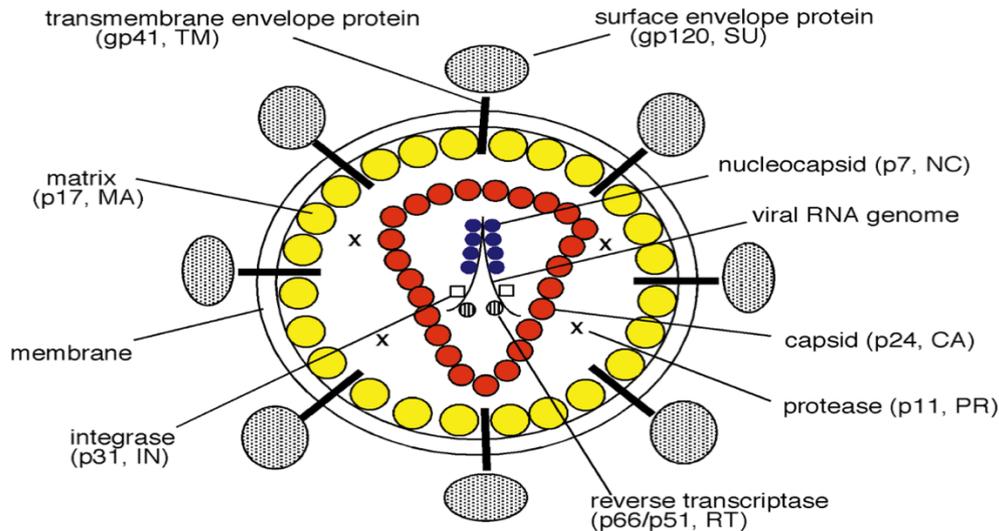


Abb. 1 Schematische Darstellung des HI-Virion

Position der viralen Proteine, Darstellung der Doppellipidmembran, des Kapsids und Nucleokapsids.

Quelle: mit freundlicher Genehmigung aus Freed (1998, S.2).⁴⁹

Ist das Virus an die Wirtszelle gebunden und hat diese schließlich infiltriert, werden als nächstes die beiden einsträngigen RNA-Genome aus dem Kapsid freigesetzt. Dies wird als *Uncoating* bezeichnet.⁵⁰

Da die Erbsubstanz des Virus in RNA-Form vorliegt, muss diese zunächst mit dem viruseigenen Enzym *Reverse-Transkriptase* zu einer komplementären DNA (cDNA) transkribiert und dann in den Zellkern der Wirtszelle importiert werden. Nun kann mit Hilfe des Enzyms *Integrase* die cDNA in das menschliche Wirtsgenom eingebaut werden. Diese integrierte cDNA wird als *Provirus* bezeichnet.⁵⁰

Das HIV Genom ist aus 9 Genen zusammengesetzt (Abb.2). Diese werden von den sogenannten *long terminal repeats* (LTR) eingerahmt. Die 3 Hauptgene sind *gag* (kodiert die Kernproteine), *pol* (kodiert die Reverse Transkriptase, Integrase und Endonuklease) und *env* (kodiert Hüll- und Transmembranproteine).

Die weiteren 6 Gene kodieren Proteine, die die Infektiosität und die Replikation des Virus beeinflussen: *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* und *nef*.⁵¹

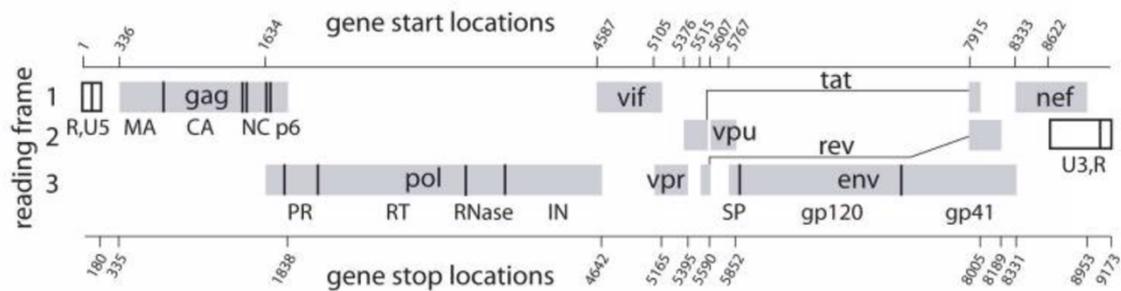


Abb. 2 HIV Genom

Die Position des open reading frames mit den Abschnitten für gag, pol, vif, vpr, vpu, tat, rev, nef und env werden gezeigt. Zudem sind die 5' und 3' long terminal repeats (LTR) mit den Regionen U5,R und U3,R dargestellt.

Quelle: mit freundlicher Genehmigung aus Watts et al. (2009, S. 17).⁵¹

1.4 Epidemiologie der HIV in Deutschland

In Deutschland leben circa 86.000 Menschen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion (Stand November 2018). Der weitaus größte Teil davon sind Männer (ca. 60.000, entspricht 80%), die Sex mit Männern haben (MSM, ca. 45.000, entspricht 60%).⁵² Dank der heutigen, guten antiretroviralen Therapiemöglichkeiten, unter denen HIV⁺-Patienten eine normale Lebenserwartung haben, steigt zwar die Prävalenz der HIV-Erkrankung, die jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland sind allerdings rückläufig.

So ging die Zahl der Neuinfektionen im Jahr 2017 im Vergleich zu 2016 um 210 Personen zurück. Auf dem Transmissionsweg der homosexuellen Kontakte wurden 180 Personen weniger und bei den heterosexuellen Kontakten 35 Personen weniger geschätzt. Lediglich die Neuinfektionen über intravenösen Drogenmissbrauch sind mit 10 Infektionen leicht gestiegen.⁵²

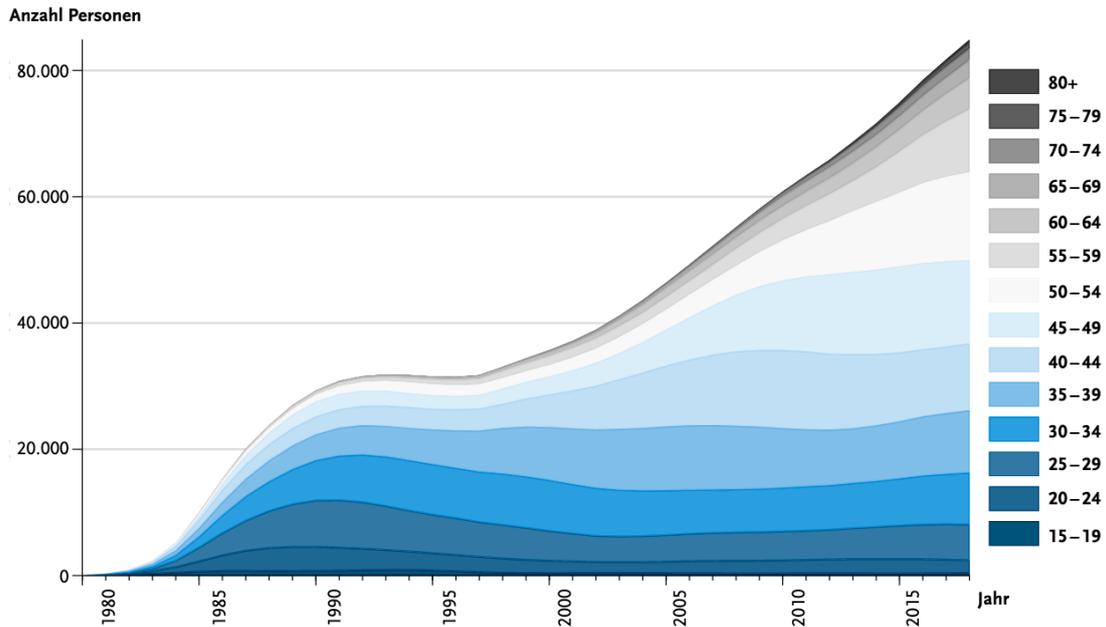


Abb. 3 Anstieg der HIV-Prävalenz in Deutschland

Schätzung der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland

Quelle: Epidemiologisches Bulletin Nr. 47 des RKI (2018, S. 515)⁵³

Betrachtet man die zwei unterschiedlichen HIV-Typen, so kommt HIV-1 in Deutschland deutlich häufiger (etwa 1000-mal häufiger) vor, wohingegen sich HIV-2 fast nur auf die westlichen Gebiete Afrikas beschränkt. Laut Robert Koch-Institut (RKI) machen HIV-2-Infektionen in Deutschland nur circa 0,5% der Neudiagnosen aus.^{52,54}

1.5 Pathophysiologie der Lues

Der Erreger der Lues ist das gramnegative Bakterium *Treponema pallidum*, das zu der Abteilung der Spirochäten gehört. Wie alle Spirochäten besitzt auch *T. pallidum* eine schraubenförmige, längliche und biegsame Gestalt und ist in der Lage sich aktiv fortzubewegen. Es ist ein fakultativ anaerobes Bakterium, das 5-20 µm lang und 0,1-0,18 µm breit ist.⁵⁵ Bei dieser Körperlänge hat das Bakterium 6-24 Windungen (siehe Abb. 4).⁵⁶

Um sich fortzubewegen setzt das Bakterium periplasmatische Flagellen (auch Endoflagellen genannt) ein. Diese befinden sich jeweils an den beiden spitz zulaufenden Enden des Körpers und verlaufen aufeinander zu. Es ist ihm so möglich sich über vier verschiedene Bewegungsarten fortzubewegen: Rotationen, Knickbewegungen, Vorwärts- und Rückwärtsbewegungen, sowie Undulationen (wellenartig, V/S-förmig).⁵⁷

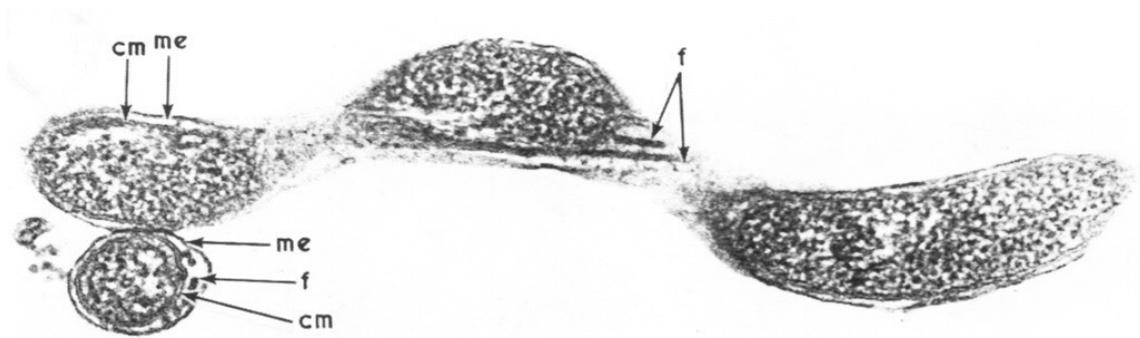


Abb. 4 Morphologie *T. pallidum* 80.000-fache elektronenmikroskopische Vergrößerung

cm = cytoplasmic membrane, *me* = outer wall und *f* = Fibrillen

Quelle: Ovcinnikov (1971, S. 319) mit freundlicher Genehmigung der American Society for Microbiology⁵⁸

Die Übertragung des Erregers findet über Epithelzellen der Schleimhaut bzw. über Mikrotraumata der Epidermis statt.⁵⁹

Treponema pallidum spp. *pallidum* adhärirt an den Epithel- und Endothelzellen mittels Integrinen im Sinne einer Rezeptor-Ligand-Interaktion. Zudem bindet *T. pallidum* zusätzlich an Fibronectin und Laminin (beide sind Bestandteile der Extrazellulärmatrix, ECM).^{60,61}

Nach Inokulation des Erregers kommt es sehr rasch (bei Experimenten nach Minuten bis Stunden) zu einer hämatogenen Ausbreitung und somit im Verlauf auch zu einem Befall von Organen (Lymphknoten, Leber, Niere, Liquor).⁶²⁻⁶⁴

Vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten der ersten Symptome vergehen in etwa 3 Wochen. Diese Zeitspanne ist abhängig von der Anzahl der übertragenen Erreger.

Obwohl der Mensch der einzige natürliche Wirt für *Treponema pallidum* spp. *pallidum* ist, konnte 1881 Paul Haensell (Wien) pathogenes Material vom Menschen auf ein Kaninchen übertragen.⁶⁵ 1903 zeigten dann Ilya Ilyich Metschnikoff und Paul Emil Roux (beide Paris), dass auch eine Übertragung vom Menschen auf Affen möglich ist.⁶⁶ Für die heutigen Forschungszwecke werden allerdings zumeist Kaninchen eingesetzt.⁶⁷

1.6 Epidemiologie der Lues in Deutschland

T. pallidum wird hauptsächlich durch ungeschützten Geschlechtsverkehr übertragen. Weitere mögliche Transmissionswege sind – in absteigender Häufigkeit genannt – die intrauterine Übertragung von der Mutter auf das Kind, sowie die Übertragung über einen nicht-sexuellen direkten Kontakt (z.B. kontaminierte Nadeln).

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) am 01. Januar 2001 und der damit verbundenen Meldepflicht für Lues-Infektionen an das RKI stieg die Anzahl der in Deutschland gemeldeten Lues-Fälle deutlich an. Nachdem es in den Jahren 2004 bis 2008 zu einer Stabilisierung bzw. im Jahr 2009 sogar zu einer leichten Abnahme der Infektionen kam, findet seit 2010 wieder ein kontinuierlicher, jährlicher Anstieg statt (Abb. 5). Maßgeblich tragen dazu Infektionen in Ballungsräumen bzw. Großstädten in der Gruppe der MSM bei.⁶⁸

Im Jahr 2017 wurden 7.476 Lues-Infektionen an das RKI gemeldet. Dies entspricht im Vergleich zum Vorjahr einem Zuwachs von 4,2%. Bei 5.659 Meldungen war der Transmissionsweg bekannt: 4723 Patienten infizierten sich bei homosexuellen Kontakten (entspricht 83%), 932 bei heterosexuellen Kontakten (entspricht 16%) und die mit Abstand geringste Anzahl (3 Patienten) infizierte sich konnatal.³

Bei 71,7% aller gemeldeten Fälle aus dem Jahr 2017 lagen Informationen zum Erkrankungsstadium vor. So befanden sich die meisten Patienten (2115 Fälle, 28,3%) zum Zeitpunkt ihrer Diagnose im Primärstadium, 1270 Patienten (17%) im Sekundärstadium, 172 Patienten (2,3%) im Tertiärstadium und 1690 Patienten (22,6%) im Stadium der Früh- oder Spätlatenz. Bei 2235 Patienten (29,9%) lagen keine Angaben zum Stadium vor.³

4388 Patienten (58,7%) hatten zusätzlich eine Koinfektion mit HIV. Erneut bildet hier die Risikogruppe der MSM mit 3566 Patienten (47,7%) den größten Anteil, gefolgt von den hetero-männlichen (650 Patienten, 8,7%) und den hetero-weiblichen Meldungen (179 Patienten, 2,4%).³

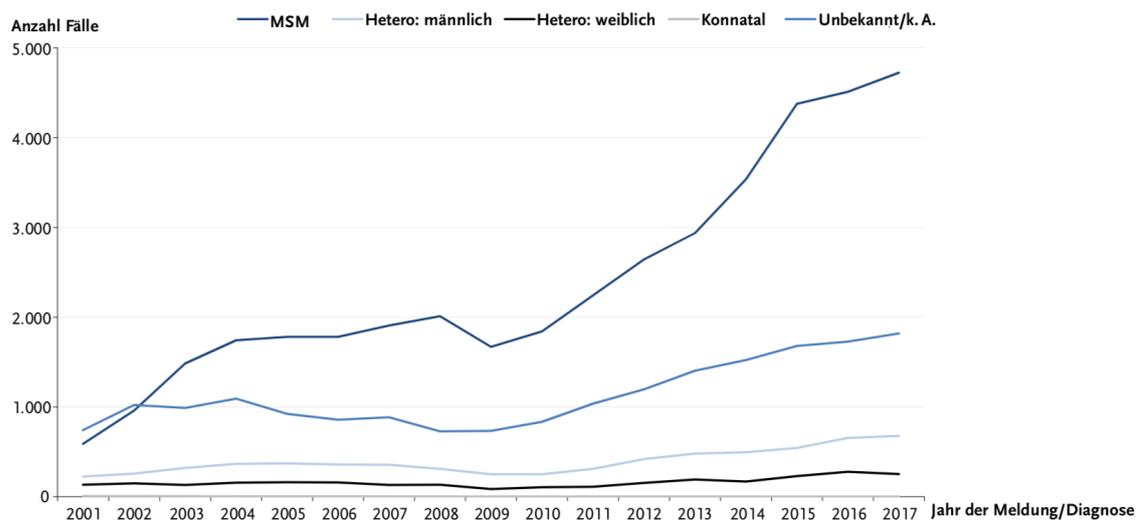


Abb. 5 Anzahl der gemeldeten Lues-Infektionen aufgeteilt nach Transmissionsweg
 Seit 2010 hat sich die Zahl der Lues-Fälle in Deutschland mehr als verdoppelt.
 Quelle: Epidemiologisches Bulletin Nr. 46 des RKI (2018, S. 496).⁶⁹

1.7 Klinisches Bild der Lues

Die Lues ist eine in Stadien verlaufende Erkrankung. In Deutschland findet eine Unterteilung in eine Frühsyphilis (hier liegt der Infektionszeitpunkt <1 Jahr zurück) und in eine Spätsyphilis (hier liegt der Infektionszeitpunkt >1 Jahr zurück) statt.

1.7.1 Frühsyphilis, Primärstadium, Lues I

Am Ort der Eintrittsstelle des Erregers bildet sich typischerweise ein Primäraffekt – eine schmerzlose, singuläre, circa 0,3 bis 3 cm große Ulzeration (Ulcus durum, harter Schanker). Meist ist diese im Bereich der Glans penis lokalisiert. Insbesondere bei homosexuellen Männern können aber auch orale und anale Ulzerationen, sowie eine Pharyngitis Primäraffekte einer Lues darstellen.^{70,71}

Bei Frauen befinden sich die Primäraffekte vorwiegend im Bereich der Labien, der Klitoris, dem Ostium urethrae externum, sowie der Cervix.⁶⁸ Begleitend dazu kann bei beiden Geschlechtern oftmals eine regionäre Lymphknotenschwellung auftreten.

Durch den massenhaften Austritt von Erregern über den Primäraffekt ist die Infektiosität in diesem Stadium am höchsten.⁷²

Durch den Aufbau einer lokalen Immunität (Einschwemmen von lymphoplasmozytären Zellen in das Korium) bilden sich auch unbehandelt die Primärherde folgenlos wieder zurück.⁷³

Dies trägt dazu bei, dass

- a) viele Patienten keinen Arzt aufsuchen und
- b) der Arzt zu diesem Zeitpunkt keine typischen Anhaltspunkte für eine Lues hat, sodass oftmals die Diagnose Lues nicht gestellt wird.

So werden nur 15-30% der Infektionen im Primärstadium diagnostiziert.⁷⁴

1.7.2 Frühsyphilis, Sekundärstadium, Lues II

Nach etwa 6-8 Wochen geht die Erkrankung in das Sekundärstadium über. Durch die hämatogene und lymphogene Dissemination der Erreger findet man nun auch fernab der Eintrittsstelle Symptome.

Hautläsionen sind in diesem Stadium besonders typisch und treten gehäuft im Zusammenhang mit Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Fieber und einer Lymphadenopathie auf.

Charakteristisch sind für dieses Stadium Exantheme, makulöse und makulopapulöse Läsionen der Palmar und Plantar (Syphilide). Es können aber auch generalisierte, den ganzen Körper betreffende Exantheme auftreten. Ein Juckreiz ist für diese Hautläsionen untypisch.^{63,68}

Eine Unterform des Sekundärstadiums ist die Lues latens, welche sich Monate bis Jahre nach der Erstinfektion entwickeln kann. Dabei kommt es zur einer Latenzphase der Erkrankung, in der sämtliche Symptome verschwinden, die Lues serologisch allerdings nachweisbar bleibt. Auch in diesem Stadium bleiben die Patienten ansteckend.

Eine ebenfalls dem Sekundärstadium zuzuordnende, seltene Unterform ist die Lues maligna, welche vor allem bei immungeschwächten Patienten auftritt. Diese Form der Lues charakterisiert sich durch ein insgesamt schwerwiegenderes Erkrankungsbild. So sind die Ulzerationen größer und die Patienten zeigen einen initial deutlich höheren *Rapid-Plasma-Reagin-Titer* (RPR-Titer).

Ebenso werden häufiger Jarisch-Herxheimer-Reaktionen in diesem Stadium beobachtet.⁷⁵

1.7.3 Spätsyphilis, Sekundärstadium, Lues II

Das Sekundärstadium der Lues kann Wochen bis Monate dauern. Bestehen die Symptome der Lues länger als ein Jahr, so spricht man von einer Spätsyphilis. Diese Unterteilung ist von therapeutischer Relevanz. Bei einer Spätsyphilis ist die Therapiedauer länger, so wird in diesem Stadium komplett auf die Einmalgabe BPG verzichtet, und stattdessen die Dreimalgabe BPG verabreicht (alternativ Doxycyclin oral 2x100mg/Tag über 28 Tage oder Ceftriaxon i.v. 2g/Tag über 14 Tage).⁶⁸

In diesem Stadium kann es zu Rezidivexanthenen kommen. Inguinal, perianal und perigenital ist das Auftreten von Condylomata lata typisch. Condylomata lata sind warzenähnliche, nässende, intertriginöse Papeln deren Sekret aufgrund der Vielzahl an Erregern hoch infektiös ist. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind davon die durch das Humane-Papilloma-Virus (HPV) verursachten Condylomata acuminata.

1.7.4 Spätsyphilis, Tertiärstadium, Lues III

Der Übergang vom Sekundär- zum Tertiärstadium ist fließend. Bis zu zehn Jahre nach der Primärinfektion kann sich das Ausbilden des Vollbildes eines Tertiärstadiums entwickeln. Eine kardiovaskuläre Beteiligung und ZNS-Manifestationen (Neurosyphilis) sind typisch. Darüber hinaus können auch Hauterscheinungen auftreten. Histopathologisch lassen sich tuberkuloide Granulome mit Epitheloidzellsäumen feststellen. Diese markieren auch den Unterschied zum Sekundärstadium, in dem plasmazelluläre Infiltrate das histopathologische Bild beherrschen.⁶⁸

1.8 Interaktionen zwischen HIV und Lues

Eine zeitgleiche Infektion von HIV und Lues löst verschiedene, bidirektionale Interaktionen aus. So ist das Risiko einer Übertragung des HI-Virus deutlich erhöht, wenn eine Lues-Infektion vorliegt.¹ Zum einen, weil Lues-typische Hautläsionen auch HI-Viren übertragen, zum anderen, weil eine Koinfektion mit *T. pallidum* die HI-Viruslast erhöht. Je höher die HI-Viruslast ist, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine Übertragung des HI-Virus stattfinden kann.⁷⁷⁻⁷⁹

Sellati et al. fanden im Jahr 2000 heraus, das *T. pallidum* außerdem für eine Hochregulierung des CCR5-Co-Rezeptors verantwortlich ist. So kann das HI-Virus besser an seine Zielzellen binden und diese infizieren.⁷⁶

Ein weiterer Effekt, der bereits in vorausgegangenen Studien festgestellt werden konnte, ist eine Abnahme der CD4-Zellzahl bei koinfizierten HIV⁺-Patienten.^{80,81 82}

Andererseits hat auch eine HIV-Infektion Auswirkungen auf eine Lues.

Immunologische Defizite, wie sie bei HIV⁺-Patienten vorliegen, können es erschweren eine Lues zu diagnostizieren. So verlaufen Lues-Infektionen bei HIV⁺-Patienten häufig asymptomatisch oder atypisch.^{83,84} Oftmals werden schwerere Verläufe der Lues, wie zum Beispiel eine Neurolues, beobachtet. Ursächlich dafür ist die niedrigere CD4⁺-Zellzahl bzw. die niedrigere, spezifische Opsonierung.⁸⁵

Ein weiterer Einfluss einer HIV-Infektion auf eine Lues sind initial höhere RPR-Titer.⁸⁶ Diese wiederum werden mit dem Auftreten einer Neurolues verknüpft.⁸⁵

1.9 Therapie der Lues

Auch mehr als sieben Jahrzehnte nach der Entdeckung des Penicillins gilt Penicillin weiterhin als Mittel der Wahl in der Therapie der Lues. Lues-Patienten werden, unabhängig von ihrem HIV-Status, sofern keine neurologischen Defizite zu erkennen sind oder Allergien gegen Penicillin bestehen, im Frühstadium der Lues mit einer Einmalgabe BPG intramuskulär behandelt.

Aufgrund der Generationszeit der Treponemen von etwa 30 Stunden ist ein ausreichender Antibiotikaspiegel im Serum (0,03-0,08 IE/ml) für die erfolgreiche Behandlung notwendig.⁸⁷⁻⁸⁹ Um das zu erreichen, wird Benzathin-Benzylpenicillin G (ein Salz des Benzylpenicillins, das nur sehr schwer wasserlöslich ist) intramuskulär injiziert. Bei peroraler Anwendung würden nur unzureichende Antibiotikaspiegel im Blut erreicht werden.⁸⁷

Nach der intramuskulären Injektion bildet sich ein Gewebedepot (Depotpenicillin) und das Salz kann nun langsam zu Benzylpenicillin hydrolysiert werden, um so vom Körper resorbiert zu werden. Auf diese Weise hat BPG eine Halbwertszeit (HWZ) von 30 Tagen.⁹⁰

Vor allem zu Beginn der Penicillintherapie kann es zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen. Durch den therapiebedingten Zerfall der Treponemen werden

Endotoxine freigesetzt, auf die der Körper überschießend bis hin zum Schock reagieren kann. Um dem vorzubeugen, sollte 30-60 Minuten vor der Antibiotikagabe eine perorale oder intravenöse Glukokortikoidgabe (1mg/Prednisolonäquivalent/kg KG) erfolgen.⁶⁸

Ein weiterer wichtiger und nicht zu vernachlässigender Pfeiler in der Therapie einer Lues ist die Miteinbeziehung des Partners. Eine frühe Identifizierung und Benachrichtigung der Sexualpartner ist wichtig, um frühzeitig durch Diagnostik und ggf. Therapie des Partners eine weitere Ausbreitung der Lues zu verhindern.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, ob eine Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen der Lues (Dreimalgabe Penicillin i.m., Ceftriaxon i.v. oder Doxycyclin p.o.) auch für HIV⁺-Patienten ausreichend ist. Zu dieser Thematik gibt es bisher nur eine sehr schwache Datenlage. Studien, die dazu bereits durchgeführt wurden, fanden zum einen im angloamerikanischen Raum statt, wodurch das Patientenkollektiv zu einem überwiegenden Teil afroamerikanisch bzw. hispanisch war, zum anderen wiesen sie nur sehr kleine Fallzahlen auf. Somit ist eine Übertragung auf kaukasische Patienten bisher nicht möglich gewesen.

Mit Hilfe dieser Arbeit sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Ist eine Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin für HIV⁺-Patienten in der Therapie der Frühsyphilis ausreichend?
- Spielen der Immunstatus (CD4⁺-Zellzahl), die HI-Viruslast, das Lues-Stadium oder die Unterscheidung zwischen Lues Erst- und Reinfektion für den Therapieerfolg der Lues eine Rolle?

Zur besseren Aussagekraft wird die Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin mit den Therapiealternativen (Dreimalgabe Penicillin i.m., Ceftriaxon i.v. oder Doxycyclin p.o.) verglichen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden Daten von Patienten der Infektionsambulanz (Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München) ausgewertet. Als Grundlage diente eine Datenbankabfrage beim Max von Pettenkofer-Institut. Das Max von Pettenkofer-Institut, Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, ist ein Institut der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, das Laboruntersuchungen zu Infektionskrankheiten durchführt.

Die dabei gewonnene 7281 Einträge umfassende Tabelle enthält alle Anforderungen auf Lues Serologien aus dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.07.2017, die von der Infektionsambulanz an das Max von Pettenkofer-Institut gestellt wurden.

3.2 Einschlusskriterien

Für die Untersuchung der Fragestellung wurden aus der oben genannten Tabelle alle Patienten exzerpiert, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- i. Nachweis von *Treponema pallidum*-Antikörpern im Screeningtest (Treponema Pallidum Partikelagglutinationstest, TPPA) und Bestätigungstest (Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest, FTA-Abs)
- ii. Messung des RPR- und/oder VDRL-Titers im Serum zum Diagnosezeitpunkt und mindestens 12 Monate nach Beginn der Lues-Therapie
- iii. Koinfektion mit HIV
- iv. Dokumentation von CD4⁺-Zellzahl und HI-Viruslast während und mindestens 12 Monate nach bestätigter Lues Diagnose
- v. Lues-Therapie mit Benzathin-Benzylpenicillin im Einmal- oder Dreimal-Therapieschema (intramuskulär) bzw. alternativ Doxycyclin (oral) oder Ceftriaxon (intravenös)
- vi. Zeitraum der Lues-Diagnose 01.01.2010 – 31.07.2017

Zu 3.2.i.

Patienten, bei denen der klinische und/oder anamnestische Verdacht einer Lues-Infektion besteht, unterlaufen zur Diagnosestellung serologische Tests. Typischerweise entsprechen diese einer Stufendiagnostik. Das bedeutet, dass zunächst ein Suchtest, der Treponema Pallidum Partikelagglutinationstest (TPPA), zum Ausschluss einer Infektion durchgeführt wird. Dieser Test gehört zu den indirekten Nachweismethoden, d.h. bei dieser Untersuchung wird das Serum des Patienten auf Antikörper (IgM und IgG), die gegen das Bakterium Treponema pallidum gerichtet sind, untersucht. Der TPPA ist mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 98% bestens als Suchtest geeignet.^{91,92} Ein Zusammenhang zwischen der Titerhöhe und der Krankheitsaktivität besteht allerdings nicht.

Bei positivem Testergebnis, also dem Nachweis von Antikörpern, schließt sich ein Bestätigungstest, der Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs) an. Dieser Test zeichnet sich ebenfalls durch eine sehr hohe Sensitivität (95%-100%) und Spezifität (97%-100%) aus.^{93,94}

Sind beide Tests positiv, gilt eine Lues-Infektion als gesichert.

Zu 3.2.ii.

Zur Feststellung der Therapiebedürftigkeit einer Lues wird die Aktivität der Infektion beurteilt. Dazu wurde vom Beginn des Untersuchungszeitraums bis Ende 2013 der VDRL-Titer bestimmt. Ab 2014 wurde dieser schließlich durch die RPR-Titer-Bestimmung abgelöst. Beide Tests beruhen auf dem Nachweis von Lipoid-Antikörpern. In der vorliegenden Arbeit wurden die VDRL- sowie RPR-Titer auf Grundlage einer 2008 von Castro et al. veröffentlichten Arbeit als konkordant betrachtet.⁹⁵

Um den Verlauf bzw. das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen, wurde der VDRL- bzw. RPR-Titer erstmalig vor Beginn der Therapie gemessen. Der Wert, der zur Beurteilung des Therapieerfolges diente, wurde nach mindestens 12 Monaten bestimmt.

Zu 3.2.iii.

Zur Untersuchung der Fragestellung dieser Arbeit ist ein weiteres Einschlusskriterium eine nachgewiesene HIV-Infektion. Ähnlich wie bei der Lues-Diagnostik ist der Nachweis einer HIV-Infektion eine Stufendiagnostik. Zunächst wird ein *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) durchgeführt. Der ELISA-Suchtest funktioniert nach dem immunologischen Prinzip der Antigen-Antikörper-Bindung. An die Antikörper ist ein Enzym gekoppelt, das in der Lage ist einen hinzugefügten Farbstoff zu spalten und so zu aktivieren. Binden diese gekoppelten Antikörper das HIV-1 bzw. HIV-2 Antigen kommt es zu einer enzymatischen Reaktion. Die Aktivität des Enzyms kann photometrisch bestimmt werden und so Rückschlüsse auf die Konzentration des gebundenen Antigens geben.

Da Antikörper nicht sofort nach einer Infektion nachweisbar sind und erst nach 12 Wochen sicher aussagekräftig werden, entsteht eine diagnostische Lücke. Neuere Tests (Tests der 4. Generation) halbieren diese diagnostische Lücke (in Bezug auf eine HIV-1-Infektion) auf 6 Wochen, indem sie zusätzlich das p24-Antigen im Serum nachweisen. Dieses befindet sich auf dem Kapsid des HIV-1.

Um auch das diagnostische Fenster einer HIV-2-Infektion zu verkürzen, müsste das auf dem Kapsid befindliche p26-Antigen im Serum bestimmt werden. Dies ist allerdings (noch) nicht möglich (vgl. hierzu Abb. 1).

HIV-2-Infektionen sind jedoch insgesamt und vor allem in Deutschland sehr selten. Das Robert Koch-Institut schätzt die Zahl der HIV-2-Infizierten auf circa 100 Personen (Stand 2017).⁵⁴ Infektionen mit dem HIV-2 sind hauptsächlich in (West-) Afrika lokalisiert.

Fällt der Suchtest positiv aus, schließt sich ein Bestätigungstest, der Western-Blot, an. Im Gegensatz zum ELISA-Suchtest, der HIV-Proteine mittels Antikörper nachweist, werden mit dem Western-Blot Antikörper gegen einzelne HIV-Proteine detektiert. Diese Virusproteine werden von drei viralen Genen *env*, *gag* und *pol* kodiert.

Der Western-Blot sucht nach Antikörpern gegen die folgenden Genprodukte:

- Proteine des *HIV-envelope (env)*: *gp41, gp120/160*
- Proteine des *HIV-core (gag)*: *p17, p24, p55*
- *Polymerase-Proteine (pol)*: *p31, p51, p66*

	Antigene		Funktion
	HIV-1	HIV-2	
Hüllproteine (env)	gp160	gp140	Vorläufer der Hüllproteine
	gp120	gp125	äußeres Hüllprotein
	gp41	gp36	Transmembranprotein
Polymerase-Proteine (pol)	p66	p68	Reverse Transkriptase, RNaseH
	p51	p53	Reverse Transkriptase
	p32	p34	Endonuklease, Integrase
Kern-Proteine (gag)	p55	p56	Vorläufer der Kernproteine
	p24	p26	Inneres Kernprotein
	p17	p16	Äußeres Kernprotein

Abb. 6 Unterschiede der HIV-Proteine

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Berzow (2017, S.9)⁵⁴ genehmigt

Der Western-Blot gilt als positiv zu bewerten, wenn neben *gp120/160* und *gp41* auch mindestens eine Bande aus dem *gag* oder *pol* Gen nachweisbar sind.⁹⁶

Sind der Such- und Bestätigungstest positiv, liegt eine HIV-Infektion vor.

Zu 3.2.iv.

Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-Infektion, die an die Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München angebunden sind, werden regelmäßig, im Abstand von 3 Monaten, dort vorstellig. Bei diesen Kontrolluntersuchungen werden unter anderem die CD4⁺-Zellzahl und die HI-Viruslast im Serum bestimmt. Diese Werte geben Aufschluss über die Aktivität der HIV-Infektion bzw. über die Immunkompetenz.

In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv gruppiert in:

- a) Patienten mit ausreichender Immunkompetenz: CD4⁺-Zellzahl ≥ 350 Zellen/ μ l
- b) Patienten mit nicht ausreichender Immunkompetenz: CD4⁺-Zellzahl < 350 Zellen/ μ l
- c) Patienten mit nachweisbarer HI-Viruslast: ≥ 50 Kopien/ml
- d) Patienten unterhalb der HIV-Nachweisgrenze: < 50 Kopien/ml

Zu 3.2.v.

Mittel der Wahl bei der Therapie der Lues ist Benzathin-Benzylpenicillin G. Es wird stadien- und leitliniengerecht dosiert. Alternativ zu BPG kann Doxycyclin bzw. Ceftriaxon verwendet werden.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten:

<i>Stadium</i>	<i>Medikament</i>	<i>Dosis</i>	<i>Applikation</i>	<i>Anwendungsdauer</i>	<i>Alternative</i>
<i>Frühsyphilis, Lues latens < 1 Jahr</i>	<i>Benzathin- Benzylpenicillin</i>	<i>2,4 Mio. IE</i>	<i>i.m.</i>	<i>einmal</i>	- <i>Doxycyclin 2x100 mg/d p.o. für 14 Tage</i> - <i>Ceftriaxon 1,0-2,0 g/d i.v. für 10 Tage</i>
<i>Spätsyphilis, Lues latens >1 Jahr</i>	<i>Benzathin- Benzylpenicillin</i>	<i>2,4 Mio. IE</i>	<i>i.m.</i>	<i>dreimal</i>	- <i>Doxycyclin 2x100 mg/d p.o. für 28 Tage</i> - <i>Ceftriaxon 1,0-2,0 g/d i.v. für 14 Tage</i>
<i>Neurosyphilis</i>	<i>Penicillin G</i>	<i>6 x 3-4 Mio. IE / Tag</i>	<i>i.v.</i>	<i>14 Tage</i>	- <i>Ceftriaxon 2,0 g/d i.v. für 14 Tage</i>

Tabelle 1 Therapie der Syphilis

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an die Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis (2014, S. 34ff.)³⁵

Zu 3.2.vi.

Für diese Arbeit konnten Daten aus dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.07.2018 ausgewertet werden.

Dazu wurden Informationen aus analogen und digitalisierten Patientenakten, sowie aus Datenbanken des Klinikums der Universität München gesammelt (LAMP-IS, Krankenhausarbeitsplatzsystem KAS bzw. Krankenhausinformationssystem KIS). Zusätzlich wurde eine Datenbankabfrage auf Lues-Serologien beim Max von Pettenkofer-Institut gestellt.

Aus diesen Datenquellen wurden folgende Informationen selektiert und elektronisch erfasst:

- *Allgemeine Daten:* Geschlecht, Alter in Jahren, Größe und Gewicht, Ethnizität
- *Medizinische Daten:* Datum der Lues-Diagnose, Erstdiagnose bzw. Reinfektion, HIV- und Lues-Stadium, Therapieschema, initiale Werte der CD4⁺-Zellzahl, Viruslast, RPR/VDRL-Titer, sowie ebendiese Werte mindestens zwölf Monate nach Beginn der Lues-Therapie, ART-Einnahme

Die Daten der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden irreversibel anonymisiert, sodass keinerlei Rückschlüsse auf ihre Identität möglich sind.

Für die Erfassung der Datensätze aller Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, liegt eine Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt 18-434) vor.

3.2.1 Einteilung der Patienten in Lues-Stadien

Eine Lues kann in drei Stadien eingeteilt werden (vgl. hierzu auch Kapitel 1.7): in das Primärstadium, in dem meist eine schmerzlose Ulzeration an der Eintrittsstelle entsteht, in das Sekundärstadium mit Ausbildung von Allgemeinsymptomen, Lymphadenopathie und Hauterscheinungen, sowie in das Tertiärstadium mit Schäden des ZNS (Jahre nach der Infektion).

Patienten mit einer genitalen, analen oder oropharyngealen Ulzeration wurden dem Primärstadium zugeteilt.

Das klinische Bild des Sekundärstadiums der Lues kann sehr vielfältig sein. Ursächlich ist die hämatogene und lymphogene Ausbreitung des Erregers. Dadurch entstehen allgemeine Symptome wie Fieber, Müdigkeit und Kopfschmerz. Aber es können auch spezifischere Symptome wie Auffälligkeiten an Haut bzw. Schleimhäuten (palmoplantare Exantheme, Alopecia syphilitica, Plaques, Condylomata lata genital und anal) auftreten.

Eine Unterform des Sekundärstadiums ist die Lues maligna, bei der schon frühzeitig ulzerierende und nekrotisierende Herde auftreten können.

Patienten bei denen oben genannte Erscheinungen dokumentiert wurden, wurden dem entsprechenden Stadium zugeteilt.

Waren keinerlei klinische Zeichen erkennbar, die Serologie allerdings positiv auf Syphilis, wurden die Patienten dem Stadium der Lues latens zugeordnet.

3.2.2 Therapieansprechen

Die Therapie der Lues wurde als erfolgreich gewertet, wenn der initiale RPR-/VDRL-Titer nach ≥ 12 Monaten um mindestens 2 Titer-Stufen (4-fach) zurückgegangen ist (z.B. von initial 1:64 zu 1:16).

Der Therapieerfolg wurde in verschiedenen Subgruppen gemessen:

- CD4⁺-Zellzahl Baseline (≥ 350 Zellen/ μ l vs. < 350 Zellen/ μ l)
- HI-Viruslast Baseline (≥ 50 Kopien/ml vs. < 50 Kopien/ml)
- Lues-Stadium (Primärstadium, Sekundärstadium, Lues maligna, Lues latens)
- Erstinfektion vs. Reinfektion

3.3 Statistische Methoden

Das Patientenkollektiv wurde nach dem jeweiligen Therapieschema

- Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin intramuskulär vs.
- Dreimalgabe Benzathin-Benzylpenicillin intramuskulär vs.
- Ceftriaxon intravenös vs.
- Doxycyclin per os eingeteilt.

Der Zielparameter RPR-Titer aus diesen vier Gruppen wurde vor Beginn der Therapie gemessen. Um vergleichbare und aussagekräftige Ergebnisse in der Entwicklung des RPR-Titers zu messen, wurde der letzte RPR-Titer ≥ 12 Monate nach Therapiestart dokumentiert. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum eine Reinfektion der Lues aufwiesen, wurde mit dem Therapiestart der Reinfektion ein neues 12 Monatsintervall gestartet.

Die vier Vergleichsgruppen wurden analysiert hinsichtlich:

- RPR-Ausgangstiter: Spielt die Höhe des Titers, respektive die Aktivität der Lues-Infektion eine Rolle beim Ansprechen auf die Therapie?
- Immunkompetenz: Wie war der Ausgangswert der CD4⁺-Zellen (≥ 350 Zellen/ μ l bzw. < 350 Zellen/ μ l) und welchen Einfluss hat dies auf den Therapieerfolg?
- HI-Viruslast: Konnte initial eine Viruslast (≥ 50 Kopien/ml) nachgewiesen werden oder war der Patient unterhalb der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml)?
- Lues-Stadium: Hat das Lues-Stadium einen Einfluss auf den Therapieerfolg?
- Erst- oder Reinfektion: Spielt diese Unterscheidung eine Rolle bezogen auf den Therapie-Outcome?

Zur Datenauswertung und zur Erstellung von Grafiken wurden die Statistik-Software SPSS® Version 25, Microsoft Excel® Version 16.23 und Microsoft Word® Version 16.25 jeweils für MacOS® verwendet.

Bei der Berechnung der medianen RPR-Titer kam es in wenigen Fällen zu errechneten Titern, die keiner natürlichen Titerstufe entsprachen. In diesen Fällen wurde ein Intervall Median aus den einrahmenden Titerstufen angegeben (Beispiel: ein errechneter Median von 1:13 wurde im Intervall mit 1:8-1:16 angegeben).

Zum Vergleich der Therapiegruppen hinsichtlich soziodemographischer Faktoren und der Baseline-Werte wurden der t-test für unabhängige Stichproben (Mittelwert-Vergleich) bzw. bei kategorialen Zielgrößen (Geschlecht, Herkunft, Lues-Stadium, ART-Einnahme, Erst- vs. Reinfektion) Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Demographisches

Die unter 3.2 genannten Einschlusskriterien erfüllten 105 Patienten. 15 Patienten hatten im untersuchten Zeitraum eine Lues-Reinfektion, die als neuer Fall gewertet werden konnte, sodass die endgültige Fallzahl dieser Arbeit 120 beträgt. Das Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt lag im Mittel bei 44,3 (Spannweite SW 21-75 Jahre, Standardabweichung SD 11,8 Jahre) Jahren. In der Gruppe der Patienten mit Einmalgabe BPG lag das Alter im Mittel bei 42,4 (SW 23-60 Jahre, SD 10,2 Jahre) bzw. in der Gruppe Dreimalgabe BPG bei 44,3 (SW 21-75 Jahre, SD 12,8 Jahre) Jahren. Das mittlere Alter der Patienten in der Ceftriaxon Gruppe betrug 39,8 (SW 26-55 Jahre, SD 8 Jahre) bzw. in der Doxycyclin-Gruppe 47,2 (SW 29-68 Jahre, SD 9,6 Jahre) Jahre.

<i>Therapieschema</i>	<i>Alter in Jahren</i>	<i>n</i>	<i>SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Einmalgabe</i>	42,38	21	10,195	23	60
<i>Dreimalgabe</i>	44,83	77	12,798	21	75
<i>Ceftriaxon</i>	39,78	9	7,965	26	55
<i>Doxycyclin</i>	47,23	13	9,602	29	68
<i>Insgesamt</i>	44,28	120	11,788	21	75

Tabelle 2 Altersverteilung

100 Prozent der Patienten waren männlichen Geschlechts.

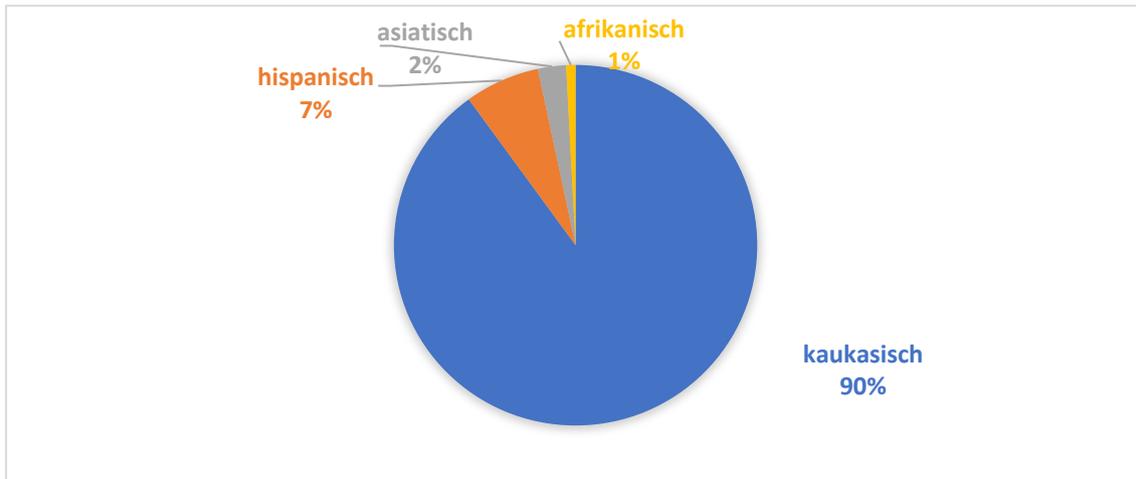


Abb. 7 Ethnische Zugehörigkeit des Patientenkollektivs

Insgesamt waren 108 Fälle kaukasisch, 3 asiatisch, 1 afrikanisch und 8 hispanisch.

Aufgeteilt in die verschiedenen Therapieschemata ergibt sich:

Therapieschema	Kaukasisch	Asiatisch	Afrikanisch	Hispanisch	Gesamt
Einmalgabe	16 (76,2%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	21 (100%)
Dreimalgabe	73 (94,8%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	77 (100%)
Ceftriaxon	8 (88,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	9 (100%)
Doxycyclin	11 (84,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	13 (100%)
Insgesamt	108 (90%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	8 (6,7%)	120 (100%)

Tabelle 3 Ethnizität

Eine deutliche Mehrheit des Patientenkollektivs war kaukasisch. Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnizität war hinsichtlich der Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,221$).

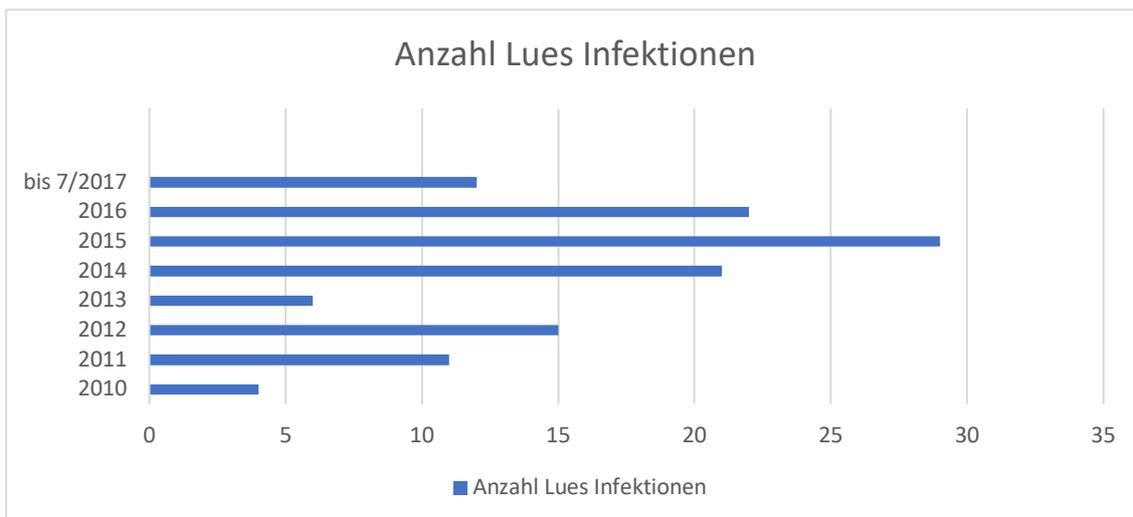


Abb. 8 Lues Infektionen aufgeschlüsselt nach Jahr der Diagnose

Die deutliche Zunahme der Infektionen in der Infektionsambulanz der Klinik und Poliklinik IV der LMU München seit 2010 steht im Einklang mit den Daten des Robert Koch-Instituts.⁵

Der weitaus größere Teil der 120 Fälle befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Primär- bzw. Sekundärstadium.

Die Unterschiede in den Gruppen bezüglich der Stadienzugehörigkeit waren mit einem Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test nach Pearson von $p=0,001$ signifikant (Tab. 4).

Therapieschema	Primärstadium	Sekundärstadium	Lues maligna	Lues latens
Einmalgabe	10 (47,6%)	11 (52,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dreimalgabe	33 (42,9%)	42 (54,5%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)
Ceftriaxon	3 (33,3%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Doxycyclin	4 (30,8%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
Insgesamt	50 (41,7%)	64 (53,3%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)

Tabelle 4 Lues-Stadien

Die meisten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt ihrer Lues-Diagnose im Sekundärstadium.

Bei der Einteilung in Erstinfektion bzw. Reinfektion (Tab. 5) ergab sich in den Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p=0,902$).

<i>Therapieschema</i>	<i>Erstinfektion</i>	<i>Reinfektion</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Einmalgabe</i>	9 (42,9%)	12 (57,1%)	21 (100%)
<i>Dreimalgabe</i>	29 (37,7%)	48 (62,3%)	77 (100%)
<i>Ceftriaxon</i>	3 (33,3%)	6 (66,6%)	9 (100%)
<i>Doxycyclin</i>	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13 (100%)
<i>Insgesamt</i>	45 (37,5%)	75 (62,5%)	120 (100%)

Tabelle 5 Erstinfektion vs. Reinfektion

Betrachtet man die Gruppen hinsichtlich ihrer ART-Einnahme, so sieht man deutlich, dass die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Lues-Diagnose bereits eine ART einnahm (Tab. 6). Die ART-Einnahme hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit wurde mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen.

<i>Therapieschema</i>	<i>ART</i>	<i>ART-naiv</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Einmalgabe</i>	21 (100%)	0 (0,0%)	21 (100%)
<i>Dreimalgabe</i>	66 (85,7%)	11 (14,3%)	77 (100%)
<i>Ceftriaxon</i>	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)
<i>Doxycyclin</i>	13 (100%)	0 (0,0%)	13 (100%)
<i>Insgesamt</i>	107	13	120 (100%)

Tabelle 6 ART-Einnahme zum Lues-Diagnosezeitpunkt

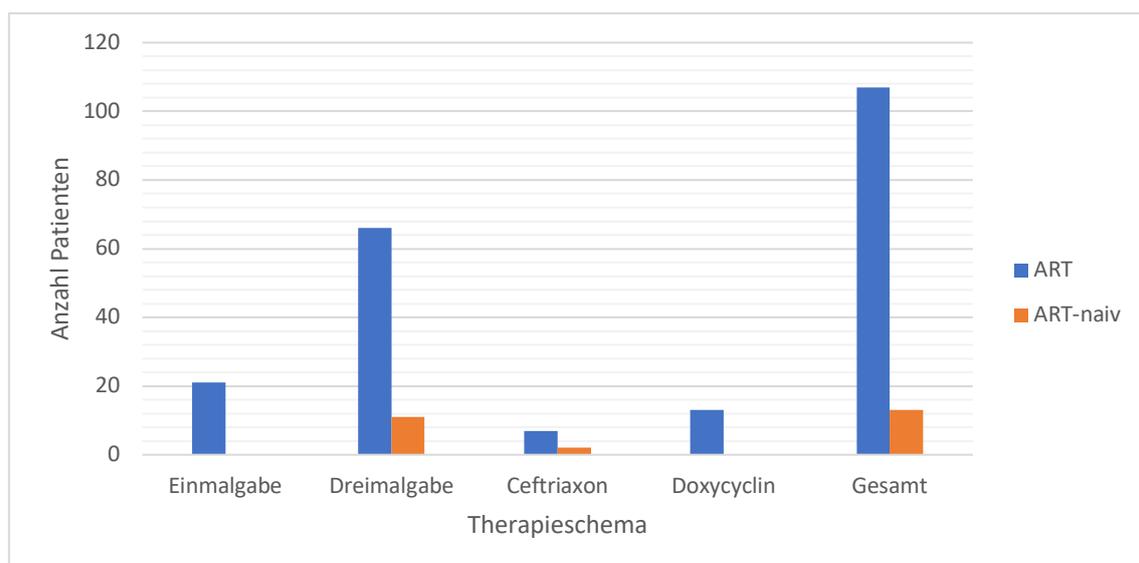


Abb. 9 ART-Einnahme zum Lues-Diagnosezeitpunkt

Der Verdacht eines signifikanten Unterschieds in der Verteilung der Zugehörigkeit zu einer Therapiegruppe wurde nicht bestätigt ($p=0,098$).

4.2 Baseline Laborparameter

Die CD4⁺-Zellzahl pro μl lag zur Baseline im Mittel bei 583 Zellen/ μl (SW 147-1899 Zellen/ μl , SD 289,7 Zellen/ μl). In der Gruppe der Einmalgabe war die CD4⁺-Zellzahl im Mittel bei 640 Zellen/ μl (SW 189-1486 Zellen/ μl , SD 302,2 Zelle/ μl), bei der Gruppe der Dreimalgabe im Mittel 553 Zellen/ μl (SW 147-1196 Zellen/ μl , SD 243,0 Zellen/ μl), in der Ceftriaxon-Gruppe im Mittel 615 Zellen/ μl (SW 247-1899 Zellen/ μl , SD 516,7 Zellen/ μl) und in der Doxycyclin-Gruppe im Mittel bei 641 Zellen/ μl (SW 319-1384 Zellen/ μl , SD 335,2 Zellen/ μl).

Bei den allermeisten Patienten (n=98, entspricht 81,7%) war keine HI-Viruslast nachweisbar. Bei 22 Patienten (18,3%) ließ sich initial eine HI-Viruslast nachweisen. Der Median der Patienten mit nachweisbarer HI-Viruslast war logarithmiert bei 3,69 (M 3,59, SW 1,71-5,3, SD 1,2; siehe Abbildung 10).

In der Gruppe der Einmalgabe BPG und in der Doxycyclin Gruppe lagen sämtliche Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Bei den Patienten, die die Dreimalgabe BPG bekommen haben, war der Median der nachweisbaren HI-Viruslasten (n=17, entspricht 22%) bei 3,88 (M 3,6, SW 1,71-5,3, SD 1,3). Etwas anders sah es in der Ceftriaxon-Gruppe aus. Dort war bei 5 der 9 Patienten (56%) initial eine Viruslast nachweisbar, der Median lag bei diesen Patienten bei 3,5 (M 3,4, SW 2,4-4,7, SD 0,9).

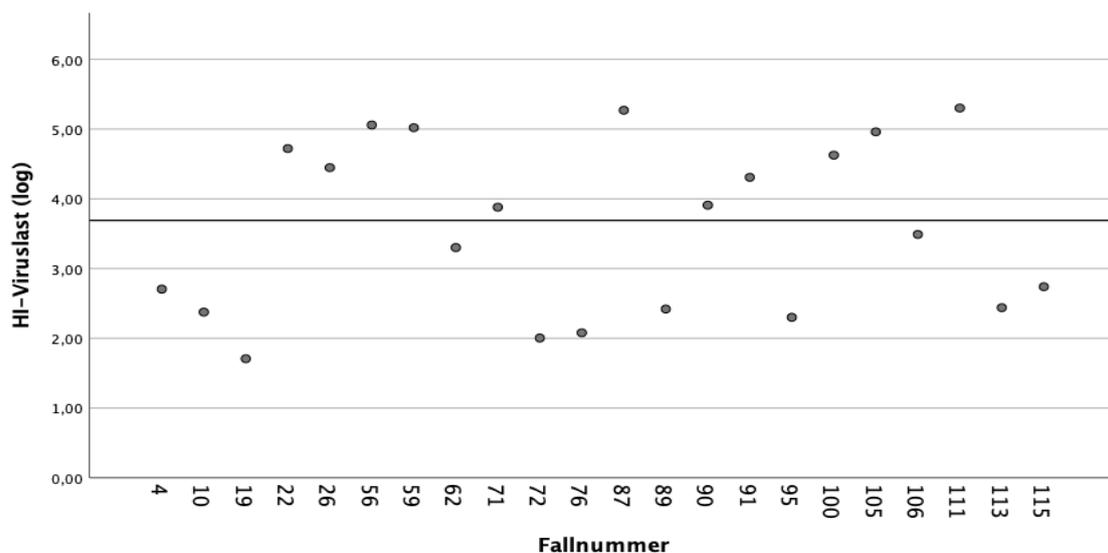


Abb. 10 Streudiagramm aller Fälle mit nachweisbarer HI-Viruslast
Graphische Darstellung des Median (3,69 log)

Der initiale RPR-Titer war im Median 1:32 (SW 1:2-1:1024). Die Gruppe der Einmalgabe hatte einen Titer von 1:32 (SW 1:2-1:512). Bei den Patienten mit Dreimalgabe war der Median ebenfalls 1:32 (SW 1:2-1:1024). Eine Titer-Stufe niedriger war der mediane Titer der Ceftriaxon-Gruppe. Dieser lag bei 1:16 (SW 1:4-1:256). Die Patienten, die mit Doxycyclin therapiert wurden, hatten einen RPR-Titer im Median von initial 1:32 (SW 1:8-1:128).

<i>Parameter</i>	<i>Einmalgabe (n=21)</i>	<i>Dreimalgabe (n=77)</i>	<i>Ceftriaxon (n=9)</i>	<i>Doxycyclin (n=13)</i>	<i>Gesamt (n=120)</i>
<i>Alter im Mittel</i>	42,38	44,83	39,78	47,23	44,28
<i>Männlich</i>	21	77	9	13	120
<i>Ethnizität:</i>					
<i>Kaukasisch</i>	16	73	8	11	108
<i>Asiatisch</i>	2	1	0	0	3
<i>Afrikanisch</i>	0	1	0	0	1
<i>Hispanisch</i>	3	2	1	2	8
<i>Lues-Stadium:</i>					
<i>Primär</i>	10	33	3	4	50
<i>Sekundär</i>	11	42	3	8	64
<i>Lues maligna</i>	0	2	1	1	4
<i>Lues latens</i>	0	0	2	0	2
<i>Reinfektion</i>	12	48	6	9	75
<i>CD4⁺-Zahl Mittel Zellen/μl</i>	640	553	615	641	583
<i>CD4⁺-Zahl <350 Zellen/μl</i>	3	17	2	1	23
<i>ART zum Diagnosezeitpunkt</i>	21	66	7	13	107
<i>HI-VL <50cp/ml</i>	21	60	4	13	98
<i>RPR-Titer Median</i>	1:32	1:32	1:16	1:32	1:32

Tabelle 7 Baseline Parameter Übersicht

CD4⁺ = Cluster of differentiation; *ART* = antiretrovirale Therapie; *HI-VL* = Humane-Immundefizienz-Viruslast; *RPR* = rapid plasma reagin;

4.3 Therapieansprechen

Zur besseren Übersichtlichkeit werden die RPR-Titer logarithmiert mittels Box-Plots dargestellt. Der Rückgang des RPR-Titers in den unterschiedlichen Therapieschemata stellt sich wie folgt dar:

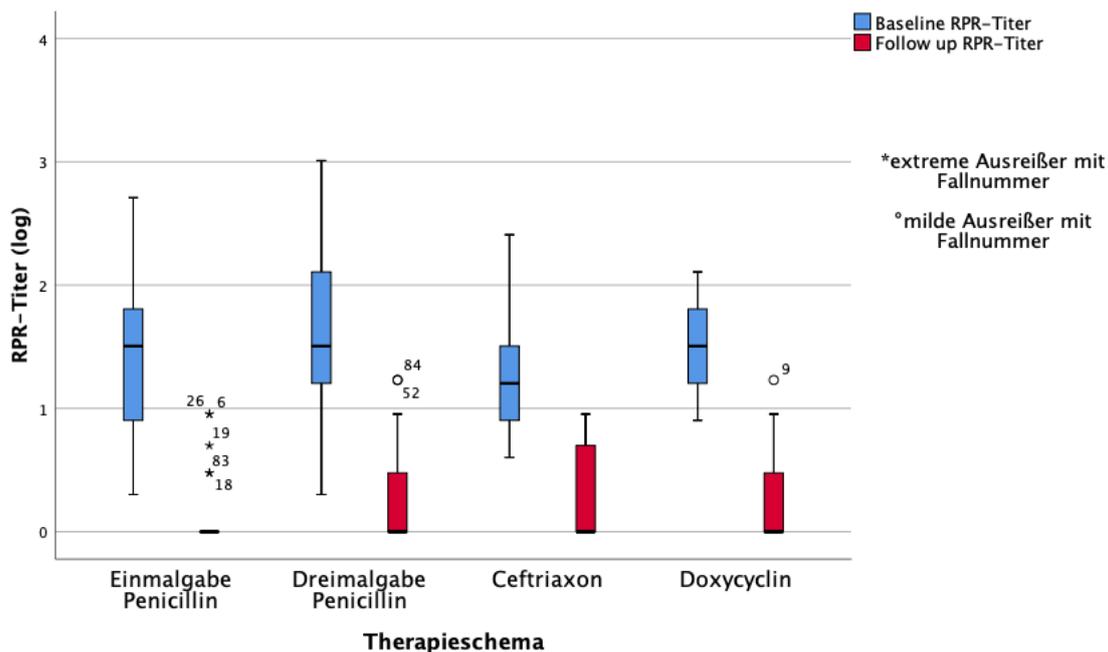


Abb. 11 RPR-Titer Rückgang

Logarithmierte Darstellung der RPR-Titer zum Diagnosezeitpunkt und nach ≥ 12 Monaten. Rückgang in allen vier Therapieschemata zur Seronegativität.

Die RPR-Titer der Patienten mit Einmalgabe BPG waren initial im Median 1:32 (SW 1:2-1:512) und wurden nach ≥ 12 Monaten im Median negativ (SW negativ-1:8). Auch die Gruppe der Dreimalgabe BPG ist mit einem medianen RPR-Titer von 1:32 gestartet (SW 1:1-1:1024) und wurde mit Ende des Beobachtungszeitraums im Median negativ (SW negativ-1:16).

Der RPR-Titer in der Ceftriaxon-Gruppe war mit 1:16 eine Titerstufe niedriger, als bei den übrigen Gruppen (SW 1:4-1:256). Nach ≥ 12 Monaten wurde der RPR-Titer auch hier negativ (SW negativ-1:8).

Bei den Patienten aus der Doxycyclin-Gruppe wurde initial ein medianer RPR-Titer von 1:32 gemessen (SW 1:8-1:128). Der RPR-Endwert war hier ebenfalls negativ (SW negativ-1:16).

4.3.1 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der CD4⁺-Baseline-Parameter

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob es hinsichtlich der Baseline-CD4⁺-Zellzahl ein unterschiedliches Ansprechen auf die Lues-Therapie gab.

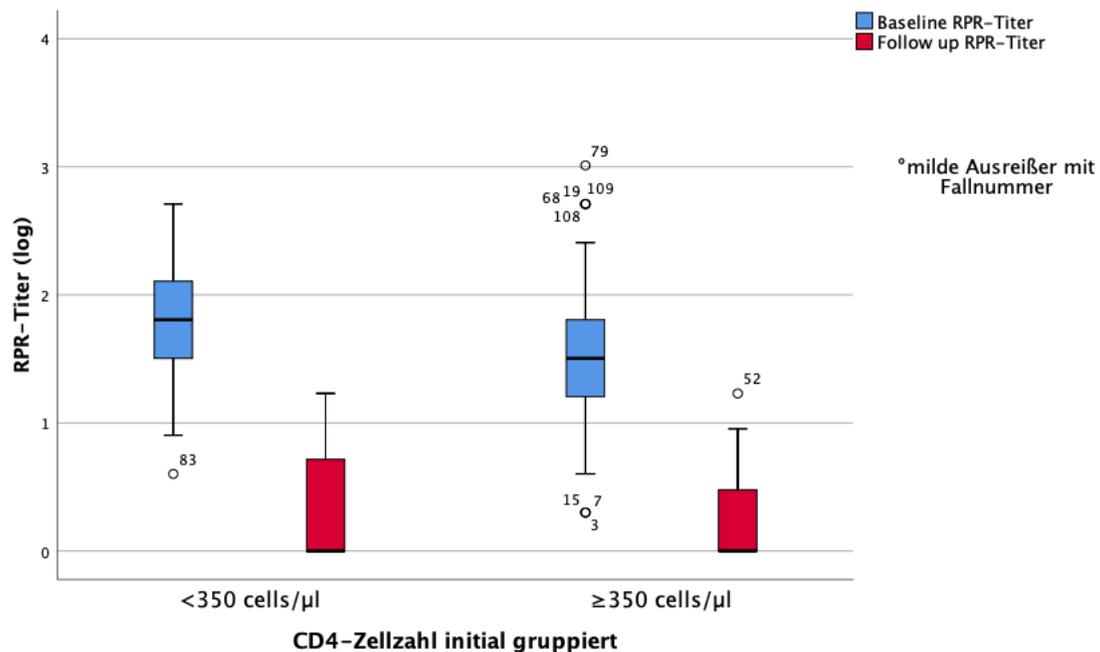


Abb. 12 RPR-Titer aufgeteilt nach CD4⁺-Status

Eine niedrigere CD4⁺-Zellzahl zeigt sich mit initial höheren RPR-Titern.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit einer guten Immunkompetenz (CD4⁺-Zellzahl ≥ 350 Zellen/ μ l) bzw. mit schlechtem Immunstatus (CD4⁺-Zellzahl < 350 Zellen/ μ l) dann zeigt sich das in Abb. 12 dargestellte Ergebnis.

Patienten mit einem schlechten Immunstatus zeigten zu Beginn höhere RPR-Titer (Intervall-Median 1:64-1:128, SW 1:4-1:512) als Patienten mit gutem Immunstatus (Median 1:32, SW 1:2-1:1024). Im Median wurden beide Patientengruppen erfolgreich bis zur Lues-Negativität behandelt.

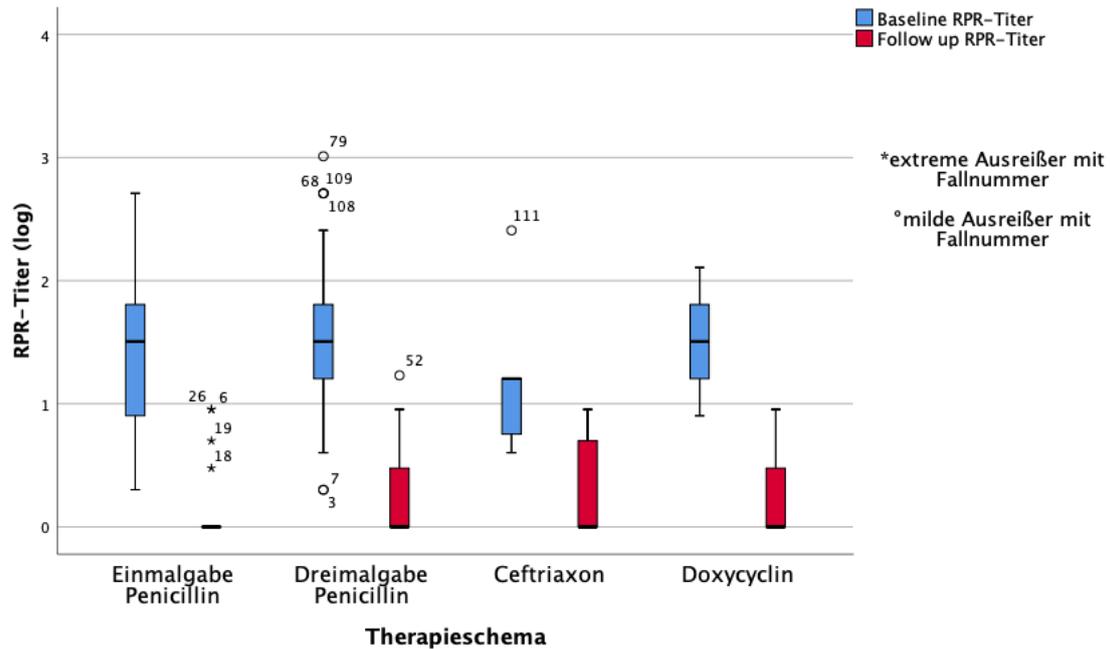


Abb. 13 RPR-Titer Rückgang Gruppe ≥ 350 Zellen/ μ l
 Rückgang in allen Therapieschemata bis zur Seronegativität.

Teilt man nun die Patienten mit einer $CD4^+$ -Zellzahl ≥ 350 Zellen/ μ l in die verschiedenen Therapiegruppen ein, so ergibt sich oben gezeigte Abb. 13.

Bei gutem $CD4^+$ -Status führten die unterschiedlichen Therapieoptionen alle im Median zu einem negativen RPR-Titer.

In der Gruppe der Einmalgabe BPG (≥ 350 $CD4^+$ -Zellen) war der RPR-Ausgangstiter im Median 1:32 (SW 1:2-1:512) und der Endwert negativ (SW negativ-1:8).

In der Gruppe der Dreimalgabe BPG war der initiale RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:2-1:1024). Nach ≥ 12 Monaten war der RPR-Titer negativ (SW negativ-1:16).

Bei Patienten unter Ceftriaxon-Therapie war der zu Beginn gemessene RPR-Titer 1:16 (SW 1:4-1:256). Auch hier wurde der RPR-Titer negativ (SW negativ-1:8).

Patienten aus der Doxycyclin-Gruppe wurden mit einem RPR-Titer von 1:32 (SW 1:8-1:128) diagnostiziert. Zum Ende des Beobachtungszeitraums wurde der RPR-Titer negativ (SW negativ-1:8).

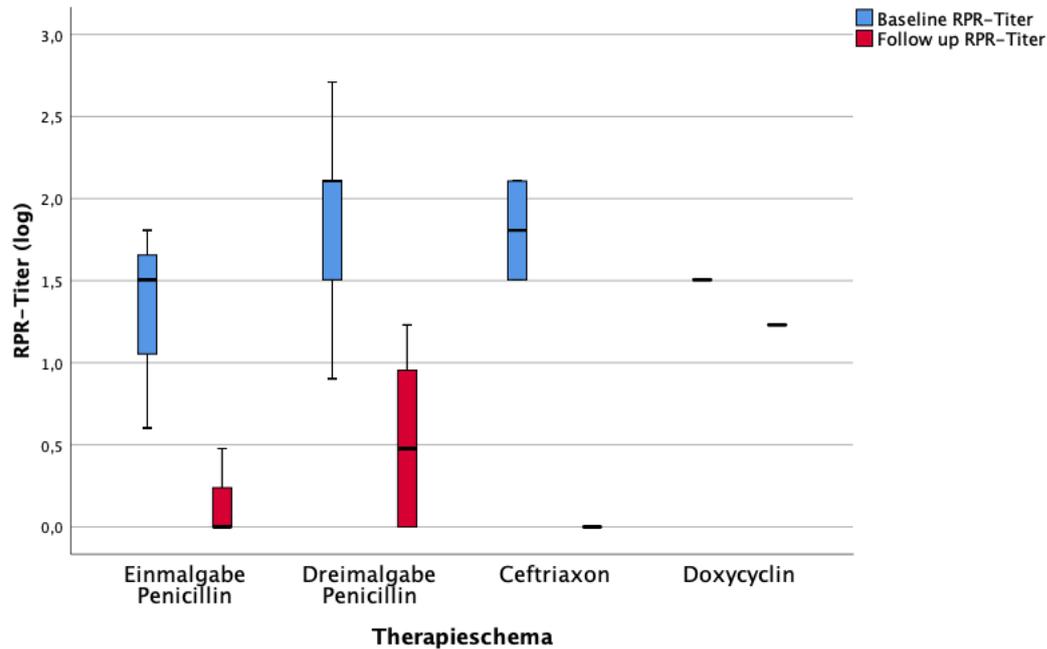


Abb. 14 RPR-Titer-Rückgang Gruppe <math><350</math> Zellen/

Bei geringerer $CD4^+$ -Zellzahl konnte in der Gruppe der Dreimalgabe BPG und der Gruppe Doxycyclin kein Rückgang bis zur Seronegativität beobachtet werden.

In dieser Gruppe mit schlechtem Immunstatus war bei den Patienten mit Einmalgabe BPG der anfängliche RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:4-1:64). Im Verlauf wurde er negativ (SW negativ-1:2).

Bei den Patienten mit der Dreimalgabe BPG war der initiale RPR-Titer im Median 1:128 (SW 1:8-1:512). Hier wurde der Titer im Median nicht negativ, sondern erreichte einen Wert von 1:2 (SW negativ-1:16).

Patienten aus der Ceftriaxon-Gruppe ($n=2$) wurden initial mit einem medianen RPR-Titer im Intervall von 1:64-1:128 (SW 1:32-1:128) gemessen. Mit dem Follow-up wurde bei beiden Patienten der RPR-Titer negativ (Median/Spannweite 0).

In der Doxycyclin-Gruppe ($n=1$) wurde zu Beginn ein RPR-Titer von 1:32 gemessen. Mit Abschluss des Beobachtungszeitraums konnte der Patient seinen RPR-Titer auf 1:16 halbieren. Es verblieb eine Seronarbe.

4.3.2 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der HI-Viruslast-Baseline-Parameter

Dieses Kapitel widmet sich der Lues-Therapie unter dem Gesichtspunkt der HI-Viruslast und zeigt, welche Rolle eine aktive HIV-Infektion, also eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze (≥ 50 Kopien/ml), beim Ansprechen auf die Lues-Therapie spielt.

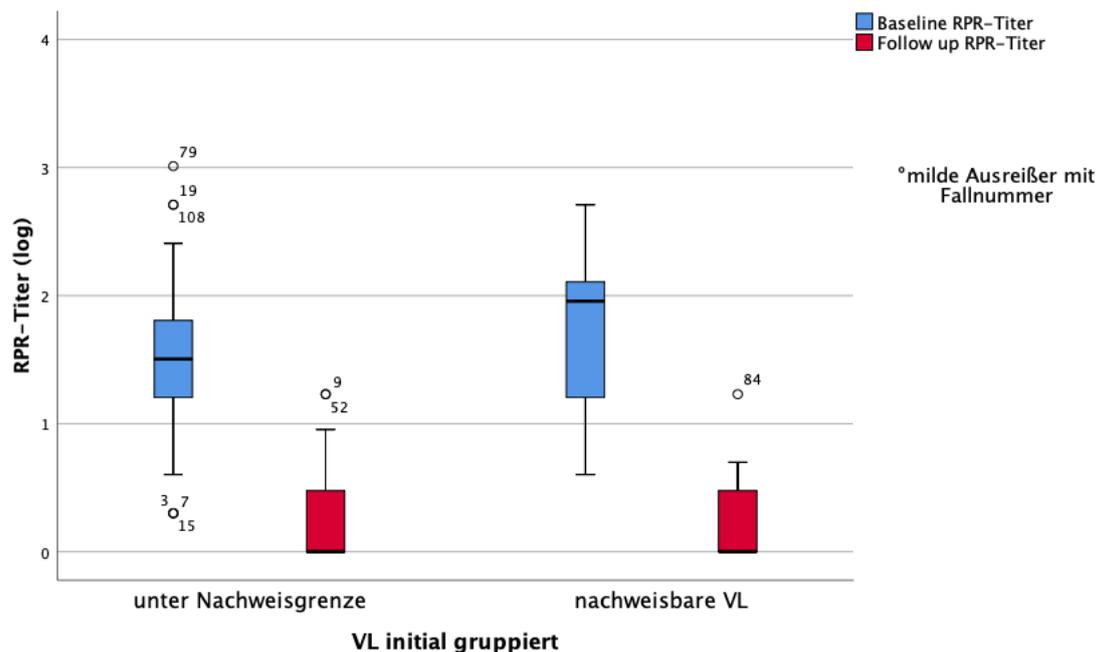


Abb. 15 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich der initialen HI-Viruslast
Nachweisbare Viruslasten gingen mit einem initial höheren RPR-Titer einher.
VL=Viruslast

Im Median wurde bei Patienten unterhalb der Nachweisgrenze ein initialer RPR-Titer von 1:32 (SW 1:2-1:1024) gemessen. Dieser wurde im Verlauf negativ (SW negativ-1:16).

Betrachtet man die Patienten mit einer nachweisbaren HI-Viruslast, so lag deren initialer RPR-Titer im Intervall-Median 1:64-1:128 (SW 1:4-1:512). Auch hier fand eine Abnahme bis zur Seronegativität statt (SW negativ-1:16).

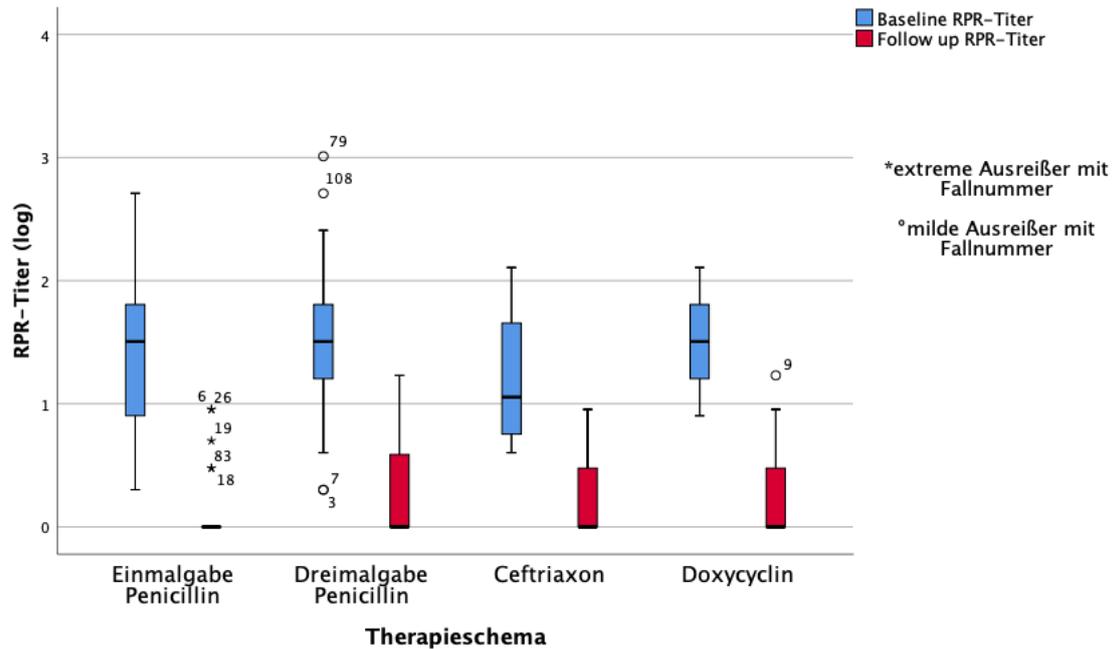


Abb. 16 RPR-Titer-Rückgang Gruppe HI-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze
In allen Therapiegruppen konnte ein Rückgang bis zur Seronegativität beobachtet werden.

Alle Patienten aus der Gruppe der Einmalgabe BPG waren zum Diagnosezeitpunkt der Lues unterhalb der HIV Nachweisgrenze. Ihr RPR-Titer war zu Beginn im Median 1:32 (SW 1:2-1:512). Der RPR-Endwert wurde negativ (SW negativ-1:8).

Auch in der Gruppe der Dreimalgabe BPG war der initiale RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:2-1:1024). Nach ≥ 12 Monaten wurde der Titer negativ (SW negativ-1:16).

Bei den Patienten, die mit Ceftriaxon behandelt wurden und unter der Nachweisgrenze lagen (n=4), zeigte sich initial ein medianer RPR-Titer im Intervall von 1:8-1:16 (SW 1:4-1:128). Nach Abschluss des Beobachtungszeitraums wurde dieser negativ (SW negativ-1:8).

Die Doxycyclin-Gruppe ist mit einem medianen RPR-Titer von 1:32 gestartet (SW 1:8-1:128). Bei Abschluss des Untersuchungszeitraumes war der RPR-Titer ebenfalls negativ (SW negativ-1:16).

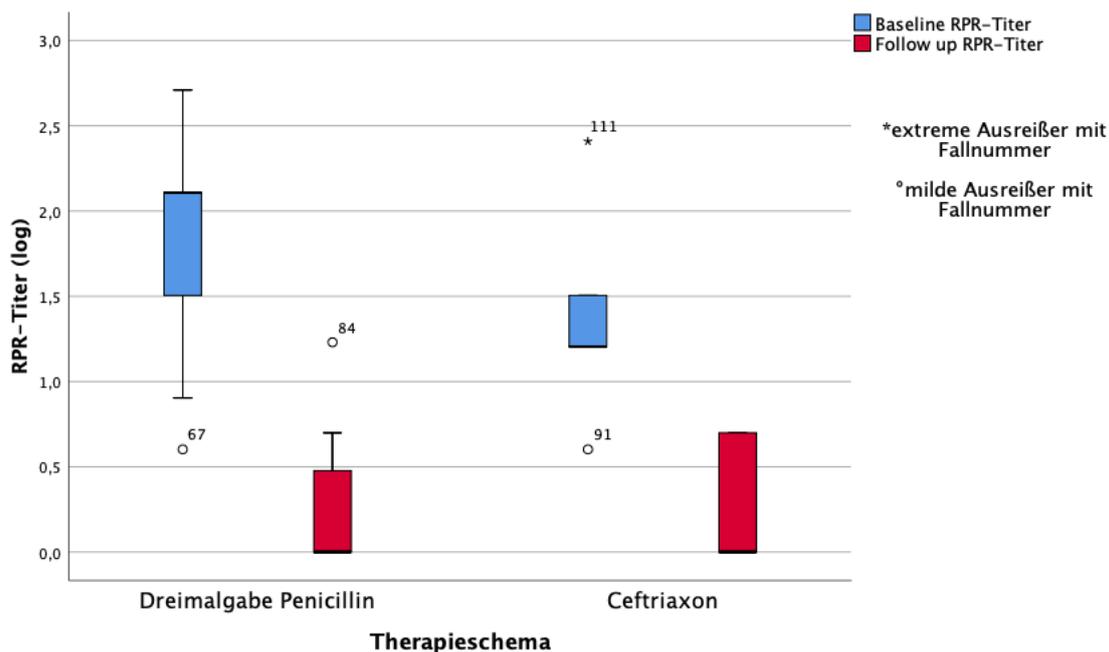


Abb. 17 RPR-Titer-Rückgang Gruppe initial nachweisbare HI-Viruslast
Patienten aus der Gruppe der Dreimalgabe BPG mit nachweisbarer HI-Viruslast wiesen initial höhere RPR-Titer auf als Patienten, die mit Ceftriaxon behandelt wurden.

Nur in den Gruppen der Dreimalgabe BPG bzw. Ceftriaxon-Therapie fanden sich Patienten mit einer nachweisbaren HI-Viruslast.

Im weiteren Therapieverlauf kamen 19 der 22 Patienten mit initial nachweisbaren Viruslasten unter die Nachweisgrenze. Die 3 Fälle, deren Viruslast weiterhin nachweisbar waren, stammten aus der Gruppe der Dreimalgabe BPG. Deren RPR-Titer wurden im Beobachtungszeitraum negativ.

Bei den 17 Patienten aus der Gruppe Dreimalgabe BPG war der mediane RPR-Titer zu Beginn 1:128 (SW 1:4-1:512). Nach ≥ 12 Monaten wurde deren RPR-Titer im Median negativ (SW negativ-1:16).

5 Patienten der Ceftriaxon-Gruppe hatten eine initial nachweisbare Viruslast. Der mediane RPR-Titer belief sich auf 1:16 (SW 1:4-1:256).

Mit Abschluss des Follow-up wurden auch diese RPR-Titer negativ (SW negativ-1:4).

Im Vergleich mit der Gruppe der nicht nachweisbaren Viruslast wird ein deutlich höherer initialer RPR-Titer in der Gruppe der Dreimalgabe BPG gemessen (1:128 vs. 1:32).

Hinsichtlich des Lues-Therapieerfolgs besteht kein Unterschied. Im Median wurden alle RPR-Titer der Patienten mit nachweisbarer Viruslast negativ.

4.3.3 RPR-Titer-Rückgang bei Erst- bzw. Reinfektion

Oftmals infizieren sich Patienten nicht nur einmalig mit Lues, sondern erkranken im Laufe ihres Lebens durch unnachsichtige Sexualpraktiken an Reinfektionen. Die Ergebnisse dieses Kapitels stellen heraus, ob es einen Unterschied im Erfolg der Lues-Therapie hinsichtlich einer Erst- bzw. Reinfektion mit *T. pallidum* gibt.

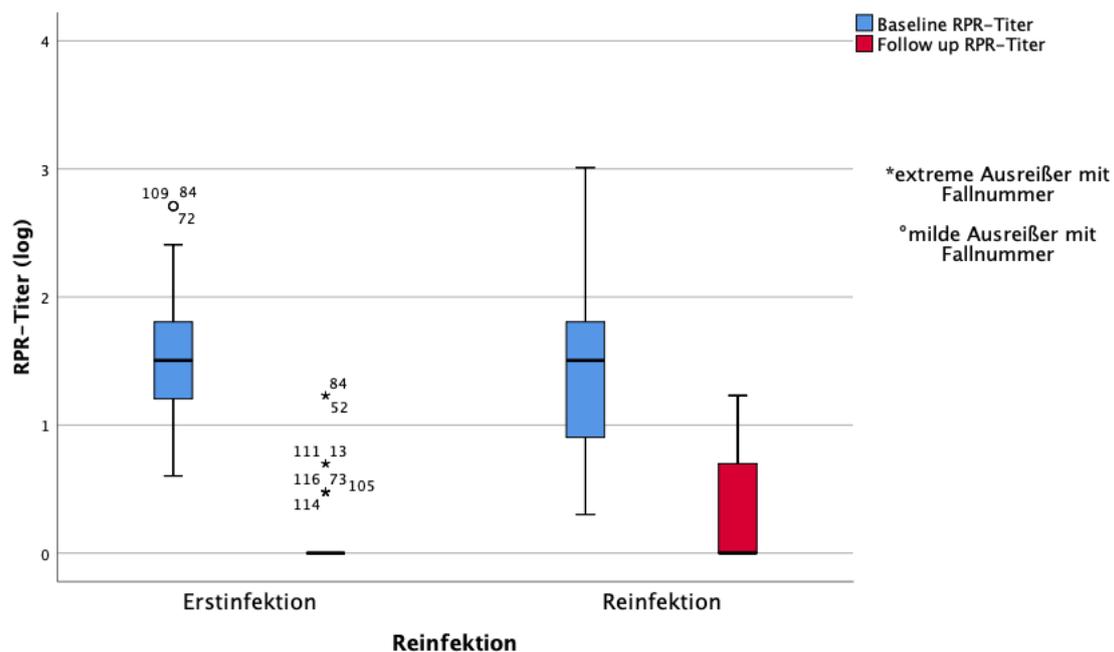


Abb. 18 Entwicklung des RPR-Titers bei Erst- bzw. Reinfektion

Dargestellt sind initial gleiche RPR-Titer, die mit Abschluss des Follow-up in beiden Gruppen negativ wurden.

Bei den Patienten mit einer Lues-Erstinfektion waren die initialen RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:4-1:512) vs. Reinfektion im Median ebenfalls 1:32 (SW 1:1-1:1024).

Mit Abschluss der Beobachtung wurden die Titer beider Gruppen negativ.

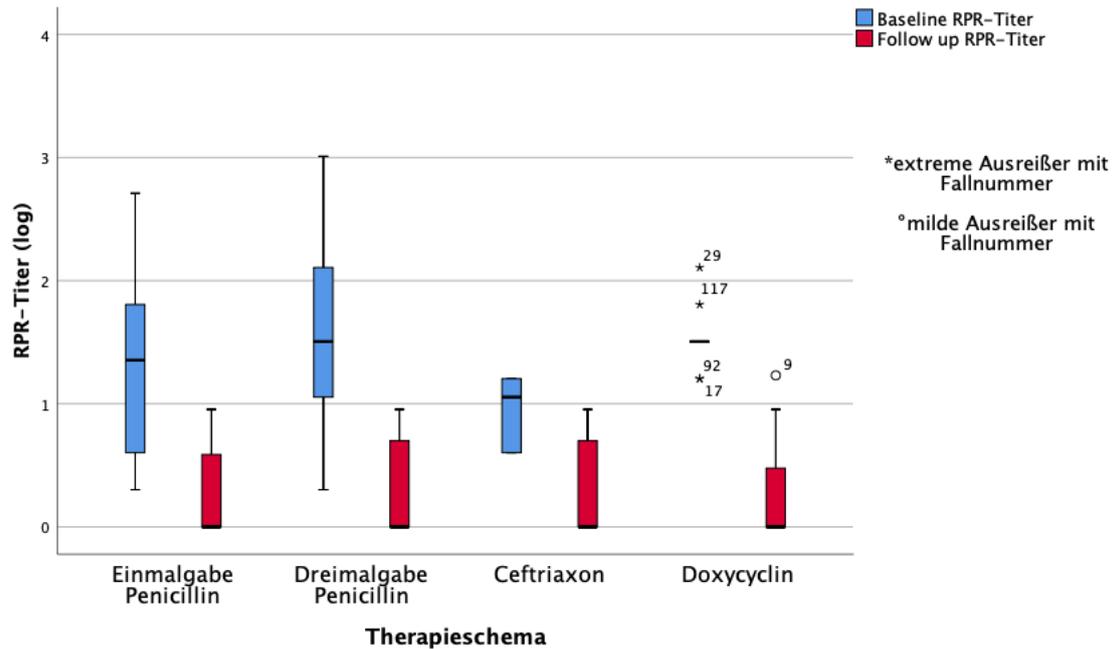


Abb. 19 RPR-Titer-Rückgang bei Patienten mit Lues-Reinfektion

In der Gruppe der Einmalgabe BPG lag der anfängliche mediane RPR-Titer im Intervall 1:16-1:32 (SW 1:2-1:512). Der Endtiter in dieser Gruppe wurde negativ (SW negativ-1:8).

Bei Patienten mit Dreimalgabe BPG war der initiale RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:2-1:1024). Nach ≥ 12 Monaten wurden auch die RPR-Titer dieser Patientengruppe negativ (SW negativ-1:8).

Patienten, die mit Ceftriaxon therapiert wurden, zeigten zu Beginn mediane RPR-Titer im Intervall 1:8-1:16 (SW 1:4-1:16). Mit Abschluss des Follow-up wurden diese Werte negativ (SW negativ-1:8).

Die Gruppe der Patienten mit Doxycyclin-Therapie hatte zu Beginn einen RPR-Titer von 1:32 (SW 1:16-1:128). Der RPR-Endtiter wurde auch hier im Median negativ (SW negativ-1:16).

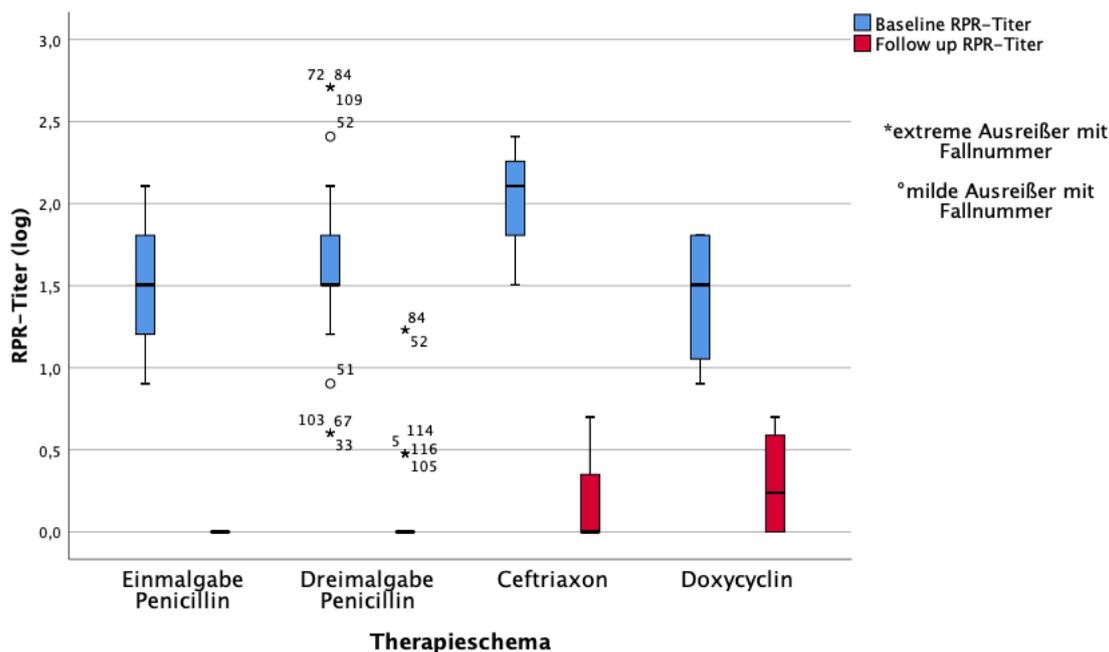


Abb. 20 RPR-Titer-Rückgang bei Patienten mit Lues-Erstinfektion
Bei Patienten aus der Doxycyclin-Gruppe verblieb eine Seronarbe.

In der Gruppe, die mit der Einmalgabe Penicillin behandelt wurde, war der RPR-Ausgangstiter im Median 1:32 (SW 1:8-1:128). Nach ≥ 12 Monaten wurde der Titer in dieser Gruppe im Median negativ.

Die Patienten der Gruppe Dreimalgabe BPG hatten einen ursprünglichen RPR-Titer von 1:32 (SW 1:4-1:512). Beim Follow-up waren die Titer negativ (SW negativ-1:16).

In der Ceftriaxon-Gruppe (n=3) war der anfängliche RPR-Titer im Median 1:128 (SW 1:32-1:256). Die Endtiter waren im Median negativ (SW negativ-1:4).

Patienten in der Doxycyclin-Gruppe hatten zu Beginn einen medianen RPR-Titer im Intervall von 1:32-1:64 (SW 1:8-1:64). Nach ≥ 12 Monaten lag der mediane RPR-Titer im Intervall negativ-1:2 (SW negativ-1:4).

4.3.4 RPR-Titer-Rückgang hinsichtlich des Lues-Stadiums

Das Patientenkollektiv, das in dieser Arbeit untersucht wurde, befand sich zum Zeitpunkt der Lues-Diagnose im Primär- oder Sekundärstadium bzw. hatte eine Lues maligna oder eine Lues latens.

Inwiefern diese Stadien eine Auswirkung auf die Lues-Therapie haben, wird in diesem Kapitel dargestellt.

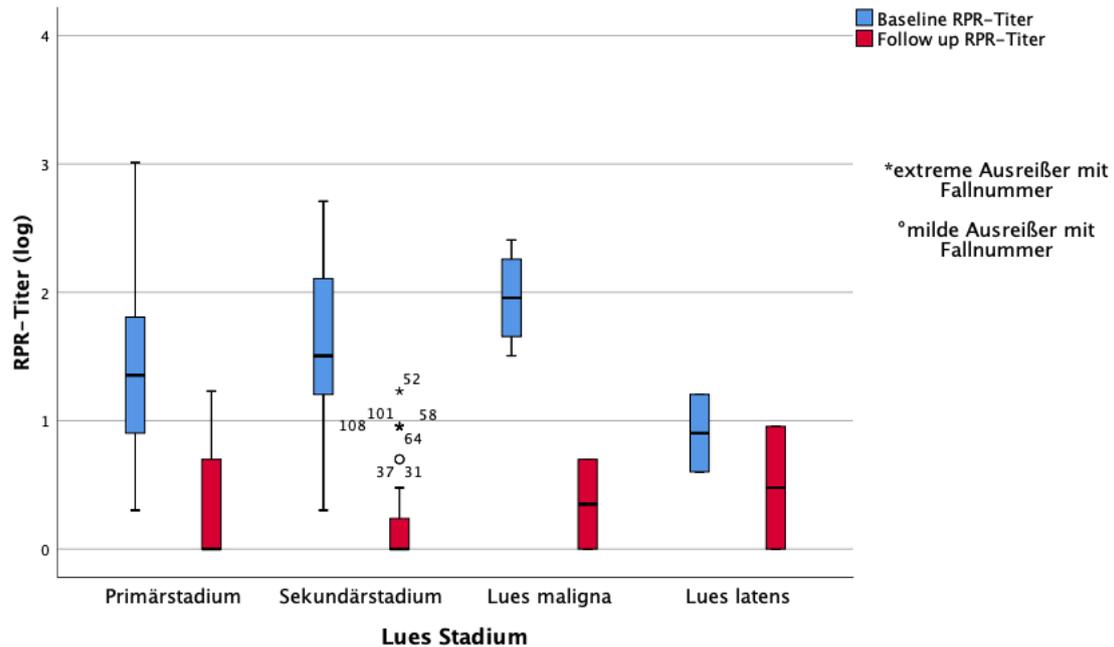


Abb. 21 Rückgang des RPR-Titers aufgeteilt nach Lues-Stadien

Mit steigendem Lues-Stadium wurden höhere RPR-Titer beobachtet. Im Stadium Lues maligna und Lues latens verblieb eine Seronarbe.

Es konnte mit steigendem Lues-Stadium ein Anstieg der RPR-Ausgangstiter beobachtet werden. Ebenfalls ist gut zu erkennen, dass im Primär- bzw. Sekundärstadium noch eine Negativität des RPR-Titers hergestellt werden konnte. Im Gegensatz zum Stadium der Lues maligna. Diese Gruppe zeigte den höchsten RPR-Ausgangstiter und konnte nach ≥ 12 Monaten keine Negativität erreichen. Auch die Gruppe mit einer Lues latens wurde zum Zeitpunkt des Follow-up nicht negativ.

Patienten mit einer Lues im Primärstadium hatten einen initialen, medianen RPR-Titer im Intervall von 1:16-1:32 (SW 1:2-1:1024). Der Endtiter war im Median negativ (SW negativ-1:16).

Bei den Patienten im Sekundärstadium der Lues betrug der anfängliche RPR-Titer 1:32 (SW 1:2-1:512). Nach ≥ 12 Monaten wurde auch hier der RPR-Titer im Median negativ (SW negativ-1:16).

Im Stadium der Lues maligna waren die anfänglichen RPR-Titer im Intervall-Median 1:64-1:128 (SW 1:32-1:256). Mit Abschluss des Untersuchungszeitraumes konnte eine Seronarbe beobachtet werden. Die RPR-Titer verblieben im Median bei 1:2 (SW negativ-1:4).

Patienten im Stadium der Lues latens (n=2) hatten ursprünglich einen medianen RPR-Titer im Intervall 1:8-1:16 (SW 1:4-1:16). Auch in dieser Gruppe verblieb eine Seronarbe. Die endgültigen RPR-Titer betragen im Median 1:4 (SW negativ-1:8).

Einmalgabe BPG:

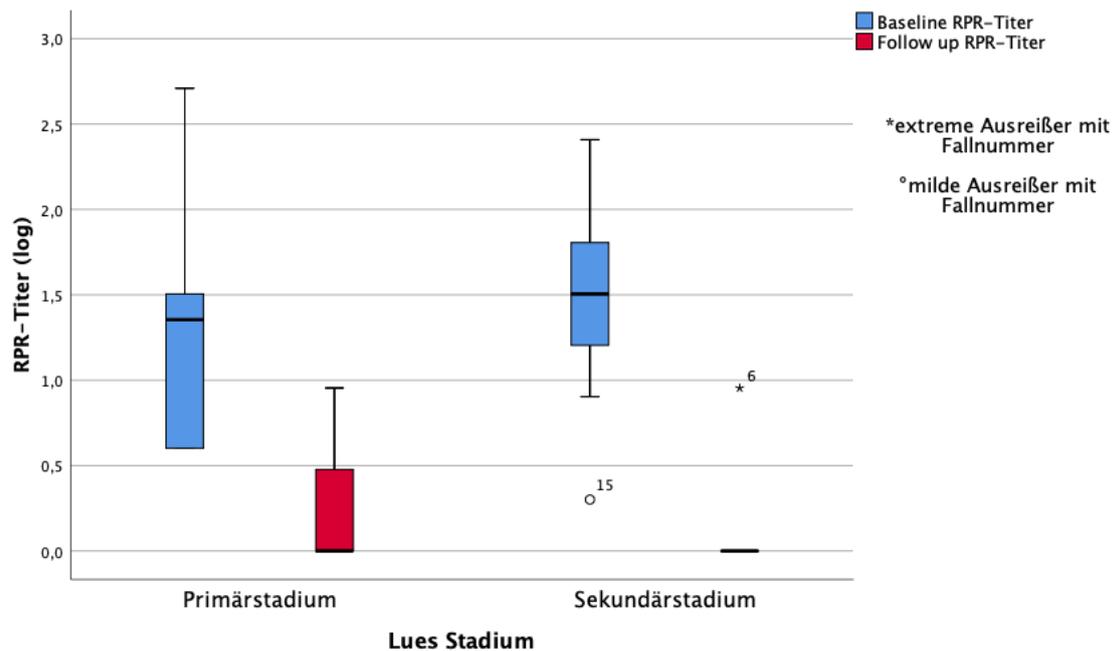
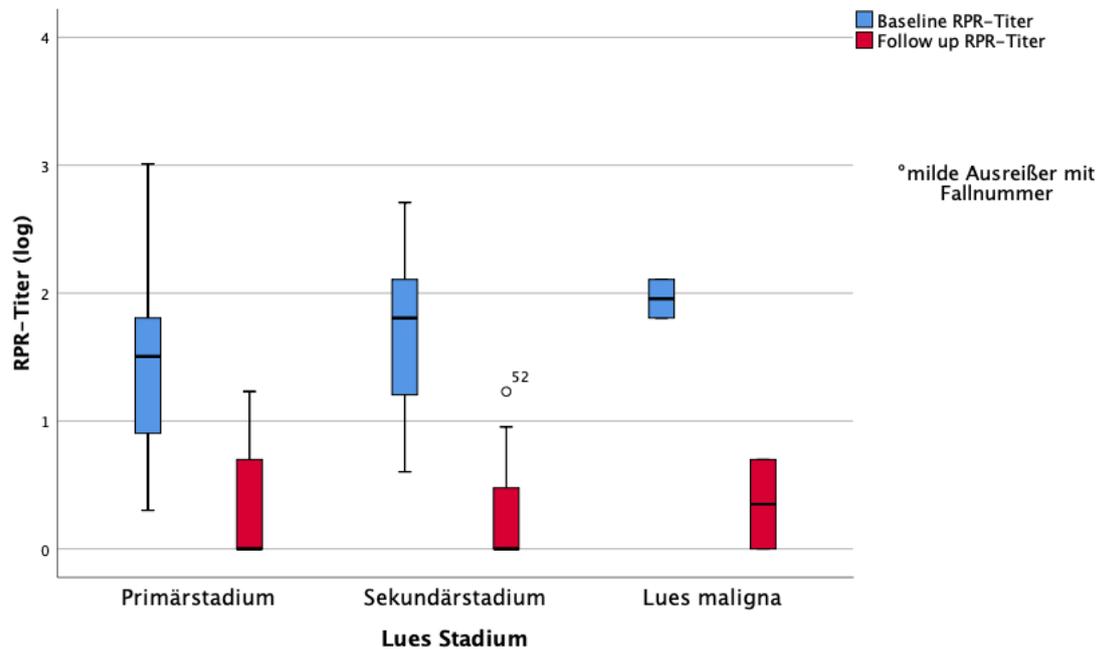


Abb. 22 RPR-Titer in der Gruppe Einmalgabe BPG aufgeteilt nach Lues-Stadien
In der Gruppe der Einmalgabe BPG befanden sich im Untersuchungszeitraum nur Patienten aus dem Primär – bzw. Sekundärstadium.

Bei Patienten im Primärstadium der Lues und BPG Einmalgabe war der initiale RPR-Titer im Intervall-Median 1:16-1:32 (SW 1:4-1:512). Der Endtiter wurde im Median negativ (SW negativ-1:8).

Im Sekundärstadium und Einmalgabe BPG war der anfängliche RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:2-1:256). Nach ≥ 12 Monaten wurde auch bei diesen Patienten der mediane RPR-Titer negativ (SW negativ-1:8).

Dreimalgabe BPG:**Abb. 23 RPR-Titer in der Gruppe Dreimalgabe BPG aufgeteilt nach Lues-Stadien**

Bei den Patienten aus der Gruppe der Dreimalgabe BPG, die sich zum Diagnosezeitpunkt im Lues-Primärstadium befanden, war der RPR-Titer im Median 1:32 (SW 1:2-1:1024). Der Endwert wurde im Median nach ≥ 12 Monaten negativ (SW negativ-1:16).

In der Patientengruppe des Sekundärstadiums lag der RPR-Titer zu Beginn bei 1:64 (SW 1:4-1:512). Zum Zeitpunkt des Follow-up waren diese Werte im Median ebenfalls negativ (SW negativ-1:16).

Im Stadium der Lues maligna befanden sich 2 Patienten, die mit der Dreimalgabe BPG behandelt wurden. Der anfängliche mediane RPR-Titer lag im Intervall 1:64-1:128 (SW 1:64-1:128). Der Endtiter betrug nach ≥ 12 Monaten 1:2 (SW negativ-1:4).

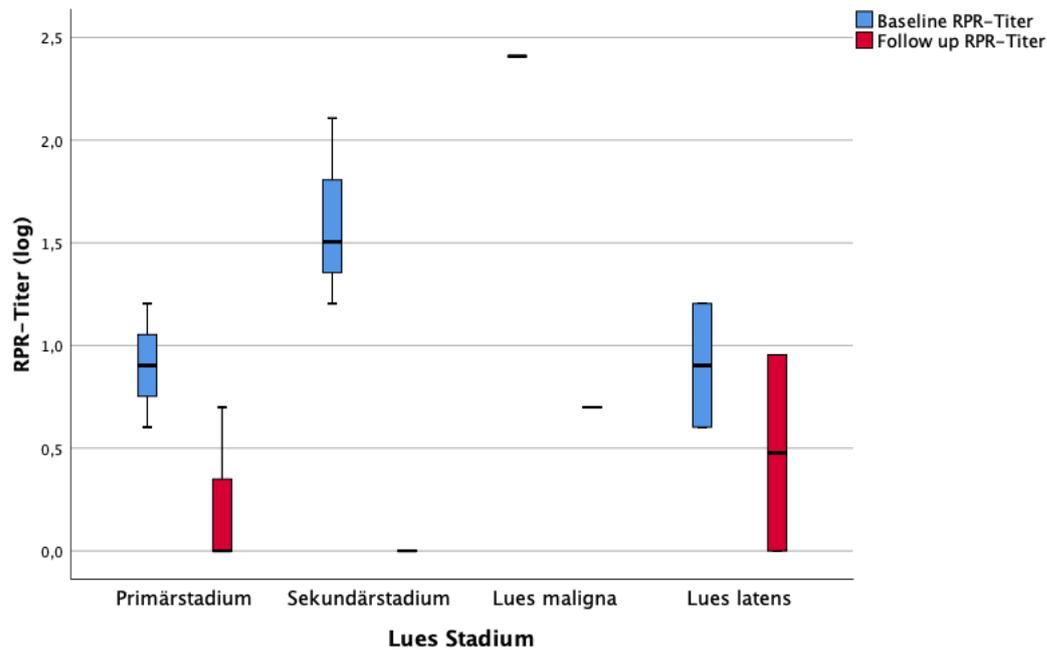
Ceftriaxon:

Abb. 24 RPR-Titer in der Gruppe Ceftriaxon-Therapie aufgeteilt nach Lues-Stadien

Der mediane RPR-Titer bei den Patienten aus der Ceftriaxon-Gruppe, die im Primärstadium der Lues waren, betrug 1:8 (SW 1:4-1:16). Der Endwert wurde negativ (SW negativ-1:4).

Bei Patienten im Sekundärstadium (n=3) wurde ein RPR-Titer von anfangs 1:32 gemessen (SW 1:16-1:128). Nach ≥ 12 Monaten wurden die RPR-Titer dieser Patienten ebenfalls negativ.

Der anfängliche RPR-Titer bei Patienten (n=1) im Stadium der Lues maligna in der Gruppe der Ceftriaxon-Therapie betrug 1:256 und ist nach ≥ 12 Monaten auf einen verbleibenden Titer von 1:4 gesunken.

Im Stadium der Lues latens (n=2) lag der mediane RPR-Titer im Intervall 1:8-1:16 (SW 1:4-1:16). Der Endtiter dieser Patienten verblieb im Median bei 1:4 (SW negativ-1:8).

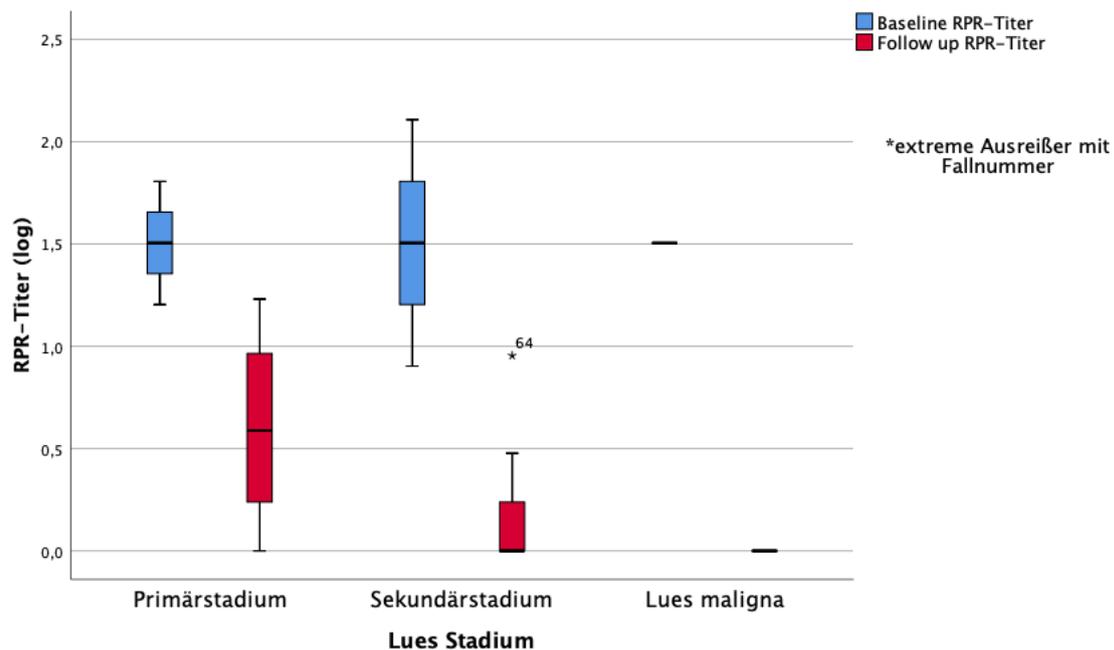
Doxycyclin:

Abb. 25 RPR-Titer in der Gruppe Doxycyclin-Therapie aufgeteilt nach Lues-Stadien

Patienten aus der Doxycyclin-Gruppe, deren Lues im Primärstadium diagnostiziert wurde, hatten im Median einen RPR-Titer von 1:32 (SW 1:16-1:64). Im Median verblieb eine Seronarbe von im Intervall 1:2-1:4 (SW negativ-1:16).

Im Sekundärstadium lag der RPR-Titer im Median anfänglich bei 1:32 (SW 1:8-1:128). Nach ≥ 12 Monaten wurde der RPR-Titer negativ (SW negativ-1:8).

Im Stadium der Lues maligna war zum Diagnosezeitpunkt ein einziger Patient aus der Doxycyclin-Gruppe. Sein initialer RPR-Titer betrug 1:32 und konnte sich nach ≥ 12 Monaten negativieren.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal an einer größeren Gruppe kaukasischer Patienten untersucht werden, ob die Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin i.m. (2,4 Mio. IE), im Vergleich mit den bisherigen Therapieoptionen der Lues im Frühstadium, auch für HIV-positive Patienten ausreichend ist.

Insgesamt konnten in dieser monozentrischen, retrospektiven Untersuchung Daten aus 120 Fällen aus den Jahren 2010 bis Juli 2018 von Patienten im Alter von 21-75 Jahren ausgewertet werden.

Den höchsten Populationsanteil stellten dabei männliche (100%), kaukasische (90%) HIV⁺-Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Lues Diagnose bereits eine antiretrovirale Therapie einnahmen (89%).

5.1 Diskussion der Methodik

Für die Auswertung dieser Arbeit standen Daten zur Baseline, sowie nach ≥ 12 Monaten zur Verfügung, die deskriptiv ausgewertet wurden.

Der Zeitraum von mindestens 12 Monaten wurde gewählt, da innerhalb dieser Zeitspanne ein RPR-Titerabfall um 2 Titerstufen als erfolgreich therapierte Lues zu werten ist.^{35,97}

Bei dieser Zeitspanne wird allerdings nicht die Dynamik des Titerabfalls deutlich. So gibt es viele Patienten, die weit weniger Zeit brauchten, um eine Seronegativität zu erreichen, wohingegen andere Patienten länger als 12 Monate benötigten. Das Follow-up nach ≥ 12 Monaten lässt somit zwar einen großen Beobachtungszeitraum zu, andererseits wird nicht ersichtlich, wie das individuelle Therapieansprechen war.

Der genaue Lues-Infektionszeitpunkt ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oftmals nicht zu bestimmen. So muss bedacht werden, dass Patienten, bei denen die Infektion und der Therapiebeginn weit auseinander liegen, einen langsameren Lipoidantikörperabfall aufweisen können.⁹⁷⁻¹⁰¹

Bis Ende 2013 wurde in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Lues der VDRL-Titer bestimmt, welcher 2014 durch den RPR-Titer ersetzt wurde. Somit standen zur Auswertung der Daten formal zwei unterschiedliche Testgrößen zur Verfügung. Diese konnten auf Grundlage einer 2008 veröffentlichten Arbeit von Castro et al. zwar als

„weitestgehend“ konkordant betrachtet werden.⁹⁵ Eine hundertprozentige Übereinstimmung war damit allerdings nicht gegeben.

Diese Arbeit untersucht erstmalig ein Kollektiv, das, im Gegensatz zu den bisherigen Studien aus dem angloamerikanischen Raum, hauptsächlich aus kaukasischen Patienten besteht. Zudem konnte durch die retrospektive Betrachtungsweise eine große Fallzahl untersucht werden. Da die eingeschlossenen Patienten allesamt männlichen Geschlechts waren, und somit keine Frauen abgebildet wurden, ist diese Arbeit in ihrer Aussagekraft zu geschlechterspezifischen Unterschieden limitiert.

Um möglichst viele Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf erkennen zu können (e.g. CD4⁺-Zellzahl, HI-Viruslast) wurde das Kollektiv in weitere Subgruppen eingeteilt. Dadurch entstanden mitunter Gruppen mit sehr kleinen Fallzahlen, deren Aussagekraft dadurch limitiert wurde (siehe Seite 42).

Retrospektiv durchgeführte Studien können Hypothesen nicht kausal beweisen oder widerlegen, sondern besitzen lediglich einen deskriptiven Charakter, mit dem sie Assoziationen aufzeigen können. Aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise unterlag diese Arbeit auch einer Stichprobenverzerrung (engl. *Selection Bias*). So kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten zum Beispiel lediglich wegen ihres schwereren Krankheitsempfindens die Dreimalgabe BPG bekommen haben. Auf diese Weise werden die Vorteile der Einmalgabe statistisch maskiert.

Für zukünftige Studien wäre eine prospektive Betrachtungsweise wünschenswert, bei denen nicht nur ein Baseline- und ein Endwert bestimmt werden, sondern Patienten in einem festgelegten Intervall kontrolliert werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Median konnte bei allen Patientengruppen, unabhängig der Therapieform, der RPR-Titer nach ≥ 12 Monaten negativ werden. Dies zeigt, dass die Einmalgabe BPG in keiner Weise den anderen Therapie-Optionen unterlegen ist. Trotz HIV-Infektion können Patienten mit einer Frühsyphilis durch eine Einmalgabe BPG erfolgreich therapiert werden. Selbst bei Patienten mit anfänglich sehr hohen RPR-Titern war der Outcome hervorragend. Dies steht im Einklang mit neueren Studien aus dem

angloamerikanischen Raum, wie sie von Ganesan und Andrade durchgeführt wurden.^{102,103}

Betrachtet man die Patientengruppen unter dem Gesichtspunkt des CD4⁺-Immunstatus, so wird deutlich, dass niedrige CD4⁺-Zellzahlen mit einem initial höheren RPR-Titer in Verbindung stehen.

Bei schlechterem Immunstatus, also niedriger CD4⁺-Zellzahl, konnten nur die Patienten aus den Gruppen der Einmalgabe BPG, sowie der Gruppe der Ceftriaxon-Therapie erfolgreich (bis zur Negativität) behandelt werden. Patienten, die mit der Dreimalgabe BPG behandelt wurden, behielten im Median eine Seronarbe von 1:2.

Die Gruppe der Doxycyclin-Therapie umfasste lediglich einen Patienten mit einer initialen CD4⁺-Zellzahl <350 Zellen/ μ l. Dessen Seronarbe verblieb bei 1:16 (ausgehend von 1:32) und stellt somit ein Therapieversagen dar.

Die Feststellung, dass bei niedriger CD4⁺-Zellzahl eine Einmalgabe BPG den anderen Therapieformen überlegen ist, wird durch die niedrigen Fallzahlen in den Vergleichsgruppen stark limitiert.

Patienten profitieren also von einem guten Immunstatus bzw. einer CD4⁺-Zellzahl von \geq 350 Zellen/ μ l. Schon 2004 konnten Marra et al. einer CD4⁺-Zellzahl von \geq 350 Zellen/ μ l einen protektiven Faktor zuschreiben. Sie erkannten, dass bei einer Zellzahl <350 Zellen/ μ l 3,1-fach häufiger eine Neurosyphilis auftritt.¹⁰⁴

Ging die Lues-Diagnose mit einer nachweisbaren HI-Viruslast einher, zeigten sich initial ebenfalls höhere RPR-Titer als bei solchen Patienten, die unterhalb der nachweisbaren HI-Viruslast waren. Der Therapieerfolg der Lues scheint hiervon allerdings nicht beeinflusst zu werden. Im Median wurde auch bei diesen Patienten, mit nachweisbarer HI-Viruslast, der RPR-Titer negativ.

CD4⁺-Zellzahl und HI-Viruslast sollten als dynamische Werte betrachtet werden. Oftmals werden die Diagnose HIV und Lues zeitgleich im Rahmen eines STI-Screenings gestellt. Nach heutigem Wissensstand sollte möglichst schnell mit der Therapie der HIV (Einnahme einer ART) begonnen werden.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Dies führt dazu, dass sich der Immunstatus (Zunahme der CD4⁺-Zellzahl) und die Infektiosität der HIV (Abnahme der VL bis unter die Nachweisgrenze) sehr bald bessern. So sind auch

anfänglich nicht immunkompetente Patienten bald als immunkompetent zu betrachten, sodass die ursprüngliche Unterteilung in Patienten mit ≥ 350 / < 350 CD4⁺-Zellen/ μ l bzw. nachweisbarer VL/nicht nachweisbarer VL schnell obsolet wird.

Hinzu kommt, dass die Mehrzahl der Patienten aus dieser Arbeit initial sehr gute CD4⁺-Werte aufweisen konnten (n=97), eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze hatten (n=98) und bereits mit einer ART therapiert (n=107) wurden. Diese Ausgangssituation kann als *Selection Bias* gewertet werden. Denn vorrausgegangene Arbeiten haben einen Zusammenhang zwischen einem reduziertem Immunstatus und einem schlechterem Lues-Therapie-Outcome hergestellt.^{25,104,108}

Der Einfluss einer Lues-Infektion auf die CD4⁺-Zellzahl und die HI-Viruslast ist bisher kontrovers in wissenschaftlichen Arbeiten behandelt worden. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit stehen mit den Erkenntnissen von Kofoed (2006) und Dyer (1998) in Einklang, die zeigten, dass eine Lues-Infektion mit sinkenden CD4⁺-Zellzahlen und steigenden HI-Viruslasten einhergehen kann.^{80,109}

Im Gegensatz dazu konnten Sadiq et al. 2005 keinen Zusammenhang zwischen der HI-Viruslast und einer Lues herstellen. Sie beobachteten lediglich eine sinkende CD4⁺-Zellzahl in der Subgruppe der Lues latens, in den übrigen Stadien der Frühsyphilis konnten sie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der CD4⁺-Zellzahl und einer Lues zeigen.¹¹⁰

Ein weiteres Kriterium, das in dieser Arbeit untersucht wurde, war der Einfluss einer Erstinfektion vs. einer Reinfektion auf die Therapie. Bei im Median identischen RPR-Titern zu Beginn und mit Abschluss des Beobachtungszeitraums, spielte diese Unterscheidung keine Rolle im Therapieansprechen.

Romanowski (1991) und Brown (1985) beobachteten in ihren Arbeiten hingegen, dass Patienten mit einer Erstinfektion eine höhere Wahrscheinlichkeit der Serokonversion haben, als solche, die eine Reinfektion aufweisen, unabhängig vom Lues-Stadium.^{98,99}

Zuletzt betrachtet wurde der Einfluss der unterschiedlichen Lues-Stadien auf den Therapie-Outcome.

Je höher das Lues-Stadium war, desto höher waren auch die anfänglichen RPR-Titer, insbesondere im Stadium der Lues maligna wurden die höchsten initialen RPR-Titer

gemessen. Im Primär- und Sekundärstadium erzielten die Patienten noch eine Seronegativität. Bei Patienten im Stadium der Lues maligna bzw. der Lues latens hingegen verblieb nach ≥ 12 Monaten eine Seronarbe.

Da eine Lues-Therapie als erfolgreich gewertet wird, wenn der RPR-Titer um mindestens 2 Titerstufen abnimmt, können auch diese Stadien als erfolgreich therapiert betrachtet werden, wenngleich eine Seronarbe übrigblieb.

Die Aussagekraft der Ergebnisse aus den Stadien Lues maligna und Lues latens ist jedoch stark limitiert. So waren aus dem gesamten Patientenkollektiv lediglich zwei Patienten dem Stadium Lues latens zuzuordnen. Diese Patienten waren zudem noch beide in der Ceftriaxon Gruppe, sodass kein Vergleich mit anderen Therapien getroffen werden konnte.

Auch die Fallzahl der Patienten mit einer Lues maligna war sehr gering ($n=4$). Davon war kein Patient in der Gruppe der Einmalgabe BPG, sodass diesbezüglich keine Auswertung erfolgen konnte.

5.3 Ausblick

Die aus dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse geben wichtige Hinweise darauf, dass eine einmalige intramuskuläre Injektion mit Benzathin-Benzylpenicillin G in der Therapie der Frühsyphilis bei HIV⁺-Patienten genauso effektiv eingesetzt werden kann, wie die übrigen Therapieoptionen (Dreimalgabe BPG i.m./Ceftriaxon i.v./ Doxycyclin p.o.).

Im nächsten Schritt wären randomisiert-kontrollierte Studien mit einem noch größeren Patientenkollektiv wünschenswert, um objektiverbarere Ergebnisse zu erzielen.

Diese Studien sollten so aufgebaut sein, dass auch mehrere HIV⁺-Patienten (beider Geschlechter) mit einer fortgeschrittenen Immunsuppression rekrutiert werden, um in ebendieser Population signifikante Unterschiede im Outcome abbilden zu können.

6. Zusammenfassung

Durch die stetig besser werdende antiretrovirale Therapie steigt die Prävalenz der HIV-Infektion in Deutschland. Zeitgleich nehmen die Lues-Infektionen seit Jahren deutlich zu. Somit sind auch zunehmend mehr Lues-Infektionen bei HIV⁺-Patienten zu verzeichnen. Vor allem bei dieser Patientengruppe bestehen oftmals Zweifel und Unsicherheiten hinsichtlich der korrekten Dosierung bzw. Anwendung von medikamentösen Therapien. So zeigten einige Studien bei koinfizierten Patienten höhere Raten an Therapieversagen und einen langsameren Abfall des RPR-Titers nach einmaliger BPG Injektion. Obwohl die Einmalgabe BPG bei einer Frühsyphilis auch bei HIV⁺-Patienten nun schon einige Jahre in den Leitlinien verankert ist, kommt es im klinischen Alltag oftmals noch zu einer dreimaligen Injektion von BPG.

Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, ob die Einmalgabe BPG i.m. der Dreimalgabe bzw. den Therapiealternativen Ceftriaxon i.v. und Doxycyclin p.o. unterlegen ist in der Behandlung der Frühsyphilis bei HIV-koinfizierten Patienten und ob der Immunstatus (CD4⁺-Zellzahl), die HI-Viruslast, das Lues-Stadium bzw. die Unterscheidung zwischen Lues-Erstinfektion und -Reinfektion eine Rolle beim Ansprechen auf die Therapie haben.

Dazu wurden Daten von 120 Fällen, aus dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.07.2018, die in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Betrachtet wurden der RPR-Titer zum Diagnosezeitpunkt und ≥ 12 Monate nach Therapiebeginn. Ein Rückgang um zwei Titerstufen wurde als erfolgreich gewertet.

Mit dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass die einmalige intramuskuläre Injektion von BPG bei HIV-koinfizierten Lues-Patienten den Therapiealternativen nicht unterlegen ist. Im Median wurden die RPR-Titer aus allen Therapiegruppen nach Abschluss des Beobachtungszeitraums negativ.

Niedrigere CD4⁺-Zellzahlen (<350 Zellen/ μ l), eine nachweisbare HI-Viruslast (≥ 50 Kopien/ml), sowie ein spätes Lues-Stadium zum Diagnosezeitpunkt waren mit höheren initialen RPR-Titern assoziiert.

Im Primär- und Sekundärstadium der Lues erzielten Patienten noch eine Seronegativität, in späteren Stadien verblieb, unabhängig der Therapiezuweisung, eine Seronarbe.

Die Unterscheidung zwischen Lues-Erstinfektion und -Reinfektion spielte im Outcome keine Rolle.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die von der Deutschen STI-Gesellschaft verfasste Leitlinie zur Therapie der Lues bei HIV⁺-Patienten und sollen Ärzte im klinischen Alltag ermutigen, eine Einmalgabe BPG auch bei HIV⁺-Patienten mit einer Frühsyphilis einzusetzen.

7. Danksagung

Mein vornehmlichster Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Johannes Bogner, der so freundlich war mir dieses spannende Thema zu überlassen. Sein großes Engagement und seine Begeisterung in der Ausbildung junger Mediziner als Leiter der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik IV der LMU München, sorgten für ein sehr angenehmes Arbeitsumfeld.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Stefanie Sammet gilt mein herzlichster Dank, da sie während der gesamten Promotionszeit immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Infektionsambulanz für die sehr freundliche Aufnahme in das Team bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern. Ohne ihre Unterstützung wäre mein Medizinstudium und damit auch diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herzlichsten Dank auch Nina, die mir während aller Hochs und Tiefs zur Seite stand, für ihre konstruktive Kritik und das Lektorat.

8. Literaturverzeichnis

1. Karumudi UR, Augenbraun M. Syphilis and HIV: A Dangerous Duo. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2005;3:825-31.
2. Control ECfDPa. Syphilis and Congenital Syphilis in Europe. A Review of Epidemiological Trends (2007-2018) and Options for Response.
3. Jansen K. Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben, setzt sich weiter fort. *Epidemiologisches Bulletin* 2018;46.
4. Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Voß L, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. 2018.
5. Robert-Koch-Institut. Weiterer verstärkter Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben. *Epidemiologisches Bulletin* 2018:547ff.
6. Anderson H, Williams A, Zirngibl M, Fatima J, Symonds M, Goh B. A Decade of Early Syphilis in East and Inner City London. *Sexually Transmitted Infections* 2011;87:A119-A.
7. Goode D, Kennedy S, Evans A, et al. Increase in Diagnoses of Early Infectious Syphilis: Local Outbreak or Following the National Trend? *Sexually Transmitted Infections* 2017;93:A82-A.
8. Goodall L, Rehman Y, Coetzee N. A Cluster of Infectious Syphilis Cases. *Sexually Transmitted Infections* 2017;93:A85-A.
9. Bremer V, Marcus U, Hamouda O. Syphilis on the Rise again in Germany—Results from Surveillance Data for 2011. 2012.
10. Bellis MA, Cook P, Clark P, Syed Q, Hoskins A. Re-Emerging Syphilis in Gay Men: A Case-Control Study of Behavioural Risk Factors and HIV Status. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2002;56:235-6.
11. Control CfD, Prevention. Internet Use and Early Syphilis Infection Among Men who have Sex with Men--San Francisco, California, 1999-2003. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;52:1229.
12. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: An Update. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1222-8.
13. Simms I, Wallace L, Thomas DR, et al. Recent Outbreaks of Infectious Syphilis, United Kingdom, January 2012 to April 2014. *Eurosurveillance* 2014;19:20833.

14. Van de Ven P, Mao L, Fogarty A, et al. Undetectable Viral Load is Associated with Sexual Risk Taking in HIV Serodiscordant Gay Couples in Sydney. *Aids* 2005;19:179-84.
15. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, et al. Does HIV Pre-Exposure Prophylaxis Use Lead to a Higher Incidence of Sexually Transmitted Infections? A Case-Crossover Study of Men Who Have Sex with Men in Los Angeles, California. *Sexually Transmitted Infections* 2018;94:457-62.
16. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is Chemsex and why does it matter? : British Medical Journal Publishing Group; 2015.
17. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit Drug Use in Sexual Settings ('Chemsex') and HIV/STI Transmission Risk Behaviour Among Gay Men in South London: Findings from a Qualitative Study. *Sex Transmission Infect* 2015;91:564-8.
18. Pufall E, Kall M, Shahmanesh M, Nardone A, Gilson R, Delpech V. Chemsex and High-Risk Sexual Behaviours in HIV-Positive Men who have Sex with Men. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2016. p. 22-5.
19. Johnson M, Urquidi A, Lozano R, et al. Syphilis Outbreak Among American Indians-Arizona, 2007-2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010;59:158-61.
20. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic Relapse After Benzathine Penicillin Therapy for Secondary Syphilis in a Patient with HIV Infection. *N Engl J Med* 1987;316:1587-9.
21. Myint M, Bashiri H, Harrington RD, Marra CM. Relapse of Secondary Syphilis After Benzathine Penicillin G: Molecular Analysis. *Sexually transmitted diseases* 2004;31:196-9.
22. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of Current Evidence and Comparison of Guidelines for Effective Syphilis Treatment in Europe. *International Journal of STD & AIDS* 2004;15:73-88.
23. Yang C-J, Lee N-Y, Chen T-C, et al. One Dose versus Three Weekly Doses of Benzathine Penicillin G for Patients Co-infected with HIV and Early Syphilis: A Multicenter, Prospective Observational Study. *PloS One* 2014;9:e109667.
24. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, Workowski KA, Berman SM, Peterman TA. Dilemmas in the Management of Syphilis: A Survey of Infectious Diseases Experts. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1526-9.

25. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral Therapy is Associated with Reduced Serologic Failure Rates for Syphilis among HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:258-65.
26. E. H, Schaudinn F. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte Bd XXII* 1905;2.
27. Bloch I. *Der Ursprung der Syphilis: eine medizinische und kulturgeschichtliche Untersuchung*: Verlag von Gustav Fischer; 1911.
28. Grünpeck J, Brant S. *Tractatus de pestilentiali scorra sive mala de Franzos: originem remediaque eiusdem continens*: [Mit Widmungsbrief, Augsburg 18.10. 1496, und Nachwort des Autors an Bernhard von Waldkirch. Gewidmet Johannes Reuchlin]. Davor: Brant, Sebastian: *Carmen de pestilentiali scorra*: Caspar Hochfeder.
29. Fracastoro G. *Syphilis sive morbus gallicus*: Lud. Cyaneus; 1720.
30. Schönfeld W. Die deutschen Übertragungen des berühmten Lehrgedichtes Hieronymi Fracastorii Veronensis „*Syphilidis sive Morbi gallici libri tres*“ und ein Erinnerung an Ernst Alfred Seckendorf (1892—1941). *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1955;80:870-2.
31. Fernel J. *De luis venereae curatione perfectissima liber*.
32. Waugh MA. *Venereal Diseases in Sixteenth-Century England*. *Medical history* 1973;17:192-9.
33. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. Influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology* 1929;10:226.
34. Marschall L. *Im Schatten der chemischen Synthese: industrielle Biotechnologie in Deutschland (1900-1970)*: Campus Verlag; 2000.
35. *Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis*. 2014.
36. Organization WH. *WHO Model List of Essential Medicines: 17th List*, March 2011. 2011.
37. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a new Acquired Cellular Immunodeficiency*. *New England Journal of Medicine* 1981;305:1425-31.

38. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis Carinii Pneumonia: Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction. *New England Journal of Medicine* 1981;305:1431-8.
39. Altman LK. New Homosexual Disorder Worries Health Officials. *The New York Times* 1982;11:C1-6.
40. Control CfD. Possible Transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-California. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1982;31:652.
41. Kher U. A Name for the Plague - 80 Days That Changed the World. *Time Magazin* 2003.
42. Barré-Sinoussi F, Chermann J-C, Rey F, et al. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
43. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:865-7.
44. Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the Ancestor of the HIV-1 Pandemic Strains. *science* 2000;288:1789-96.
45. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct Evidence of Extensive Diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008;455:661.
46. Heeney JL, Rutjens E, Verschoor EJ, et al. Transmission of Simian Smmunodeficiency Virus SIVcpz and the Evolution of Infection in the Presence and Absence of Concurrent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Chimpanzees. *Journal of Virology* 2006;80:7208-18.
47. Van Heuverswyn F, Peeters M. The Origins of HIV and Implications for the Global Epidemic. *Current Infectious Disease Reports* 2007;9:338-46.
48. Blood GAC. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2016;43:203.
49. Freed EO. HIV-1 Gag Proteins: Diverse Functions in the Virus Life Cycle. *Virology* 1998;251:1-15.
50. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. *Molekulare Virologie*: Springer Verlag; 2010.
51. Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, et al. Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome. *Nature* 2009;460:711.
52. an der Heiden M, Rober-Koch-Institut. Schätzung der HIV Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. 2019.

53. an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, et al. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2017. *Epidemiologisches Bulletin* 2018;47:509-22.
54. Berzow D, Eberle J. HIV-2: Selten und anders, aber nicht harmlos. *HIV&More* 2017.
55. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, et al. Complete Genome Sequence of *Treponema Pallidum*, the Syphilis Spirochete. *Science* 1998;281:375-88.
56. Klingmüller G, Ishibashi Y, Radke K. Der elektronenmikroskopische Aufbau des *Treponema Pallidum*. *Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie* 1968;233:197-205.
57. DeLamater ED, Wiggall RH, Haanes M. Studies on the Life Cycle of Spirochetes: III. The Life Cycle of the Nichols Pathogenic *Treponema Pallidum* in the Rabbit Testis as Seen by Phase Contrast Microscopy. *Journal of Experimental Medicine* 1950;92:239-46.
58. Ovcinnikov NM, Delektorskij VV. Current Concepts of the Morphology and Biology of *Treponema Pallidum* Based on Electron Microscopy. *British Journal of Venereal Diseases* 1971;47:315.
59. Thomas DD, Navab M, Haake DA, Fogelman AM, Miller JN, Lovett MA. *Treponema Pallidum* Invades Intercellular Junctions of Endothelial Cell Monolayers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1988;85:3608-12.
60. Cameron CE, Brown EL, Kuroiwa JMY, Schnapp LM, Brouwer NL. *Treponema Pallidum* Fibronectin-Binding Proteins. *Journal of Bacteriology* 2004;186:7019-22.
61. Cameron CE. Identification of a *Treponema Pallidum* Laminin-Binding Protein. *Infection and Immunity* 2003;71:2525-33.
62. Kolle W, Evers E. Experimentelle Studien über Syphilis und Rekurrensspirochätose. IV. Über die Geschwindigkeit des Eindringens der Spirochaeta pallida von der Infektionsstelle in die regionären Lymphdrüsen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1926;52:1075-6.
63. Braun-Falco O. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer; 2005.
64. Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann S, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*: Springer-Verlag; 2016.

65. Haensell P. Vorläufige Mittheilung über Versuche von Impfsyphilis der Iris und Cornea des Kaninchenauges. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1881;27:93-100.
66. Neisser A. Meine Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift 1904;30:1369-73.
67. Magnuson HJ, Hill C, Eagle H, Fleischman R. The Minimal Infectious Inoculum of *Spirochaeta pallida* (Nichols Strain), and a Consideration of its Rate of Multiplication in Vivo. American Journal of Syphilis 1948;32:1-18.
68. (DSTIG) DS-G. Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG). S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Syphilis 2014.
69. Jansen K. Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben, setzt sich weiter fort. Epidemiologisches Bulletin 2018;46:493-504.
70. Körber A, Dissemond J, Hillen U, Goos M. HIV-Positiver Patient mit multiplen Ulzerationen. Der Hautarzt 2003;54:1098-102.
71. McMillan A, Smith IW. Painful Anal Ulceration in Homosexual Men. British Journal of Surgery 1984;71:215-6.
72. Robert-Koch-Institut. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Syphilis (Lues). Ratgeber Infektionskrankheiten 2019.
73. T. B, Godornes C, VanVoorhis WC, Lukehart SA. CD4+ Lymphocytes and Gamma Interferon Predominate in Local Immune Responses in Early Experimental Syphilis. Infection and Immunity 2007;75:3021-6.
74. Schöfer H. Syphilis. Der Hautarzt 2004;55:112-9.
75. Yang C, Lee N, Lin Y, et al. Jarisch-Herxheimer Reaction After Penicillin Therapy Among Patients with Syphilis in the Era of the HIV Infection Epidemic: Incidence and Risk Factors. Clinical Infectious Diseases 2010;51:976-9.
76. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, Koup RA, Radolf JD, Norgard MV. Virulent *Treponema Pallidum*, Lipoprotein, and Synthetic Lipopeptides Induce CCR5 on Human Monocytes and Enhance Their Susceptibility to Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1. The Journal of Infectious Diseases 2000;181:283-93.
77. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. New England Journal of Medicine 2000;342:921-9.

78. Lang R, Read R, Krentz HB, et al. A Retrospective Study of the Clinical Features of new Syphilis Infections in an HIV-Positive Cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open* 2018;8:e021544.
79. Baeten JM, Overbaugh J. Measuring the Infectiousness of Persons with HIV-1: Opportunities for Preventing Sexual HIV-1 Transmission. *Current HIV Research* 2003;1:69-89.
80. Dyer JR, Eron JJ, Hoffman IF, et al. Association of CD4 Cell Depletion and Elevated Blood and Seminal Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA Concentrations with Genital Ulcer Disease in HIV-1-infected Men in Malawi. *Journal of Infectious Diseases* 1998;177:224-7.
81. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis Increases HIV Viral Load and Decreases CD4 Cell Counts in HIV-Infected Patients with New Syphilis Infections. *AIDS* 2004;18:2075-9.
82. Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, et al. Impact of Syphilis Infection on HIV Viral Load and CD4 Cell Counts in HIV-Infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007;44:356-9.
83. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al. Clinical Manifestations of Early Syphilis by HIV Status and Gender: Results of the Syphilis and HIV Study. *Sexually transmitted diseases* 2001;28:158-65.
84. Cohen CE, Winston A, Asboe D, et al. Increasing Detection of Asymptomatic Syphilis in HIV Patients. *Sexually Transmitted Infections* 2005;81:217-9.
85. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK, Dunaway SB, Lukehart SA. Reduced *Treponema Pallidum*-Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients with Syphilis. *The Journal of Infectious Diseases* 2015;213:1348-54.
86. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al. Effects of HIV Infection on the Serologic Manifestations and Response to Treatment of Syphilis in Intravenous Drug Users. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:350-5.
87. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and some Biologic Features. *Clinical Microbiology Reviews* 1999;12:187-209.
88. Körber A, Dissemond J, Lehnen M, Franckson T, Grabbe S, Esser S. Syphilis bei HIV-Koinfektion: Syphilis with HIV Coinfection. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2004;2:833-40.

89. Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten: Einschließlich Allergologie, Andrologie, Phlebologie, Proktologie, Trichologie, pädiatrische Dermatologie, tropische Dermatosen, Venerologie und HIV-Infektion sowie dermatologische Notfälle: Springer Verlag; 2013.
90. Karow T. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2017:773-4.
91. Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, Klausner J, Liska S, Bolan G. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponema pallidum particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. Sexually transmitted diseases 2007;34:1016-8.
92. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. Int J STD AIDS 2006;17:768-71.
93. Backhouse JL, Nesteroff SI. Treponema Pallidum Western Blot: Comparison with the FTA-ABS Test as a Confirmatory Test for Syphilis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2001;39:9-14.
94. Ratnam S. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2005;16:45-51.
95. Castro R, Prieto ES, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. 2008;22:257-61.
96. Blut A. Humanes Immunschwächevirus (HIV)-Stellungnahme des Arbeitskreises Blut. 2004.
97. Workowski KA, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010.
98. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological Response to Syphilis Treatment: A new Analysis of old Data. Jama 1985;253:1296-9.
99. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic Response to Treatment of Infectious Syphilis. Annals of internal medicine 1991;114:1005-9.
100. Rose MS, Fick GH, Romanowski B, Love EJ. First Year Serologic Response to Treatment for Syphilis: A Model for Prediction of Seroreversion. Statistics in medicine 1997;16:2103-15.

101. Sena AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of Serological Cure and Serofast State after Treatment in HIV-negative Persons with Early Syphilis. *Clinical infectious diseases* 2011;53:1092-9.
102. Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, et al. A Single Dose of Benzathine Penicillin G is as Effective as Multiple Doses of Benzathine Penicillin G for the Treatment of HIV-Infected Persons with Early Syphilis. *Clinical Infectious Diseases* 2014;60:653-60.
103. Andrade R, Rodriguez-Barradas MC, Yasukawa K, Villarreal E, Ross M, Serpa JA. Single Dose Versus 3 Doses of Intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2017;64:759-64.
104. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;189:369-76.
105. von Braun A, Furrer HJ, Battegay M, et al. Antiretrovirale Therapie. *Ther Umsch* 2014;71:461-8.
106. Group ISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine* 2015;373:795-807.
107. Babiker AG, Emery S, Fätkenheuer G, et al. Considerations in the Rationale, Design and Methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Study. *Clinical Trials* 2013;10:S5-S36.
108. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of Serum Rapid Plasma Reagin Titer Predicts Normalization of Cerebrospinal Fluid and Clinical Abnormalities after Treatment of Neurosyphilis. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:893-9.
109. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection: Influence on CD4 T-Cell Count, HIV-1 Viral Load, and Treatment Response. *Sexually transmitted diseases* 2006;33:143-8.
110. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, et al. The Effects of Early Syphilis on CD4 Counts and HIV-1 RNA Viral Loads in Blood and Semen. *Sexually Transmitted Infections* 2005;81:380-5.

9. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Oliver Pullen, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„RPR-Titer-Rückgang bei mit Lues infizierten HIV⁺-Patienten in Abhängigkeit des Ausgangstiters, CD4⁺-Zellzahl und Viruslast bei einmaligem vs. dreimaligem Lues-Therapie-Schema bzw. Doxycyclin oder Ceftriaxon-Therapie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Oliver Pullen

München, 26.10.2021

.....
Oliver Pullen

.....
Ort, Datum