

Serological Response to Treatment of Syphilis According to Disease Stage and HIV Status

Damaris Fröhlich Knaute¹, Nicole Graf², Stephan Lautenschlager³, Rainer Weber⁴, and Philipp P. Bosshard¹

¹Department of Dermatology, and ²Clinical Trials Center, University Hospital Zurich, ³Outpatient Clinic of Dermatology and Venereology, City Hospital Triemli, and ⁴Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, Department of Medicine, University Hospital Zurich, Switzerland

Clinical Infectious Diseases 2012:55 (15 December) 1615-22

Hintergrund

- Jährlich ca. 12 Millionen Neuinfektionen mit Syphilis, davon >90% in Entwicklungsländern. In Europa seit den 1990ern und in den USA nach 2000 Zunahme der Syphilisfälle beobachtet
- Zur Diagnostik und Kontrolle des Therapieansprechens werden serologische Tests verwendet, wobei bei Patienten mit HIV atypische serologische Verläufe beobachtet wurden
- Sichere Resultate, ob eine HIV-Infektion das Therapieansprechen verändern, gibt es aktuell nicht; ebenfalls ist nicht bekannt, ob HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie und mit vermutlich wiederhergestelltem Immunsystem ebenfalls ein verändertes Therapieansprechen zeigen

Studienziel

- Vergleich der serologischen Antwort auf eine Syphilistherapie in Abhängigkeit des Syphilisstadiums und einer HIV-Koinfektion

Methoden

- Retrospektive Analyse der Daten aller Patienten mit Syphilis im Universitätsspital Zürich und im Stadtpital Triemli, welche folgende Kriterien erfüllen:
 - serologische Syphilisdiagnose in der Dermatologie zwischen Januar 1999 und Dezember 2008
 - Therapiebeginn innerhalb von 2 Wochen nach Diagnose mit 1-3 Dosen Benzathinpenicillin G (ausser bei Patienten mit tertiärer Syphilis)
 - erstes serologisches Followup nach 20-375 Tagen
- Ausschlusskriterien: fehlender Follow up, fehlende AB-Therapie, inkomplette klinische Angaben
- Klassifikation des Krankheitsstadiums abhängig von Anamnese und klinischer Untersuchung (primär: positive Serologie, Ulcera anogenital/oropharyngeal; sekundär: positive Serologie und mit sekundärer Syphilis vereinbare mukokutane Hautveränderungen +/- Ulcus; latent: positive Serologie ohne klinische Zeichen einer Syphilis; tertiär: klinische und serologische Resultate + Liquorresultate)
- Serologische Tests
 - VDRL: Einschluss sofern Titer $\geq 1:2$ beim ersten Besuch (Baseline) oder innerhalb 4 Wochen danach; Endpunkt: 4-facher Titerabfall oder Rückkehr zu Nichtreaktiv sofern Titer 1:2 oder 1:4
 - Pathozym-IgM: Einschluss sofern Index bei Baseline ≥ 0.9 ; Endpunkt: Abfall < 0.9
 - TPPA
- Statistische Analysen:
 - Aufgrund der unterschiedlichen Follow up-Zeitpunkte Berechnung von logarithmischen Kurven für jeden Patienten zur Berechnung des Endpunktes
 - Cox Regressions Berechnung zur Untersuchung der serologischen Antwort abhängig von Syphilisstadium, HIV-Koinfektion abhängig von CD4-Zellzahl und Reinfektion

Resultate

- 456 Patienten mit Syphilis zwischen Januar 1999 und Dezember 2008
- Ausschluss von 192 Patienten (93 ohne Follow up, 42 unzureichenden Angaben über AB-Therapie oder fehlender AB-Therapie, 20 nicht mit Standardtherapie, 24 mit Therapiebeginn >2 Wochen nach Diagnose, 13 mit inkompletten Daten)
- Patientencharakteristika der übrigen 264 Patienten auf Tabelle 1 (Seite 1617): 92% Männer, 42% HIV-positiv, 13% mit vorgängiger Syphiliserkrankung
 - HIV-Koinfektion signifikant assoziiert mit Geschlecht M, Hepatitis B-Infekt, Syphilis in der Vorgeschichte, spätere Syphilisstadium, längerer Therapie & längerem/häufigerem Follow up

- Serologische Resultate abhängig vom Krankheitsstadium auf Tabelle 2:
 - VDRL: tiefere Titer bei primärer Syphilis; falsch negative Titer in 42% bei primärer Syphilis und in 12% bei latenter Syphilis
 - TPPA: tiefere Titer bei primärer Syphilis; falsch negative Titer in 7% bei primärer Syphilis
 - Pathozym-IgM: tiefere Titer bei tertiärer und latenter Syphilis; falsch negative Titer in 38% bei tertiärer und in 21% bei latenter Syphilis (in 4% bzw 9% bei primärer bzw. sekundärer Syphilis); von den 4 Patienten mit falsch negativem Titer bei primärer Syphilis waren 3 Reinfektionen; unabhängig vom Stadium waren 24% der falsch negativen Resultate bei Reinfektionen
- Serologische Resultate abhängig vom HIV-Status auf Tabelle 3:
 - VDRL und TPPA: tiefere Titer und mehr falsch negative Titer bei HIV-negativen
 - Pathozyme-IgM: tiefere Titer und mehr falsch negative Titer bei HIV-positiven
- Serologisches Therapieansprechen abhängig von Syphilisstadium und HIV-Status auf Tabelle 4:
 - VDRL: schnelleres Ansprechen bei früherem Syphilisstadium
 - Pathozym-IgM: langsames Ansprechen als VDRL, ebenfalls abhängig vom Syphilisstadium
- Faktoren, die das serologische Therapieansprechen beeinflussen auf Tabelle 5:
 - schnelleres Therapieansprechen bei primärer Syphilis, am langsamsten bei latenter Syphilis
 - bei HIV-positiven Patienten mit CD4-Zellzahl <500 und primärer Syphilis verzögertes Therapieansprechen, HIV-Infektion und CD4-Zellzahl ohne Einfluss auf sekundäre & latente Syphilis
- 190 Patienten mit Follow up von min 1 Jahr
 - 14% mit positivem VDRL nach ≥ 1 Jahr, dabei mehr reinfizierte Patienten und späte Syphilis-stadien. Bei keinem dieser Patienten Hinweis auf insuffiziente Therapie, dafür oft hohe Titer
 - bei Pathozym-IgM-Test abhängig vom Syphilisstadium 13%, 38% und 26% mit positivem Titer

Diskussion

- Diagnostik:
 - Hohe Rate von Koinfektionen von Syphilis mit HIV – in diesen Gruppen vermehrt späte Krankheitsstadien
 - Eingeschränkte Zuverlässigkeit der einzelnen Serologien abhängig vom Krankheitsstadium, vor allem des VDRL (v.a. in frühen Krankheitsstadien nicht sehr zuverlässig). Durch eine Kombination der verschiedenen Testmethoden lässt sich die Sensitivität deutlich verbessern, insbesondere bei vermuteter früher Infektion ist ein spezifischer IgM-Test hilfreich
- Serologische Therapieantwort:
 - Serologische Therapieantwort abhängig vom Krankheitsstadium – frühe Stadien schneller
 - HIV-Koinfektion beeinflusst die serologische Therapieantwort nur bei primärer Syphilis (dort verlangsamte Antwort) und CD4-Zellzahl <500
 - Serokonversion VDRL in 81% innerhalb des ersten Jahres, Pathozym-IgM 62-87% - ggf. Pathozym-IgM als Monitoringmarker bei Patienten mit initial negativem VDRL oder persistierend niedrigtitrig positivem VDRL
- Limitationen
 - 42% der Syphilispatienten ausgeschlossen – unzureichende Daten, falsche Therapie etc.
 - retrospektive Studie, daher z.T. schwieriger vergleichbar (Zeitpunkte Follow up unterschiedlich)
 - Unterscheidung Therapieversagen/Reinfektion?
 - Einnahme von Antibiotika zu anderen Zwecken nicht bekannt
 - Relevanz der serologischen Therapieantwort?
- Zusammenfassung
 - die meisten Syphilisstudien stammen aus den 1940ern und 1950ern => wichtige Studie
 - VDRL als Screeningtest unzureichend (v.a. frühe Krankheitsstadien), Kombination mehrerer serologischer Tests empfohlen
 - serologische Therapieantwort abhängig von Krankheitsstadium, während eine HIV-Infektion nur bei tieferen CD4-Zellzahlen zu einer verlangsamten Therapieantwort führt