

High-Dose Oral Amoxicillin Plus Probenecid Is Highly Effective for Syphilis in Patients With HIV Infection.

Tanizaki, R. et al., CID 2015:61 (15 July)

Hintergrund

- Syphilis ist eine häufige, durch *Treponema pallidum* ausgelöste, sexuell übertragbare Erkrankung. Die Zahl der Infektionen hat in den letzten Jahren wieder zugenommen (v.a. MSM, HIV pos.).
- Eine französische Studie konnte bei HIV pos. MSM zeigen, dass i.R. einer Lues-Infektion die VL ansteigen und die CD-4 Zellen abfallen können, was das Risiko einer HIV Übertragung erhöhen kann. Zudem kann die Entwicklung einer Neurolyues bei HIV pos. Schneller voranschreiten als bei HIV negativen.
- Eine Einmaldosis i.m. Benzathin Penicillin G (BPG) ist häufig die Standard-Therapie bei primärer, sekundärer Lues und bei früher Lues latens. Allerdings ist die i.m.-Gabe schmerzhaft, zudem sind bei der späten Lues latens und der Lues latens mit unbekanntem Ansteckungszeitpunkt drei Gaben in wöchentlichen Abständen notwendig.
- BPG ist nicht in allen Ländern verfügbar (u.a. Japan → in CH auch kein registriertes Produkt, wird aus dem Ausland bezogen)
- Alternativ wird Amoxicillin p.o. + Probenecid verwendet. Hierfür gibt es allerdings keine klinische Evidenz, einzig pharmakologische Studien aus den 70er/80er Jahren.

Studienziel

- Evaluation der Effektivität und Sicherheit einer Therapie mit Amoxicillin p.o. hochdosiert plus Probenecid zur Behandlung der Lues bei HIV-positiven Patienten.

Methode

- Retrospektive Observationsstudie an HIV Kohorte im AIDS Clinical center, National Center for Global Health and Medicine (NCGM) in Tokyo, Japan. Zeitraum Jan. 2000 – Juni 2014.
- Einschlusskriterien: HIV pos., Diagnose Lues, Start Therapie mit Amoxicillin 3g p.o. und Probenecid (Dosisunabhängig)
- Ausschlusskriterien: fehlendes Follow-up, Neurosyphilis, Oculäre Lues, Ohrenbeteiligung, Start andere AB-Therapie, Klinik einer prim./sek. Lues aber RPR Titer<8, V.a. Reinfektion nach stattgehabter Therapie.
- Diagnose Lues: Serum rapid plasma reagin Titer (RPR) ≥ 8 (ähnlich VDRL) und positivem Treponema pallidum hemagglutinationstest (TPHA – ähnlich TPPA).
- Definitionen Stadien: Früher Lues (incl. Primäre, sekundäre Lues und Lues latens<1 Jahr), späte Lues (Lues latens > 1 Jahr, Lues latens mit unbekanntem Ansteckungszeitpunkt).
- Definition erfolgreiche Therapie: mind. 4-facher Abfall des RPR Tites innerhalb 24 Monaten.
- Statistik: Student t-Test bzw. χ^2 Test; univariate logistische Regression; Signifikanz $p < 0.05$.

Resultate

- Patienteneinschluss (**Figure 1**): 403 HIV Pat. Mit Diagnose Lues. → 117 ausgeschlossen
- Baseline Characteristics (**Table 1**): 100% männlich, 98% Asiaten, 96% MSM, 54.5% unter ART, 59% St.n. Syphilis-Therapie. Mediane CD4 Zellzahl 389/ul.

- 13 Therapieversagen (4.5%), Baseline VL niedriger, CD4-Zellzahl höher in dieser Gruppe.
- Allgemeiner Therapieerfolg 95.5%, Therapieerfolg nach Lues Stadium: primäre (93.8%), sekundäre (97.3%), früh-latente (100%), spät-latente (85.7%), unbekannte Dauer (92.4%); Therapieerfolg nach früher/später Lues: 97.5% versus 90.8%.
- Therapiedauer meist 14-16 Tage bzw. 28-30 Tage, Therapieerfolg: 94.4% bzw. 95.9%. Bei Pat. Mit früher Lues: kein Unterschied zwischen 2- und 4-wöchiger Therapie. Bei später Lues: Tendenziell schlechter bei 2-wöchiger Therapie (29/35 (82.9%) vs 34/36 (94.4%, p=0.15)
- Administrationsart/Dosis Amoxicillin/Probenecid ohne signifikante Unterschiede (**Table 2**)
- Durchschnittliche Dauer bis zu dokumentiertem ≥ 4 Abfall des RPR Titer : 4 Monate (96.3% \geq 4-fachen Titer Abfall innerhalb 12 Monaten) (**Figure 2**).
- Adverse events: bei 28 Patienten (9.8%): Exanthem (21), Fieber (9), Diarrhoe (2), erhöhte Transaminasen (1). 5 Patienten mit Fieber und Exanthem. \rightarrow 21 Pat. Wechsel zu Doxycyclin, 7 Pat. Auf Amoxicillin belassen. Insgesamt 25 (89.3%) dennoch erfolgreich behandelt, von Amoxicillin-Gruppe 6/7 erfolgreich behandelt, obwohl Therapiedauer durchschnittlich nur 10 Tage (Median 10-18 Tage). Keine Jarisch-Herxheimer Reaktion aufgetreten.
- Risikofaktoren für Therapieversagen (Table 3): Späte Lues, hohe VL. Protektiv: Alter, CD4-Zellzahl.

Diskussion

- Eine orale Therapie mit 3g Amoxicillin und Probenecid ist eine effektive Therapie der frühen und späten Lues.
- Nur 5.9% erhielten LP \rightarrow z.T. asymptomatische Neurolues? (Amoxicillin Liquorgängig)
- Nur HIV Patienten eingeschlossen \rightarrow ggf. Effektivität bei HIV neg. noch höher?
- Therapie sehr gut verträglich und auch bei UAW Therapie meist erfolgreich.
- Therapieempfehlung: 3g Amoxicillin + 750mg Probenecid Dauer: Frühe Lues 2 Wochen, Späte Lues 4 Wochen.
- Stärken:
 - Erste klinische Studie diesbezüglich
 - Patientenzahl
- Schwächen:
 - Retrospektive Studie
 - Gruppe mit Lues von unbekannter Dauer enthalten evt. Fälle mit früher Lues Latens bzw. Neurolues. \rightarrow Therapieerfolg evt. Zu hoch bzw. zu niedrig.
 - 24 Monate als Follow-Up für RPR Abfall evt. Zu lange (zwischenzeitliche weitere Antibiotika-Therapie die für den späten Abfall verantwortlich ist?)
 - Frequenz der Amoxicillin-Einnahme und Probenecid-Dosis sehr unterschiedlich.
 - Rein asiatische Population
 - Compliance wurde nicht überprüft

Konklusion

- Amoxicillin 3g+Probenecid p.o. ist eine mögliche Therapiealternative für Patienten mit Lues bei speziellen Indikationen (Spritzen-Phobie, keine 3 Konsultationen möglich, BPG nicht verfügbar).
- CAVE: Compliance.