



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**Klinische und ophthalmologische Charakteristika der okulären Syphilis in einer  
retrospektiven Kohorte**

Laura Franziska Wagner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Christoph Spinner  
2. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl

Die Dissertation wurde am 14.10.2021 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2022 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie .....	7
1.2 Klinischer Verlauf und Diagnostik der Syphilis .....	9
1.3 Neurosyphilis .....	11
1.4 Okuläre Syphilis.....	13
1.5 Syphilis und HIV .....	14
1.6 Therapie der Syphilis.....	14
1.7 Rationale und Ziele der Studie .....	15
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Studiendesign .....	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
2.3 Falldefinitionen.....	18
2.4 Serologische Diagnostik.....	19
2.5 Liquordiagnostik.....	20
2.6 Ophthalmologische Diagnostik.....	20
2.7 Ethik.....	21
2.8 Statistische Analyse .....	21
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1 Baseline-Charakteristika .....	22
3.1.1 Gesamtkohorte .....	22
3.1.2 OS-Kohorte .....	22
3.2 Ophthalmologische Befunde .....	26
3.2.1 Befunde der retrospektiven Datenerhebung.....	26
3.2.2 Befunde der prospektiven Zweitbewertung.....	26
3.3 Befunde der Liquordiagnostik.....	33
3.3.1 Gesamtkohorte .....	33
3.3.2 OS-Kohorte .....	33
3.4 Therapie.....	35
3.4.1 Therapieregimes der Gesamt- und der OS-Kohorte .....	35
3.4.2 Therapieergebnis der Gesamtkohorte .....	37
3.4.3 Therapieergebnis der OS-Kohorte.....	39
3.5 Baseline-Charakteristika der Reinfektionen.....	41
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>43</b>

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>47</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>55</b>
	<b>Veröffentlichung .....</b>	<b>56</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome ( <i>erworbenes Immunschwächesyndrom</i> )
AK	Antikörper
ART	Antiretrovirale Therapie
BPG	Benzathin-Benzylpenicillin G
CD	Cluster of Differentiation ( <i>Gruppe von Zellen mit gleichen immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen</i> )
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CXCL	C-X-C Motif Ligand ( <i>Zytokin aus der Familie der CXC-Chemokine</i> )
FTA-Abs	Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorption
HIV	Human Immunodeficiency Virus ( <i>Humanes Immundefizienz-Virus</i> )
IE	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
IQR	Interquartile range ( <i>Interquartilabstand</i> )
i.v.	Intravenös
ITpA	Intrathekal produzierte Treponema-pallidum-Antikörper
KG	Körpergewicht

## Abkürzungsverzeichnis

---

LP	Lumbalpunktion
Mio.	Million
MSM	Men having sex with men ( <i>Männer, die Sex mit Männern haben</i> )
N	Anzahl
NS	Neurosyphilis
OS	Okuläre Syphilis
p.o.	Per os
PCR	Polymerase Chain Reaction ( <i>Polymerase-Kettenreaktion</i> )
PLWH	People living with HIV ( <i>Personen, die mit HIV leben</i> )
RCT	Randomised Controlled Trial ( <i>Randomisiert kontrollierte Studie</i> )
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid ( <i>Ribonukleinsäure</i> )
RPE	Retinales Pigmentepithel
RPR	Rapid Plasma Reagin
STI	Sexually Transmitted Infection ( <i>Sexuell übertragbare Infektion</i> )
T. pallidum	Treponema pallidum
TPHA	Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination

## Abkürzungsverzeichnis

---

VDRL      Veneral-Disease-Research-Laboratory

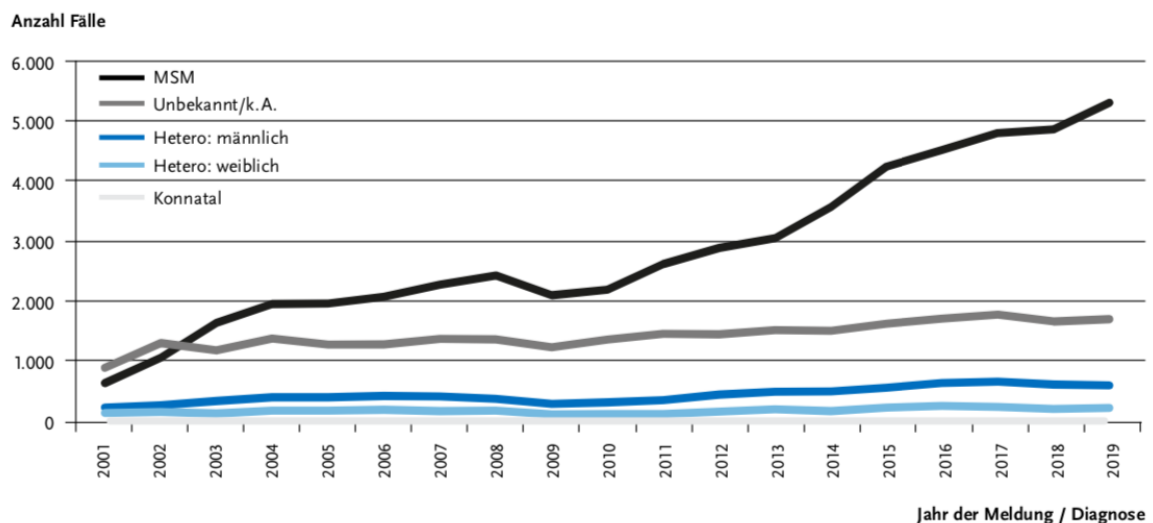
ZNS      Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die Syphilis ist eine sexuell übertragbare Infektion (STI), welche durch das gramnegative Bakterium *Treponema pallidum (subspecies pallidum) (T. pallidum)* sexuell, hämatogen oder intrauterin übertragen wird und auf dem Vormarsch ist. Im Jahr 2019 wurde ein neuer Höchststand gemeldeter Neuinfektionen an das Robert-Koch-Institut (RKI) verzeichnet, womit sich der Trend steigender Infektionszahlen seit 2009 fortsetzt. Im Jahr 2019 lag die Inzidenz bei 9,5 Fällen pro 100.000 Einwohner und damit über dem Median der 5 Vorjahre (8,7 pro 100.000 Einwohner). (Jansen, 2020)

Veränderungen des Sexualverhaltens durch Therapie und Prävention von Infektionen durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und hohe Detektionsraten, auch asymptomatischer (latenter) Syphilis, durch regelmäßige Screenings auf STI, tragen zu einem Anstieg der Infektionen, insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), bei. Auch bei Frauen wurde 2019 ein Anstieg der Infektionen verzeichnet, allerdings war dieser weitaus geringer. (Jansen, 2020) (Abbildung 1)

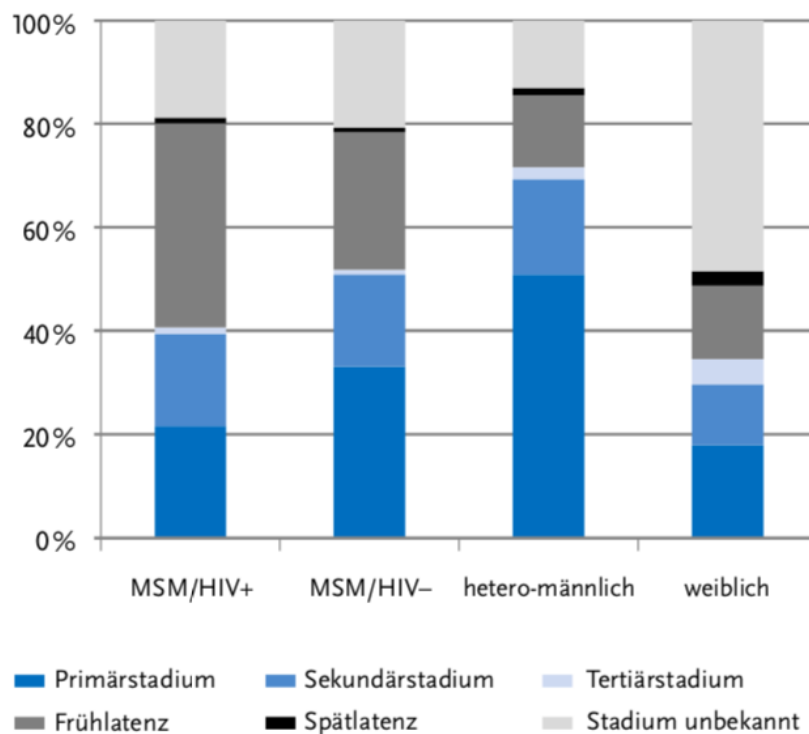


**Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Syphilis-Fälle nach Infektionsweg**

Deutschland, IfSG-Meldezahlen 2001-2019, (n = 94.313). IfSG steht für Infektionsschutzgesetz; MSM, Men having sex with men (*Männer, die Sex mit Männern haben*); n, Anzahl. (Jansen, 2020, S. 6, Abb. 5)

Die höchste Inzidenz wurde bei Männern im Alter zwischen 30 und 39 Jahren und bei Frauen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren beobachtet.

Das größte Infektionsrisiko lag bei MSM mit einem Anteil von 85,9%. Ein heterosexuelles Infektionsrisiko lag in 14,1% vor und nur 0,05% waren Fälle konnataler Syphilis. Im Primärstadium wurden 26,5% der Infektionen verzeichnet, 15,5% im Sekundärstadium, 2,1% im Tertiärstadium und 25,6% im Stadium der Früh- oder Spätlatenz. (Jansen, 2020) (Abbildung 2)



**Abbildung 2: Klinisches Stadium einer Syphilis-Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose nach Transmissionsweg und Geschlecht**

Deutschland, IfSG-Meldezahlen 2019 (n MSM/HIV+ = 2.349; n MSM/HIV- = 2.955; n hetero-männlich = 622; n hetero-weiblich = 452; Frauen insgesamt, auch ohne Angabe zum Transmissionsrisiko). HIV steht für Human Immunodeficiency Virus (*Humanes Immundefizienz-Virus*; IfSG, Infektionsschutzgesetz; MSM, Men having sex with men (*Männer, die Sex mit Männern haben*); n, Anzahl. (Jansen, 2020, S. 8, Abb. 7)



### 1.2 Klinischer Verlauf und Diagnostik der Syphilis

Der klinische Verlauf der Syphilis ist vielfältig. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung nach einer Inkubationszeit von 2-3 Wochen in Form eines hochinfektösen, schmerzlosen Ulcus durum („harter Schanker“) an der Eintrittspforte des Erregers (Primäraffekt) und einer lokalen, schmerzlosen Lymphadenopathie (Primärstadium). (Schöfer et al., 2020)

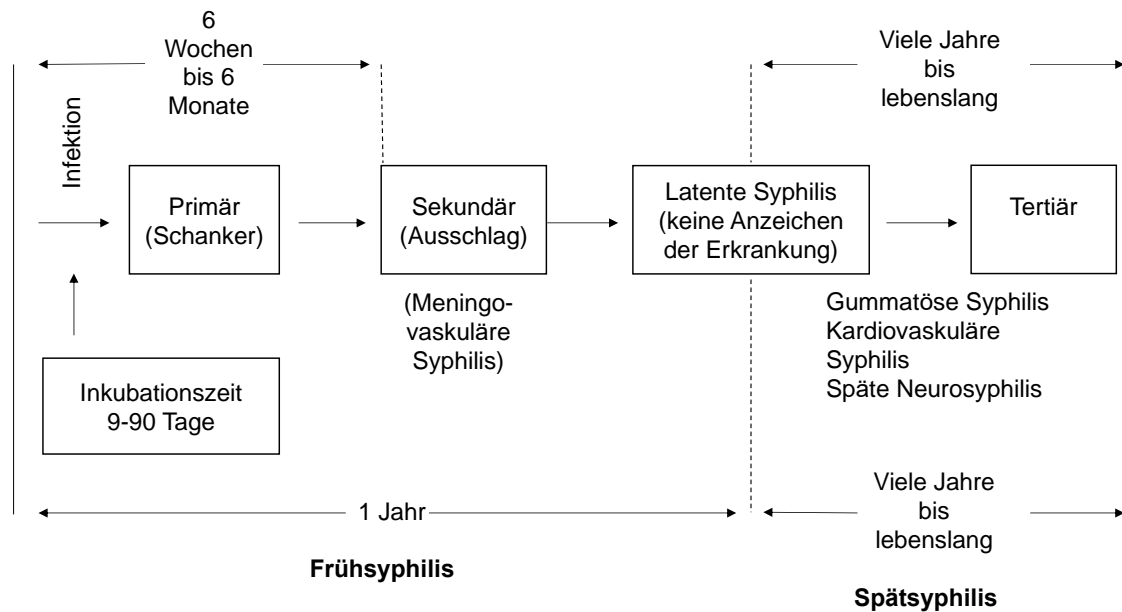
Der Primäraffekt heilt nach circa 3-8 Wochen spontan aus (Unemo et al., 2013).

Ohne Therapie geht die Erkrankung in circa einem Drittel der Fälle in das Sekundärstadium über, dessen Symptome durch die hämatogene und lymphogene Erregeraussaat bedingt sind. Das Sekundärstadium ist charakterisiert durch Allgemeinsymptome wie Schwäche, Fieber und Gliederschmerzen, eine generalisierte Lymphadenopathie und ein stammbetontes, polymorphes, nicht juckendes Exanthem. (Janier et al., 2020; Schöfer et al., 2020)

Die Sekundärsyphilis kann spontan ausheilen oder chronisch-rezidivierend verlaufen und in ein symptomloses Stadium der Latenz übergehen, in welchem die Krankheit ausschließlich serologisch nachgewiesen werden kann. Sie kann dann jedoch auch nach Jahrzehnten in Form der Tertiärsyphilis wieder symptomatisch werden. (Schöfer et al., 2020; Unemo et al., 2013)

Die Tertiärsyphilis ist heutzutage sehr selten und betrifft nur circa 10% der unbehandelten Fälle. Sie äußert sich in Form granulomatöser Veränderungen der Haut und inneren Organe oder kardiovaskulär in Form von Aortenklappendefekten und Aortenaneurysmata. (Janier et al., 2020)

Im deutschsprachigen Raum wird zudem aus therapeutischen Gründen zwischen Früh- und Spätsyphilis unterschieden. Liegt die Infektion weniger als ein Jahr zurück, liegt eine Frühsyphilis vor. Bei Zeiträumen, welche länger als ein Jahr zurückliegen, eine Spätsyphilis. (Schöfer et al., 2020) (Abbildung 3)



**Abbildung 3: Klinik und Verlauf der Syphilis**

Übersetzt aus Unemo et al. (2013), S. 107, Abb. 10.1.

Die Diagnostik der Syphilis beruht im klinischen Alltag vor allem auf serologischen Methoden. Bei Verdacht auf eine Infektion sollte zunächst eine erregerspezifische Suchreaktion durchgeführt werden. Hierzu ist beispielsweise der Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinations (TPPA)-Test geeignet, welcher 2-3 Wochen post infectionem positiv wird und lebenslang persistiert. (Schöfer et al., 2020)

Auch der Veneral-Disease-Research-Laboratory (VDRL)-Test und der Rapid Plasma Reagin (RPR)-Test können als Screening-Methoden verwendet werden, wobei dies aufgrund der geringeren Sensitivität weniger üblich ist (Janier et al., 2020).

Bei negativem Testresultat entfallen weitere Untersuchungen, außer es besteht der Verdacht auf eine sehr frische, noch seronegative, Infektion. Bei positivem Testresultat erfolgt die Bestätigung mit einem *T. pallidum*-spezifischen Test, wie beispielsweise dem Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptions (FTA-abs)-Test. Dieser erfasst sowohl Immunglobulin (Ig) G- als auch IgM-Antikörper (AK) und zeigt in der Frühphase der Infektion die höchste Sensitivität. Alternativ ist die Durchführung eines *T. pallidum*-spezifischen Immunoblots möglich. Sind Such- und Bestätigungstest positiv, gilt die Infektion als gesichert. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolgs eignen sich der VDRL- oder der RPR-Test, womit der Cardiolipin-AK-Titer quantitativ bestimmt wird. Alternativ erfolgt der Nachweis treponemenspezifischer IgM-AK. Nach dem Beginn der Therapie sollten alle 3 Monate serologische Kontrollen bis zur Sicherung des

Therapieerfolgs erfolgen. Ein Abfall des Cardiolipin-AK-Titers um das Vierfache (2 Verdünnungsstufen) gilt als Surrogat des Behandlungserfolgs. (Schöfer et al., 2020)

Alternativ zur serologischen Diagnostik existieren Methoden des Erreger-Direktnachweises. Die Dunkelfeldmikroskopie ist die einzige potenzielle point-of-care-Methode des Direktnachweises von *T. pallidum*. Eine Probe des Sekrets einer Läsion muss dazu unmittelbar nach der Entnahme untersucht werden. Das Risiko einer Kontamination ist sehr hoch und die Methode erfordert die Durchführung durch einen erfahrenen Untersucher. Eine andere Möglichkeit des Direktnachweises ist die Nukleinsäureamplifikationstestung, zum Beispiel durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hierzu kann Material aus jeder Läsion, Blut, Liquor oder Augenkammerwasser verwendet werden. (Schöfer et al., 2020)

Die PCR ist dem mikroskopischen Nachweis überlegen und besitzt im Primärstadium bei Proben aus erregerhaltigen Läsionen eine Sensitivität von etwa 78-89%. Im Sekundärstadium ist die Sensitivität geringer, weswegen durch ein negatives Testresultat eine Syphilis nicht sicher ausgeschlossen werden kann und serologische Tests ergänzend erforderlich sind. Die Spezifität ist sowohl im Primär- als auch Sekundärstadium mit etwa 97-100% hoch. Der Einsatz der PCR ist also vor allem bei Verdacht auf eine Infektion im frühen Primärstadium, wenn die Serologie potenziell noch negativ ist, sinnvoll. (Gayet-Ageron et al., 2013; Schöfer et al., 2020; Shields et al., 2012)

### 1.3 Neurosyphilis

Bei einer Syphilis mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) spricht man von einer Neurosyphilis (NS). Eine US-amerikanische Studie zeigte eine durchschnittliche NS-Prävalenz (bestätigte oder wahrscheinliche NS entsprechend den Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Kriterien von 2015) von 0,8% aller Fälle mit Primär-, Sekundär- und früh latenter Syphilis zwischen 2009 und 2015 (de Voux et al., 2018).

Es wird zwischen einer frühen und späten, sowie einer asymptomatischen und nicht-klassifizierbaren NS unterschieden. Zur frühen NS, welche meist im Sekundärstadium der Syphilis auftritt, zählen die syphilitische Meningitis, die meningovaskuläre NS sowie zerebral auftretende Granulome. Die syphilitische Meningitis ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit, Erbrechen und Hirnnervenläsionen. Die meningovaskuläre NS ist eine häufige Manifestationsform der NS und zeichnet sich neben einer Meningitis durch eine Vaskulitis, meist der Arteria cerebri media und der Äste der

Arteria basilaris, mit vielfältiger Symptomatik aus. Syphilitische Gummen sind ulzerierende, granulomatöse Läsionen, die sich an jedem Organ, einschließlich des ZNS, manifestieren können (gummatöse Syphilis). (Klein et al., 2020)

Die meningovaskuläre NS und granulomatöse NS können zwar auch im späten Stadium auftreten, jedoch sind die typischen Manifestationen der späten NS die tabische NS und die paralytische NS. Die tabische NS ist eine chronisch-progrediente dorsale Radikuloganglionitis und die paralytische NS stellt eine chronisch-progrediente Enzephalitis dar. Bei Abwesenheit klinischer Symptome trotz laborchemisch nachgewiesenen ZNS-Befalls (lymphozytäre Pleozytose, Proteinerhöhung und/oder positiver VDRL im Liquor), spricht man von einer asymptomatischen NS. Kann die Symptomatik keiner der klassischen Verlaufsformen zugeteilt werden, von einer unklassifizierbaren NS. (Klein et al., 2020)

Die Diagnostik der NS beruht auf klinischen Befunden, den Resultaten der Serologie und der Liquordiagnostik und gegebenenfalls ergänzender neurologischer diagnostischer Methoden.

Die deutschen Leitlinien unterscheiden eine wahrscheinliche von einer sicheren NS:

### *Wahrscheinliche Neurosyphilis:*

*Ein Patient leidet unter einer wahrscheinlichen Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte 1–3 UND immer der Punkt 4 gegeben sind [...]:*

- 1. subakuter oder chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission*
- 2. pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose oder Blut-Liquor-Schrankenstörung oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS [...]*
- 3. günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika, die für die Behandlung einer Neurosyphilis empfohlen werden*
- 4. positiver Ausfall des TPHA [Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay]- (oder TPPA-)Tests und des FTA-Abs-Tests im Serum*

### *Sichere Neurosyphilis:*

*Ein Patient leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn neben den Kriterien einer wahrscheinlichen Neurosyphilis noch eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion nachgewiesen werden kann, messbar über den Nachweis einer intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen Treponema pallidum (ITpA = intrathekal produzierte Treponema-pallidum-Antikörper bzw. TPHA-Liquor-Serum-Antikörper-Index). Wenn gleichzeitig noch der VDRL-Test im Liquor positiv ist, ist die Diagnose bestätigt. [...] (Klein et al., 2020, S. 17-18)*

## 1.4 Okuläre Syphilis

Manifestiert sich die Syphilis am Auge, wird dies als okuläre Syphilis (OS) bezeichnet. Am häufigsten ist dies in Form einer Uveitis der Fall (Ghanimi Zamli et al., 2019). Die OS ist eine seltene Erkrankung, allerdings mit steigender Inzidenz (Oliver et al., 2017). Die CDC hat deshalb 2016 erstmals eine klinische Empfehlung zum Umgang mit OS veröffentlicht (Centers for Disease Control and Prevention, 2016), was die zunehmende Bedeutung der OS als eigenständiges Krankheitsbild unterstreicht.

Die OS kann sowohl in frühen als auch in späten Syphilis-Stadien auftreten (Hamze et al., 2020; Oliver et al., 2017) und dann vorwiegend in Zusammenhang mit einer asymptomatischen oder meningovaskulären NS (Klein et al., 2020). Dies deutet darauf hin, dass die OS klinisch in engem Zusammenhang mit der NS steht. Die CDC klassifiziert ophthalmologische Symptome einer Syphilis deshalb als klinisches Anzeichen einer ZNS-Beteiligung (Centers for Disease Control and Prevention, 2015) und Studien lassen ein gemeinsames Auftreten von OS und NS in circa 24-57% der OS-Fälle erwarten (Bazewicz et al., 2019; Hamze et al., 2020; Lapere et al., 2019).

Das diagnostische Vorgehen bei klinischem Verdacht auf OS ist aus diesem Grund das gleiche wie bei klinischem Verdacht auf NS. Eine Lumbalpunktion (LP) wird in beiden Fällen empfohlen, wenn zuvor serologisch eine Syphilis diagnostiziert wurde (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Klein et al., 2020). Unabhängig von dem Resultat der LP wird die OS analog den Leitlinien zur Therapie der NS therapiert, weswegen der praktische Nutzen der LP umstritten ist (Doris et al., 2006).

### 1.5 Syphilis und HIV

Bei etwa einem Drittel aller Syphilis-Infizierten besteht eine HIV-Koinfektion. Insbesondere innerhalb der Risikogruppe der MSM ist der Anteil an Syphilis mit HIV-Infektion hoch. (Jansen, 2020)

Bei Patienten mit OS ist der Anteil an Personen, die mit HIV leben (PLWH), mit etwa 50% noch höher (Hamze et al., 2020; Oliver et al., 2017).

Allgemein steigert eine HIV-Infektion aufgrund des eingeschränkten Immunstatus die Suszeptibilität für eine Syphilis-Infektion (Jansen, 2018). Auch das Risiko einer Transmission von HIV bei Vorliegen eines genitalen Ulkus im Rahmen einer Primärsyphilis ist erhöht (Arora & Sastry, 1992; Fleming & Wasserheit, 1999).

Eine Infektion mit HIV kann den Verlauf der Syphilis im Sinne von schwerwiegenderen Verläufen, häufigeren ZNS-Beteiligungen und höheren Therapie-Versagens-Raten beeinflussen (Ghanem et al., 2007; Lynn & Lightman, 2004; Pratas et al., 2018). PLWH, insbesondere ohne Einnahme einer antiretroviralen Therapie (ART), haben ein doppelt so hohes Risiko an OS zu erkranken verglichen mit HIV-negativen Personen (Cope et al., 2019). Risikogruppen wie PLWH sollten deshalb regelmäßig Screenings auf Syphilis und auch auf andere STI angeboten werden (Hoffmann & Rockstroh, 2020). Zudem sollte, wenn eine aktive Syphilis diagnostiziert wird, auch ein HIV-Test erfolgen, sofern der HIV-Status unbekannt ist (Centers for Disease Control and Prevention, 2016).

Auch für die Diagnose einer NS stellt eine HIV-Infektion eine Herausforderung dar, da HIV ebenso wie NS mit einer Pleozytose und einer Proteinerhöhung im Liquor einhergehen kann (Katz et al., 1993). Bei PLWH mit NS wurde eine signifikant höhere Zellzahl, ein höheres Eiweiß und ein geringerer Glucosespiegel gefunden im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten (Lynn & Lightman, 2004). Als Marker einer, vor allem asymptomatischen, NS bei PLWH hat sich zudem das Chemokin C-X-C Motif Ligand (CXCL) 13 als hilfreich erwiesen (Marra et al., 2010). Bislang ist die Bestimmung des CXCL 13 jedoch nicht in der Routinediagnostik der NS etabliert (Klein et al., 2020).

### 1.6 Therapie der Syphilis

Die erste Wahl der Therapie der Frühsyphilis ohne ZNS-Beteiligung ist die einmalige intragluteale Injektion von 2,4 Millionen (Mio.) Internationale Einheiten (IE) Benzathin-Benzylpenicillin G (BPG). Bei Penicillinallergie ist die Therapie mit Doxycyclin 2x100 mg pro Tag über 14 Tage das Mittel der Wahl. Alternativ kann eine intravenöse Therapie mit 2 g Ceftriaxon täglich über 10 Tage durchgeführt werden. Vor der ersten Penicillingabe soll

ab der Sekundärsyphilis zur Prophylaxe einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion eine einmalige Gabe von 1 mg/Prednisolonäquivalent pro kg Körpergewicht (KG) per os (p.o.) oder intravenös (i.v.) durchgeführt werden. Die Spätsyphilis ohne ZNS-Beteiligung sollte mittels dreimaliger intraglutealer Injektionen von je 2,4 Mio. IE BPG an Tag 1, 8 und 15 therapiert werden. Alternativ erfolgt die Gabe von 2x100 mg Doxycyclin p.o. pro Tag über 28 Tage oder 2 g Ceftriaxon i.v. pro Tag über 14 Tage. Auch Azithromycin hat sich als wirksames Mittel zur Therapie der Frühsyphilis erwiesen, allerdings sind hier, im Gegensatz zu Penicillin, steigende Resistenzraten zu beobachten, weswegen der Einsatz derzeit nicht empfohlen wird. (Schöfer et al., 2020)

In allen Fällen von symptomatischer oder asymptomatischer NS, einschließlich der OS, erfolgt die Therapie mit Penicillin G 4 x 6 Mio. IE pro Tag, 5 x 5 Mio. IE pro Tag oder 3 x 10 Mio. IE pro Tag i.v. über 14 Tage. Alternativ kann die Therapie mit 2 g Ceftriaxon i.v. pro Tag über 14 Tage oder mit 2x200 mg Doxycyclin p.o. pro Tag über 28 Tage erfolgen. (Klein et al., 2020; Schöfer et al., 2020)

Es wird angenommen, dass Ceftriaxon eine wirksame Alternative zur Therapie der NS darstellt (Bettuzzi et al., 2021).

Ceftriaxon ist gut verträglich und zeigt eine hohe ZNS-Penetranz. Insbesondere für Patienten mit einer Penicillin-Allergie stellt Ceftriaxon unter Berücksichtigung der Gefahr von Kreuzallergien eine Alternative dar. (Liang et al., 2016; Marra et al., 2000) Ceftriaxon hat weiterhin den Vorteil, dass es nur einmal täglich und somit auch ambulant verabreicht werden kann. Bis heute existieren jedoch keine randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) zum therapeutischen Erfolg der OS.

### 1.7 Rationale und Ziele der Studie

Die Syphilis ist eine in Stadien verlaufende Erkrankung, welche unbehandelt mit schweren Organkomplikationen verlaufen kann (Janier et al., 2020). Einer frühzeitigen Diagnose und leitliniengerechten Therapie kommen deshalb eine hohe Bedeutung zu, insbesondere bei einer möglichen Beteiligung des ZNS (Ropper, 2019).

Die OS ist eine Verlaufsform der Syphilis, die mit einer ZNS-Beteiligung einhergehen kann (Bazewicz et al., 2019). Die OS kann jeden Augenabschnitt betreffen, wobei die klinische Manifestation häufig unspezifisch ist (Yang et al., 2012). Eine dauerhafte visuelle Beeinträchtigung kann die Folge einer unzureichenden oder verspäteten Therapie sein (Marx et al., 2016; Zhu et al., 2017). Die Datenlage zur OS und zur Häufigkeit einer ZNS-Beteiligung, insbesondere bei Vorliegen einer Koinfektion mit HIV, ist ungenügend und es

existieren bisher keine RCT zur Therapie der OS (Amaratunge et al., 2010; Lynn & Lightman, 2004).

Auch die Rolle der diagnostischen LP ist umstritten (Borges et al., 2018; Reekie & Reddy, 2018), da die OS, unabhängig von dem Ergebnis der LP, analog der Therapieempfehlung der NS therapiert wird (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Janier et al., 2020; Schöfer et al., 2020).

In dieser deskriptiven, retrospektiven, monozentrischen Studie werden die Daten von Patienten, welche zwischen August 2008 und Juni 2018 am Klinikum rechts der Isar in München an einer behandlungsbedürftigen Syphilis erkrankt waren und behandelt wurden, beschrieben.

Das Ziel der Studie ist eine deskriptive Übersicht über die Häufigkeit und die Charakteristika der OS an einer deutschen Universitätsklinik zu geben.

Die oben beschriebenen Lücken in der aktuellen Studienlage sollen adressiert werden, insbesondere wie häufig die OS mit einer Beteiligung des ZNS einhergeht. Im Hinblick auf eine Koinfektion mit HIV soll eruiert werden, welchen Einfluss diese auf die Häufigkeit der OS mit und ohne ZNS-Komplikationen sowie auf die Diagnostik der NS hat. Des Weiteren soll das therapeutische Outcome geprüft werden und welche Schlussfolgerungen daraus auf die aktuellen Therapieempfehlungen gezogen werden können, sowie welche Konsequenzen sich für potenzielle, zukünftige Studien ergeben.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Dies ist eine monozentrische, retrospektive Studie, welche am Klinikum rechts der Isar in München von Dezember 2018 bis Oktober 2019 durchgeführt wurde.

Die Patienten wurden mittels der durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene am Klinikum rechts der Isar an das RKI übermittelten Meldebögen von Fällen eines Nachweises von *T. pallidum* zwischen August 2008 und Juni 2018 identifiziert.

Die Fälle stammen aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, hier insbesondere der infektiologischen Ambulanz, der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar und der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München.

Soweit vorhanden, wurden bei sämtlichen Patienten die folgenden Baselinedaten retrospektiv aus den Krankenakten erhoben: Alter, Geschlecht, sexuelles Risikoverhalten, Syphilis-Serologie (TPPA, RPR, IgM-Immunoblot), Koinfektion mit HIV und weiterführende Werte wie Cluster of Differentiation (CD) 4-Zellzahl, HIV-Ribonukleinsäure (RNA), sowie Vorhandensein einer ART. Ebenso wurden Episoden vergangener Syphilis-Infektionen, Vorerkrankungen, klinische Symptomatik, Zeitpunkt der Diagnosestellung der Syphilis und Zeitpunkt des Therapiebeginns, durchgeführte Behandlungsregimes und Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchungen erhoben. Im Falle von Kombinationstherapien wurde jeweils nur das wirksamste Therapieregime berichtet. Die Stadien der Syphilis sowie das Vorhandensein einer NS wurden anhand der erhobenen Daten zu Studienzwecken zweitbewertet. Das vorhandene Bildmaterial der ophthalmologischen Untersuchungen wurde in einer studienspezifischen, prospektiven Zweitbewertung durch eine auf Uveitis-spezialisierte, fachärztliche Ophthalmologin zu Studienzwecken zweitbefundet.

Im Liquor wurden folgende Werte erfasst, sofern bestimmt: Zellzahl, Eiweiß, Glucose, Laktat, Erythrozyten, IgG, IgM, IgA, Albumin, sowie der entsprechende Albumin-Liquor-Serum-Quotient. Des Weiteren wurde das Vorliegen von Daten bezüglich eines TPPA-Tests im Liquor, einer autochthonen AK-Synthese, oligoklonaler Banden, sowie einer intrathekalen Synthese *T. pallidum*-spezifischer IgG-AK mittels ITpA-Index geprüft.

Es wurden, je nach Verfügbarkeit, die vorhandenen Daten der Blut- und Liquordiagnostik im Verlauf nach Therapiebeginn in einem Intervall von einem Monat (+/- 28 Tage), dann

alle drei Monate (+/- 28 Tage), nach zwölf Monaten (+/- 3 Monate) und nach 24 Monaten (+/- 6 Monate) retrospektiv erfasst.

Beobachtete Reinfektionen innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden getrennt bewertet und gingen nicht in die Auswertung der Gesamtkohorte mit ein. Siehe dazu auch Abbildung 4. Einige Patienten haben sich mehrfach reinfiziert. Bei der Berechnung von Werten, die sich zwischen den wiederholten Reinfektionen desselben Patienten möglicherweise änderten (Alter, CD4-Zellzahl, Viruslast, ART, OS, NS), wurden die Ergebnisse bezogen auf alle Reinfektionen ermittelt. Das bedeutet, dass in diesen Fällen einzelne Patienten mehrfach in die Berechnungen eingingen.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Sämtliche Patienten mit einer mittels Infektionsschutzgesetz-Meldebogen dokumentierten und behandlungsbedürftigen Syphilis wurden in die Studie eingeschlossen. Neunzig Patienten haben die Einschlusskriterien erfüllt, wobei 90 Primärinfektionen und 19 Reinfektionen innerhalb des Studienzeitraums auftraten. Ein Alter unter 18 Jahren und eine bestehende Schwangerschaft waren Ausschlusskriterien, welche von keinem der Patienten erfüllt wurden.

### 2.3 Falldefinitionen

Die Diagnose Syphilis und das Krankheitsstadium wurden anhand der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Syphilis definiert (Schöfer et al., 2020).

Alle Fälle von NS und OS wurden nach der Falldefinition der CDC von 2018 reklassifiziert. Die CDC unterscheidet in ihrer Definition zwischen einer möglichen („*possible*“), wahrscheinlichen („*likely*“) und gesicherten („*verified*“) NS. Als möglich gilt eine NS bei einer serologisch gesicherten Syphilis (mittels eines reaktiven non-treponemalen und treponemalen Tests) sowie einer mit NS vereinbaren Symptomatik, die durch keine andere Ursache erklärt wird. Liegt zusätzlich eine nicht anders erklärbare Pleozytose im Liquor mit größer 5 Zellen/ $\mu$ l oder ein erhöhtes Gesamteiweiß im Liquor größer 50 mg/dl vor, ist eine NS wahrscheinlich. Liegt neben einer serologischen gesicherten Syphilis und einer auf NS hinweisenden Symptomatik ein reaktiver Liquor-VDRL-Test vor, gilt die Diagnose NS als gesichert. (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

Da die Durchführung eines Liquor-VDRL aufgrund der geringen Sensitivität (Ropper, 2019) kein Standard-Verfahren in Deutschland ist, konnte die NS nach CDC nicht gesichert, sondern nur als wahrscheinlich angenommen werden.

Das gleiche gilt für die Diagnose der OS. Auch hier unterscheidet die CDC zwischen einer möglichen („*possible*“), einer wahrscheinlichen („*likely*“) und gesicherten („*verified*“) OS. Die OS ist möglich bei Personen mit einer serologisch gesicherten Syphilis (mittels eines reaktiven non-treponemalen und treponemalen Tests) sowie einer mit OS vereinbaren Symptomatik, die durch keine andere Ursache erklärt wird. Wenn zusätzlich ophthalmologische Untersuchungsbefunde den Verdacht einer OS unterstützen, ist sie als wahrscheinlich anzunehmen. Gesichert wird die Diagnose durch den Direktnachweis von *T. pallidum*, beispielsweise mittels Dunkelfeldmikroskopie oder PCR in Augenkammerwasser oder Glaskörperflüssigkeit. (Centers for Disease Control and Prevention, 2018)

Methoden des Direktnachweises werden in Deutschland routinemäßig nicht durchgeführt, weswegen auch hier die Diagnose OS nur als wahrscheinlich angenommen wurde.

### 2.4 Serologische Diagnostik

Alle vorhandenen Daten der serologischen Diagnostik wurden, sofern verfügbar, retrospektiv aus den Krankenakten erfasst. Die serologische Diagnostik umfasste die Sicherung der Syphilis mittels TPPA-Suchtest (Mast Group Ltd., Bootle, United Kingdom) und IgM-Immunoblot (Mast Group Ltd., Bootle, United Kingdom), sowie die Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität und Beurteilung des Therapieerfolgs mittels RPR-Test (Biokit S.A., Lliçà d'Amunt, Barcelona, Spain) und Syphilis IgM-Immunoblot. In der Studie wurde ein Abfall des RPR-Titers um zwei Verdünnungsstufen (vierfach) innerhalb von 6-12 Monaten oder kürzer als serologischer Therapieerfolg gewertet. (Schöfer et al., 2020)

Fälle, in denen keine Serologie nach 6-12 Monaten vorlag, jedoch nach einem längeren Zeitraum ein signifikanter Titer-Abfall dokumentiert war, wurden ebenfalls als Therapieerfolg gewertet. In Ausnahmefällen, in denen der RPR-Titer zum Zeitpunkt der Baseline 1:2 betrug, wurde ein Absinken auf 0 als signifikant betrachtet. Wenn der RPR-Titer zum Zeitpunkt der Baseline 0 betrug, wurde eine Persistenz des Wertes für mindestens 3 Monate oder eine IgM-Negativierung als Therapieerfolg bewertet. Diese Patienten wurden in der Berechnung der durchschnittlichen Zeit bis zur serologischen Konversion nicht berücksichtigt.

Eine Reinfektion bei vorausgegangener Infektion wurde nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf dem Boden der serologischen und klinischen Befunde diagnostiziert. Laut der deutschen Leitlinie ist eine Reinfektion oder Reaktivierung bei einem erneuten signifikanten Anstieg des Titers wahrscheinlich (Schöfer et al., 2020).

### 2.5 Liquordiagnostik

Die Entscheidung zur Durchführung einer LP wurde nach Ermessen des zuständigen Arztes in Kenntnis der gültigen Leitlinien getroffen:

Um auch eine mögliche asymptomatische NS zu detektieren, sollte bei Patienten mit neurologischer, psychiatrischer, ophthalmologischer oder otologischer Symptomatik und klinischen Zeichen einer gummatösen oder kardiovaskulären Tertiärsyphilis eine Liquordiagnostik stattfinden. Diese ist zudem indiziert bei Patienten mit Syphilis/HIV-Koinfektion und einer CD4-Zellzahl kleiner oder gleich 200 Zellen/ $\mu$ l, einer unbehandelten HIV-Infektion, einer nachweisbaren HI-Viruslast oder einem VDRL-Titer von größer 1:64. Bei Vorliegen einer Syphilis trotz leitliniengerechter Therapie ist ebenfalls eine LP indiziert. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs sollten Verlaufs-LPs 3 bis 6 Monate nach Therapieabschluss durchgeführt werden. (Klein et al., 2020)

Die CDC empfiehlt die Durchführung einer LP bei einer Syphilis, die mit Symptomen einer Nervensystembeteiligung, einschließlich okulärer Symptome, einhergeht (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

### 2.6 Ophthalmologische Diagnostik

Es wurde geprüft, ob ophthalmologische Untersuchungen bei Patienten mit Verdacht auf eine OS durchgeführt wurden. Sofern dies zutraf, wurden jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und, sofern die OS bestätigt wurde, auch im Verlauf, die Sehschärfe und der Augeninnendruck, sowie die Befunde der Spaltlampenuntersuchung, der Funduskopie, der Fluoreszenzangiographie und der Optischen Kohärenztomographie erfasst. Für den prospektiven Studienteil wurde sämtliches verfügbares Bildmaterial zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der letzten Verlaufsuntersuchung durch eine fachärztliche Ophthalmologin der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar erneut befundet.

Der Therapieerfolg wurde nach klinischen Kriterien und anhand der Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen beurteilt. Ein klinischer Therapieerfolg lag bei Verbesserung der gemessenen Sehschärfe auf mindestens einem Auge und/oder bei

subjektiver Verbesserung der Sehfähigkeit des Patienten vor. Ein ophthalmologischer Therapieerfolg lag bei Rückgang oder vollständiger Abwesenheit einer ophthalmologischen Entzündung vor. Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten wurde der Zeitraum innerhalb dessen der Therapieerfolg klinisch und ophthalmologisch beurteilt wurde, nicht begrenzt. Manche Verlaufsuntersuchungen fanden kurz nach Beendigung der Therapie statt, bei anderen Patienten betrug der Nachverfolgungszeitraum mehrere Jahre.

### 2.7 Ethik

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 durchgeführt. Die Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar, München, erteilt (Antragsnummer 317/19 S). Eine Einverständniserklärung nach § 27 BayKrG entfällt, da ausschließlich Daten der Routine-Krankenhausbehandlung verwendet wurden.

### 2.8 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen werden mit IBM SPSS Statistics in Version 25 und 26 (IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Es handelt sich um deskriptive Analysen. Qualitative Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten (N, %) beschrieben. Für quantitative Variablen werden Anzahl (N), Median und Interquartilabstand (IQR; 25%-Quartil - 75%-Quartil) oder bei Normalverteilung Anzahl (N), Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz beim Vergleich von Häufigkeiten wird der Fisher's Exact Test bzw. der Chi Quadrat Test ( $\chi^2$ ) verwendet. Beim Vergleich von quantitativen Variablen wird der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Normalverteilung quantitativer Variablen wird der unverbundene t-Test durchgeführt. Die quantitativen Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Aufgrund der geringen Fallzahl war die Durchführung einer Regressionsanalyse zur Berechnung der Stärke der Assoziation ausgewählter Variablen mit dem Auftreten einer OS und/oder NS nicht möglich. Der p-Wert für statistische Signifikanz ist  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Baseline-Charakteristika

##### 3.1.1 Gesamtkohorte

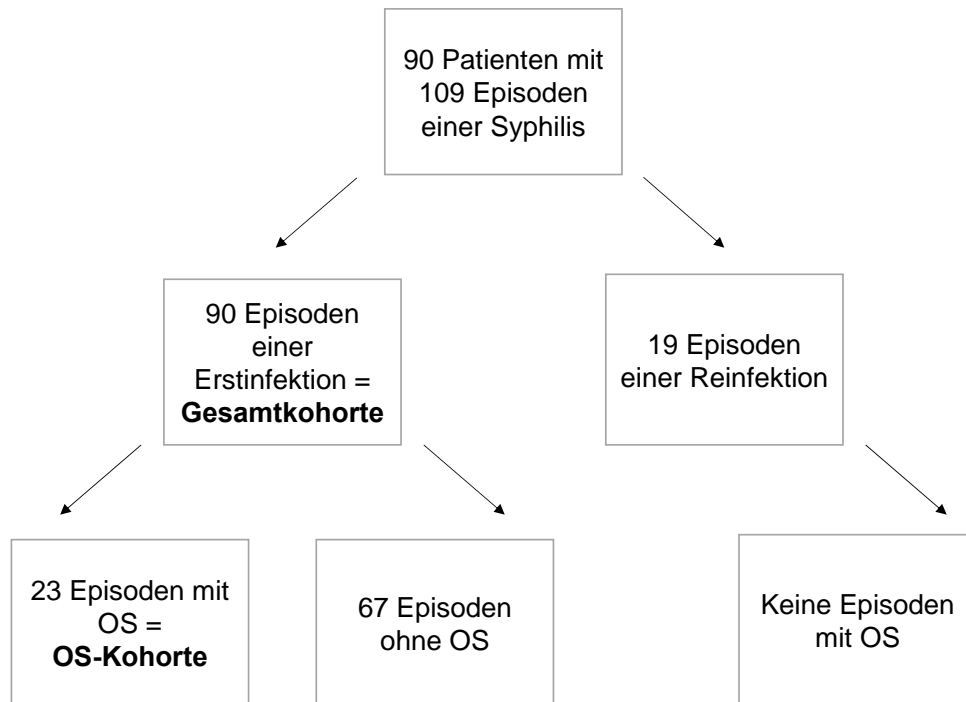
Die Gesamtkohorte bestand aus 90 Patienten. (Abbildung 4) Davon waren 84 Patienten (93%) männlich und das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Infektion 42 Jahre (IQR 33-49 Jahre). Zur Gruppe der MSM identifizierten sich selbst 46 Patienten (75%), wobei nur bei 61 Patienten das sexuelle Risikoverhalten dokumentiert war. Bei 38 Patienten waren Informationen zu vorhergehenden Syphilis-Infektionen verfügbar, wovon in 14 Fällen (37%) über eine frühere Infektion berichtet wurde. In 86 Fällen war der HIV-Status bekannt, davon waren 43 (50%) mit HIV dokumentiert, was 48% der Gesamtkohorte entspricht. Zweiundzwanzig Patienten (51% mit HIV) erhielten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Syphilis eine ART. Die Viruslast wurde bei 39 Patienten und die CD4-Zellzahl bei 37 Patienten im Kontext der Syphilis-Diagnose bestimmt. Im Median lag die Viruslast bei 150 Kopien/ml mit einem IQR von 0-49.800 Kopien/ml. In 17 Fällen (44%) lag die Viruslast unter der laborchemischen Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml. Die CD4-Zellzahl lag im Median bei 531 Zellen/ $\mu$ l mit einem IQR von 308-760 Zellen/ $\mu$ l.

Im Stadium der Primärsyphilis befanden sich 5 Patienten (6%), im Stadium der Sekundärsyphilis 28 Patienten (31%), im Stadium der Frühlatenz 9 Patienten (10%), im Stadium der Spätlatenz 45 Patienten (50%) und im Tertiärstadium befanden sich 3 Patienten (3%). Neunundsiebzig Patienten (88% insgesamt, 89% der Patienten mit vorhandenen Informationen zu IgM) hatten nachweisbare IgM-Banden im Immunoblot, 8 Patienten (9%) hatten keine nachweisbaren IgM-Banden, bei zwei Patienten (2%) war das Ergebnis nicht eindeutig und bei einem Patienten (1%) lag kein Resultat vor. Der TPPA-Titer lag im Median bei 1:10.240 (IQR 1:5120-1:40.915) und der RPR-Titer lag im Median bei 1:64 (IQR 1:16-1:128). Es konnte bei 28 von 43 Patienten (65%) eine NS diagnostiziert werden und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im RPR-Titer im Serum verglichen mit den Patienten ohne diagnostizierte NS ( $p=0,211$ ). (Tabelle 1)

##### 3.1.2 OS-Kohorte

Insgesamt war bei 23 von 90 Patienten (26%) eine diagnostizierte OS dokumentiert. (Abbildung 4) Das mediane Alter betrug 45 Jahre (IQR 34-50 Jahre) und 21 Patienten (91%) waren männlich. Bei 11 Patienten lag eine Angabe zum sexuellen Risikoverhalten vor,

wovon sich 7 (64%) mit der Gruppe der MSM identifizierten. In 2 von 12 Fällen (9%) lag in der Vergangenheit bereits eine Syphilis vor. Fünf Patienten (23%) hatten eine dokumentierte HIV-Infektion und bei einem Patienten fehlte die Angabe des HIV-Status, was einer Rate von 22% Personen mit HIV in der OS-Kohorte entspricht. Der Anteil an PLWH war in der Nicht-OS-Kohorte signifikant höher als in der OS-Kohorte ( $p=0,003$ ). Drei Patienten (60% der PLWH) erhielten eine ART zu dem Zeitpunkt, als die Syphilis diagnostiziert wurde. Bei 4 der PLWH lagen Laborergebnisse zur Viruslast und zur CD4-Zellzahl vor. Die mediane HI-Viruslast betrug 9200 Kopien/ml (IQR 0-72.325 Kopien/ml), bei 2 Patienten lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 345 Zellen/ $\mu$ l (IQR 93-980 Zellen/ $\mu$ l). Damit war die mediane CD4-Zellzahl in der OS-Kohorte niedriger und die Viruslast höher als in der Nicht-OS-Kohorte ( $p=0,509$  und  $p=0,847$ ). Die OS war bei allen Patienten durch Verschwommensehen symptomatisch geworden, darüber hinaus wurden Sehstörungen in Form von schwarzen Flecken (4 Patienten, 17%), Augenschmerzen (3 Patienten, 13%), Blitze (2 Patienten, 9%) und Doppelbilder (1 Patient, 4%) dokumentiert. Die primäre Vorstellung erfolgte bei 22 von 23 Patienten (96%) aufgrund von Sehstörungen augenärztlich. Bei keinem der Patienten mit OS wurde eine Primärsyphilis oder Tertiärsyphilis diagnostiziert, 6 (26%) hatten eine Sekundärsyphilis, einer (4%) eine Syphilis in der Frühlatenz sowie 16 (70%) eine Syphilis in der Spätlatenz. Alle OS-Patienten (100%) hatten nachweisbare *T. pallidum*-spezifische IgM-Banden im Immunoblot, der TPPA-Titer lag im Median bei 1:10.240 (IQR 1:5120-1:40.960), der RPR-Titer bei 1:64 (IQR 1:32-1:128). (Tabelle 1)



**Abbildung 4: Deskription der Studienpopulation**

Die Daten von 90 Patienten, bei denen eine behandlungsbedürftige Syphilis dokumentiert war, wurden erhoben. Neunzig Patienten mit einer Erstinfektion bezogen auf den Studienzeitraum wurden als Gesamtkohorte registriert. Alle 19 Fälle einer Reinfektion wurden aus der Gesamtkohorte ausgeschlossen und getrennt bewertet. Innerhalb der 90 Erstinfektionen wurde in 23 Fällen eine OS diagnostiziert. Diese Patienten bilden die OS-Kohorte. OS steht für Okuläre Syphilis. Modifiziert nach Wagner et al. (2020), S. 439, Abb. 1.

**Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation**

Baseline-Charakteristika	Mit OS (N=23)	Ohne OS (N=67)	Gesamt (N=90)
<b>Alter, Median (IQR), Jahre</b>	45 (34-50)	42 (32-49)	42 (33-49)
<b>Männliches Geschlecht, % (n)</b>	91% (21)	94% (63)	93% (84)
<b>MSM, % (n)</b>	64% (7/11)	78% (39/50)	75% (46/61)
<b>Syphilis-Reinfektion, % (n)</b>	9% (2/12)	18% (12/26)	37% (14/38)
<b>Dokumentiert HIV, % (n)</b>	23% (5/22)	59% (38/64)	50% (43/86)
<b>CD4-Zellzahl</b>			
Median (IQR), Zellen/ $\mu$ l	345 (93-980)	540 (308-760)	531 (308-760)



## Ergebnisse

>500, % (n)	25% (1/4)	58% (19/33)	54% (20/37)
200-500, % (n)	50% (2/4)	30% (10/33)	32% (12/37)
<200, % (n)	25% (1/4)	12% (4/33)	14% (5/37)
<b>HIV-RNA</b>			
Median (IQR), Kopien/ml	9200 (0-72.325)	150 (0-49.800)	150 (0-49.800)
HIV-RNA < 40, % (n)	50% (2/4)	43% (15/35)	44% (17/39)
HIV-RNA > 40, % (n)	50% (2/4)	57% (20/35)	56% (22/39)
<b>Syphilis-Stadium, % (n)</b>			
Primär	0% (0)	8% (5)	6% (5)
Sekundär	26% (6)	33% (22)	31% (28)
Frühlatenz	4% (1)	12% (8)	10% (9)
Spätlatenz	70% (16)	43% (29)	50% (45)
Tertiär	0% (0)	5% (3)	3% (3)
<b>NS, % (n)</b>	85% (17/20)	48% (11/23)	65% (28/43)
HIV-positiv, % (n)	31% (5/16)	55% (6/11)	41% (11/27)
<b>TPPA, Median (IQR)</b>	1:10.240 (1:5120-1:40.960)	1:10.240 (1:2560-1:20.480)	1:10.240 (1.5120-1:40.915)
<b>RPR, Median (IQR)</b>	1:64 (1:32-1:128)	1:32 (1:8-1:64)	1:64 (1:16-1:128)
<b>Immunoblot IgM positiv, % (n)</b>	100% (23)	85% (56/66)	89% (79/89)

Vergleich der Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte sowie der OS- und Nicht-OS-Kohorte. Die Fraktion (x/y) stellt die Anzahl der Patienten dar, die auf ein spezifisches Merkmal positiv getestet wurde (x) in Relation zu der Anzahl Patienten, bei der Informationen zu diesem spezifischen Merkmal vorlagen (y). CD steht für Cluster of Differentiation (*Gruppe von Zellen mit gleichen immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen*); HIV, Human Immunodeficiency Virus (*Humanes Immundefizienz-Virus*); Ig, Immunglobulin; IQR, Interquartile range (*Interquartilabstand*); MSM, Men who have sex with men (*Männer, die Sex mit Männern haben*); N, Anzahl; NS, Neurosyphilis; OS, Okuläre Syphilis; RNA, Ribonucleic acid (*Ribonukleinsäure*); RPR, Rapid Plasma Reagin; TPPA, Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination. Modifiziert nach Wagner et al. (2020), S. 438, Tab. 1.

### 3.2 Ophthalmologische Befunde

#### 3.2.1 Befunde der retrospektiven Datenerhebung

Von den 23 OS-Patienten hatten 12 (52%) eine binokuläre Beteiligung. Ergebnisse einer Visusbestimmung vor Einleitung der antibiotischen Therapie waren bei 22 von 23 Patienten dokumentiert, mit einem Minimum des Erkennens von Handbewegungen bis zu einem Maximum von 20/20 nach Snellen. Ein erhöhter Augeninnendruck von größer 19 mmHg lag bei zwei Patienten (9%) vor. An einer Uveitis litten 18 Patienten (78%). Bei 3 (13%) wurde eine Uveitis anterior erfasst, bei 3 (13%) eine Uveitis intermedia, bei 9 (39%) eine Uveitis posterior und bei 2 (9%) eine Panuveitis. Bei einem Patienten (4%) war die Uveitis nicht weiter klassifiziert. Weitere Befunde, die erfasst wurden, waren eine Papillitis bei 17 Patienten (74%) und eine Vaskulitis bei 10 Patienten (43%), sowie Glaskörper-Defekte bei 16 Patienten (70%). (Tabelle 2)

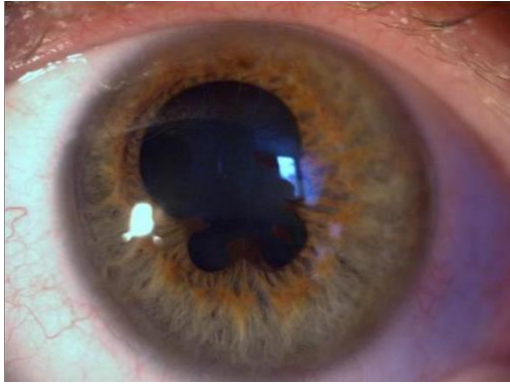
#### 3.2.2 Befunde der prospektiven Zweitbewertung

In der prospektiven Zweitbewertung wurde bei 16 Patienten (70%) eine binokuläre Beteiligung diagnostiziert. Der minimal dokumentierte Visus entsprach dem Erkennen von Handbewegungen, der maximale Visus betrug 20/16 nach Snellen. Fünfzehn Patienten (65%) hatten insgesamt eine Uveitis, 1 Patient (4%) eine Uveitis anterior (siehe beispielhaft Abbildung 5 und Abbildung 6), 11 Patienten (48%) eine Uveitis posterior und 5 Patienten (22%) eine Panuveitis. Eine Uveitis intermedia wurde nicht festgestellt. Defekte der Retina und/oder des retinalen Pigmentepithels (RPE) im Sinne von plakoiden Läsionen, Pigmentepithel-Sprenkelung („Mottling“), RPE-Ablösung und -Atrophie, retinaler Pigmentepitheliitis (siehe beispielhaft Abbildung 7) und posteriorer plakoider Chorioretinitis wiesen 15 Patienten (65%) auf. Bei 18 Patienten (78%) wurden hyperreflektive Foci entdeckt, sowie eine Papillitis bei 15 Patienten (65%) (siehe beispielhaft Abbildung 8), eine Vaskulitis bei 13 Patienten (57%) (siehe beispielhaft Abbildung 9) und Glaskörper-Defekte bei 7 Patienten (30%). (Tabelle 2, Tabelle 3)

**Tabelle 2: Ophthalmologische OS-Befunde der retrospektiven Datenerhebung und der prospektiven Zweitbewertung**

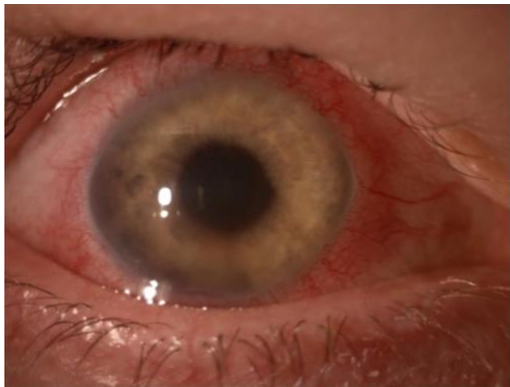
<b>Befunde</b>	<b>Retrospektive Datenerhebung (N=23 Patienten)</b>	<b>Prospektive Zweitbewertung (N=23 Patienten)</b>
<b>Uveitis, % (n)</b>	78% (18)	65% (15)
Anterior	13% (3)	4% (1)
Intermedia	13% (3)	0% (0)
Posterior	39% (9)	48% (11)
Panuveitis	9% (2)	22% (5)
<b>Papillitis, % (n)</b>	74% (17)	65% (15)
<b>Vaskulitis, % (n)</b>	43% (10)	57% (13)
<b>Glaskörperdefekt, % (n)</b>	70% (16)	39% (9)
<b>Retina-/Pigmentepitheldefekt, % (n)</b>	n.v.	65% (15)
<b>Hyperreflektive Foci, % (n)</b>	n.v.	78% (18)

Vergleich der ophthalmologischen Befunde der retrospektiven Datenerhebung und der prospektiven Zweitbewertung des verfügbaren Bildmaterials der OS-Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline. Als Glaskörperdefekt wurde das Vorhandensein von Glaskörper-Zellen, einer Glaskörperverdichtung, -trübung, -entzündung oder eines Glaskörperabszesses gewertet. Als Retina-/Pigmentepitheldefekt wurde das Vorhandensein plakoider Läsionen, einer Pigmentepitheliitis, posterioren plakoiden Chorioretinitis, Pigmentepithelablösung oder -atrophie, Pigmentepithel-Sprenkelung („Mottling“) sowie nicht weiter definierter Auffälligkeiten des retinalen Pigmentepithels gewertet. N steht für Anzahl; n.v., nicht verfügbar; OS, Okuläre Syphilis.



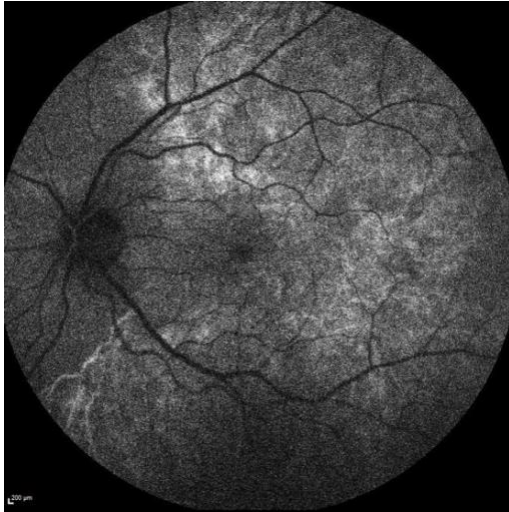
**Abbildung 5: Zustand nach Uveitis anterior mit Kleeblattpupille**

Zur Verfügung gestellt von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München



**Abbildung 6: Akute Uveitis anterior mit Iridozyklitis**

Zur Verfügung gestellt von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München



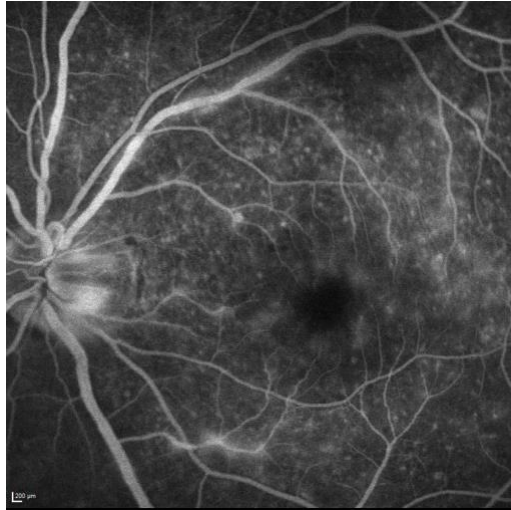
**Abbildung 7: Optische Kohärenztomographie mit Pigmentepitheliitis bei Uveitis posterior**

Zur Verfügung gestellt von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München



**Abbildung 8: Funduskopie mit Papillitis**

Zur Verfügung gestellt von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München



**Abbildung 9: Fluoreszenzangiographie mit Papillitis, Vaskulitis und polypoidalen Gefäßaufreibungen**

Zur Verfügung gestellt von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, München

**Tabelle 3: Demographische und ophthalmologische Befunde der OS-Kohorte**

Nr.	Alter	Geschl.	HIV	NS	Beidseitige OS	Ophthalmologische Untersuchungsbefunde	
						Linkes Auge	Rechtes Auge
1	32	M	-	+	+	HRF	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, GK, HRF
2	50	M	n.v.	+	-	Papillitis	
3	45	M	-	n.v.	-	Panuveitis, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF	
4	54	W	-	+	+	Panuveitis	Uveitis posterior
5	33	M	-	n.v.	+	HRF	Vaskulitis, RPE, GK, HRF
6	56	W	-	n.v.	+	Papillitis, HRF	Papillitis, HRF

## Ergebnisse

7	54	M	-	+	+	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF	Vaskulitis, RPE, GK, HRF
8	49	M	+	+	+	Panuveitis, HRF	Panuveitis, Papillitis, Vaskulitis, HRF
9	39	M	+	+	+	Uveitis posterior, Vaskulitis, RPE, HRF (siehe Abbildung 7)	Uveitis posterior, Vaskulitis, RPE, HRF
10	33	M	+	+	+	HRF	Uveitis posterior, Vaskulitis, RPE, GK, HRF
11	36	M	-	+	+	Uveitis anterior	Uveitis anterior (siehe Abbildung 6)
12	51	M	-	+	+	Vaskulitis, RPE, HRF	Papillitis, Vaskulitis, RPE, HRF
13	35	M	-	+	-		Papillitis, RPE (siehe Abbildung 8)
14	49	M	-	-	+	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF
15	45	M	+	+	+	Uveitis posterior, HRF	Uveitis posterior, RPE, HRF
16	28	M	-	+	+	Uveitis posterior, HRF	Panuveitis, HRF
17	48	M	-	+	-		Papillitis

## Ergebnisse

18	38	M	+	+	-		Papillitis, RPE, HRF
19	26	M	-	-	+	Vaskulitis, RPE, HRF	Papillitis, Vaskulitis, RPE, HRF
20	42	M	-	+	+	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, HRF	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF
21	34	M	-	-	-	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, HRF (siehe Abbildung 9)	
22	45	M	-	+	+	Panuveitis, RPE, GK, HRF	Panuveitis, RPE, GK, HRF (siehe Abbildung 5)
23	52	M	-	+	-	Uveitis posterior, Papillitis, Vaskulitis, RPE, GK, HRF	

Detaillierte Auflistung der demographischen Daten und der ophthalmologischen Befunde der prospektiven Zweitbewertung des verfügbaren Bildmaterials der OS-Kohorte zum Zeitpunkt der Baseline. GK fasst alle diagnostizierten Pathologien des Glaskörpers zusammen (Abszess, Entzündung, Trübung, Verdichtung, Zellen); RPE fasst alle diagnostizierten Störungen der Retina und des Pigmentepithels zusammen (plakoide Läsionen, Pigmentepithel-Sprenkelung („Mottling“), RPE-Ablösung und -Atrophie, retinale Pigmentepitheliitis, posteriore plakoide Chorioretinitis und weitere Auffälligkeiten). Geschl. steht für Geschlecht; GK, Glaskörper; HIV, Human Immunodeficiency Virus (*Humanes Immundefizienz-Virus*); HRF, Hyperreflektive Foci; M, Männlich; n.v., nicht verfügbar; Nr., Nummer; NS, Neurosyphilis; OS, Okuläre Syphilis; RPE, Retinales Pigmentepithel; W, Weiblich. Modifiziert nach Wagner et al. (2020), S. 440, Tab. 2.



### 3.3 Befunde der Liquordiagnostik

#### 3.3.1 Gesamtkohorte

Daten zu einer durchgeführten LP lagen bei 43 von 90 Patienten (48%) der Gesamtkohorte vor und wurden erfasst. Es wurde bei 28 Patienten (65% derer mit durchgeführter LP/31% der Gesamtkohorte) eine NS diagnostiziert. Die Applikation eines höheren Zellzahl-Cutoffs ( $>20$  Zellen/ $\mu\text{l}$  statt  $>5$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) bei PLWH hat keinen Unterschied in der Anzahl der gestellten NS-Diagnosen verursacht. Der TPPA-Titer im Liquor war bei 38 Patienten dokumentiert, wovon er in 37 Fällen (97%) reaktiv war. Der mediane Titer lag bei 1:128 (IQR 1:16-1:646). Der mediane ITpA-Index lag bei 1,0 (IQR 0,7-2,3), wobei ein Wert größer 2,0 bei 10 von 37 Patienten (27%) vorlag, was hinweisend auf eine lokale treponemenspezifische AK-Produktion ist. Die mediane Zellzahl war 13 Zellen/ $\mu\text{l}$  (IQR 3-35 Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und das Eiweiß lag im Median bei 589 mg/l (IQR 387-797 mg/l). Der Albumin-Liquor/Serum-Quotient lag im Median bei 0,007 (IQR 0,003-0,01), ein erhöhter Quotient von größer 0,008 lag bei 17 von 42 Patienten (40%) vor, was für eine Blut-Hirn-Schrankenstörung spricht. Eine autochthone AK-Synthese konnte über den Nachweis von IgG, IgM und/oder IgA bei 12 von 33 Patienten (36%) nachgewiesen werden. (Tabelle 4)

Von den 28 Patienten mit NS waren 11 von 27 (41%) PLWH und 16 waren negativ getestet. Bei einem Patienten lagen keine Informationen zum HIV-Status vor. PLWH waren damit häufiger in der Kohorte ohne NS ( $p=0,756$ ). Die mediane Zellzahl im Liquor bei den PLWH mit NS lag bei 26 Zellen/ $\mu\text{l}$  (IQR 10-179 Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und war etwa gleich hoch wie bei den HIV-negativen Patienten mit NS (27 Zellen/ $\mu\text{l}$ , IQR 14-59 Zellen/ $\mu\text{l}$ ), ( $p=0,790$ ). Das Eiweiß war im Median auf 767 mg/l (IQR 641-1000 mg/l) erhöht und damit höher als in der Gruppe der HIV-negativen Patienten mit NS (682 mg/l, IQR 481-811 mg/l), ( $p=0,577$ ).

Eine Blut-Hirn-Schrankenstörung (Albumin-Liquor/Serum-Quotient  $>0,008$ ) war statistisch nicht signifikant häufiger bei Patienten mit HIV und NS (7 von 11 Patienten, 64%) verglichen mit Patienten ohne HIV und NS (8 von 16 Patienten, 50%) ( $P=0,826$ ). Bei einem Patienten mit einer Blut-Hirn-Schrankenstörung lagen keine Angaben zum HIV-Status vor.

#### 3.3.2 OS-Kohorte

Die Ergebnisse einer LP konnten bei 20 der 23 Patienten (87%) mit OS erfasst werden und bei 17 (85% der Patienten mit durchgeführter LP/74% der OS-Kohorte) wurde eine NS diagnostiziert. Bei 19 Patienten lagen Informationen zum TPPA-Titer im Liquor vor und er

war in allen Fällen reaktiv mit einem medianen Titer von 1:128 (IQR 1:32-1:512). Der mediane ITpA-Index lag bei 0,9 (IQR 0,7-1,9) mit einem Wert größer 2,0 bei 4 von 19 Patienten (21%). Die mediane Zellzahl war mit 14 Zellen/ $\mu$ l (IQR 4-33 Zellen/ $\mu$ l) erhöht, sowie war das Eiweiß im Liquor mit 581 mg/l (IQR 402-756 mg/l) erhöht. Der Albumin-Liquor/Serum-Quotient war bei 8 von 20 Patienten (40%) auf größer 0,008 erhöht mit einem medianen Wert von 0,007 (IQR 0,005-0,009). Eine autochthone AK-Synthese war bei 5 von 15 Patienten (33%) dokumentiert. (Tabelle 4)

**Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Liquordiagnostik der Studienpopulation**

<b>Baseline-Charakteristika</b>	<b>Mit OS (N=23)</b>	<b>Ohne OS (N=67)</b>	<b>Gesamt (N=90)</b>
<b>LP durchgeführt, % (n)</b>	87% (20)	34% (23)	48% (43)
<b>NS, % (n)</b>	85% (17/20)	48% (11/23)	65% (28/43)
<b>TPPA reaktiv, % (n)</b>	100% (19/19)	95% (18/19)	97% (37/38)
<b>TPPA, Median (IQR)</b>	1:128 (1:32-1:512)	1:256 (1:16-1:1280)	1:128 (1:16-1:646)
<b>ITpA-Index, Median (IQR)</b>	0,9 (0,7-1,9)	1,2 (0,6-5,9)	1,0 (0,7-2,3)
<b>ITpA-Index &gt;2,0, % (n)</b>	21% (4/19)	33% (6/18)	27% (10/37)
<b>Zellzahl, Median (IQR), Zellen/<math>\mu</math>l</b>	14 (4-33)	9 (2-43)	13 (3-35)
<b>Eiweiß, Median (IQR), mg/l</b>	581 (402-756)	638 (368-963)	589 (387-797)
<b>Glucose, Mittelwert (95%-KI), mg/dl</b>	65 (61-69)	61 (54-68)	63 (59-67)
<b>Laktat, Median (IQR), mmol/l</b>	1,8 (1,5-2,1)	1,7 (1,4-2,3)	1,7 (1,4-2,1)
<b>Erythrozyten im Liquor, % (n)</b>	27% (4/15)	17% (2/12)	22% (6/27)
<b>Albumin, Mittelwert (95%-KI), mg/l</b>	291 (231-351)	318 (244-391)	304 (259-349)
<b>Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Median (IQR)</b>	0,007 (0,005-0,009)	0,006 (0,004-0,011)	0,007 (0,003-0,01)

## Ergebnisse

<b>Albumin-Liquor/Serum-Quotient &gt;0,008, % (n)</b>	40% (8/20)	41% (9/22)	40% (17/42)
<b>Autochthone AK-Synthese, % (n)</b>	33% (5/15)	39% (7/18)	36% (12/33)
<b>Oligoklonale Banden im Liquor, % (n)</b>	15% (2/13)	53% (8/15)	36% (10/28)

Vergleich der Baseline-Charakteristika im Liquor der Gesamtkohorte sowie der OS- und Nicht-OS-Kohorte. Ein ITpA-Index größer 2,0 gilt als Hinweis für eine treponemenspezifische AK-Produktion im ZNS. Als autochthone AK-Synthese gilt der Nachweis von IgG, IgM und/oder IgA im Liquor. 95%-KI steht für 95%-Konfidenzintervall; AK, Antikörper; Ig, Immunglobulin; ITpA, Intrathekal produzierte Treponema-pallidum-Antikörper; IQR, Interquartile range (*Interquartilabstand*); LP, Lumbalpunktion; N, Anzahl; NS, Neurosyphilis; OS, Okuläre Syphilis; TPPA, Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination; ZNS, Zentrales Nervensystem.

### 3.4 Therapie

#### 3.4.1 Therapieregimes der Gesamt- und der OS-Kohorte

In der retrospektiven Datenerhebung wurden die Therapieregimes der Gesamtkohorte erfasst, welche aus BPG (40 Patienten, 44%), Penicillin G und Ceftriaxon (jeweils 18 Patienten, 20%), sowie einer Penicillin G-basierten Therapie kombiniert mit Ceftriaxon (4 Patienten, 4%) und Doxycyclin (3 Patienten, 3%) bestanden. Bei sieben Patienten (8%) war keine Therapie dokumentiert, da diese vor Einleitung einer Therapie die Klinik verlassen hatten. Die Penicillin G-basierte Therapie kombiniert mit Ceftriaxon wurde im Sinne einer Sequenztherapie verabreicht. (Tabelle 5)

In der OS-Kohorte bestanden die dokumentierten Therapieregimes aus Penicillin G (8 Patienten, 35%), Ceftriaxon (7 Patienten, 30%), sowie BPG und einer Penicillin G-basierten Therapie kombiniert mit Ceftriaxon (jeweils 3 Patienten, 13%). Zwei Patienten (9%) hatten die Klinik verlassen, bevor eine Therapie eingeleitet werden konnte. Dass drei Patienten mit OS mit BPG therapiert wurden, entspricht nicht den gültigen Therapieleitlinien. Die Gründe für diese Entscheidung waren retrospektiv nicht zu ermitteln (Tabelle 5, Abbildung 10).

**Tabelle 5: Therapieregimes der Studienpopulation**

<b>Therapieregime</b>	<b>Mit OS (N=23)</b>	<b>Ohne OS (N=67)</b>	<b>Gesamt (N=90)</b>
<b>Penicillin G<sup>1</sup>, % (n)</b>	35% (8)	15% (10)	20% (18)
<b>Ceftriaxon<sup>2</sup>, % (n)</b>	30% (7)	16% (11)	20% (18)
<b>Benzathin-Benzylpenicillin G<sup>3</sup>, % (n)</b>	13% (3)	55% (37)	44% (40)
<b>Penicillin G-basierte Therapie kombiniert mit Ceftriaxon<sup>4</sup>, % (n)</b>	13% (3)	1% (1)	4% (4)
<b>Doxycyclin<sup>5</sup>, % (n)</b>	0% (0)	4% (3)	3% (3)
<b>Lost to follow-up, % (n)</b>	9% (2)	7% (5)	8% (7)

<sup>1</sup>Penicillin G 20 bis 40 Mio. IE/Tag für 14 bis 21 Tage, bei 3 Patienten kombiniert mit Benzathin-Benzylpenicillin G 2,4 Mio. IE an Tag 1/an Tag 1, 8, und 15 als sequenzielle Therapie.

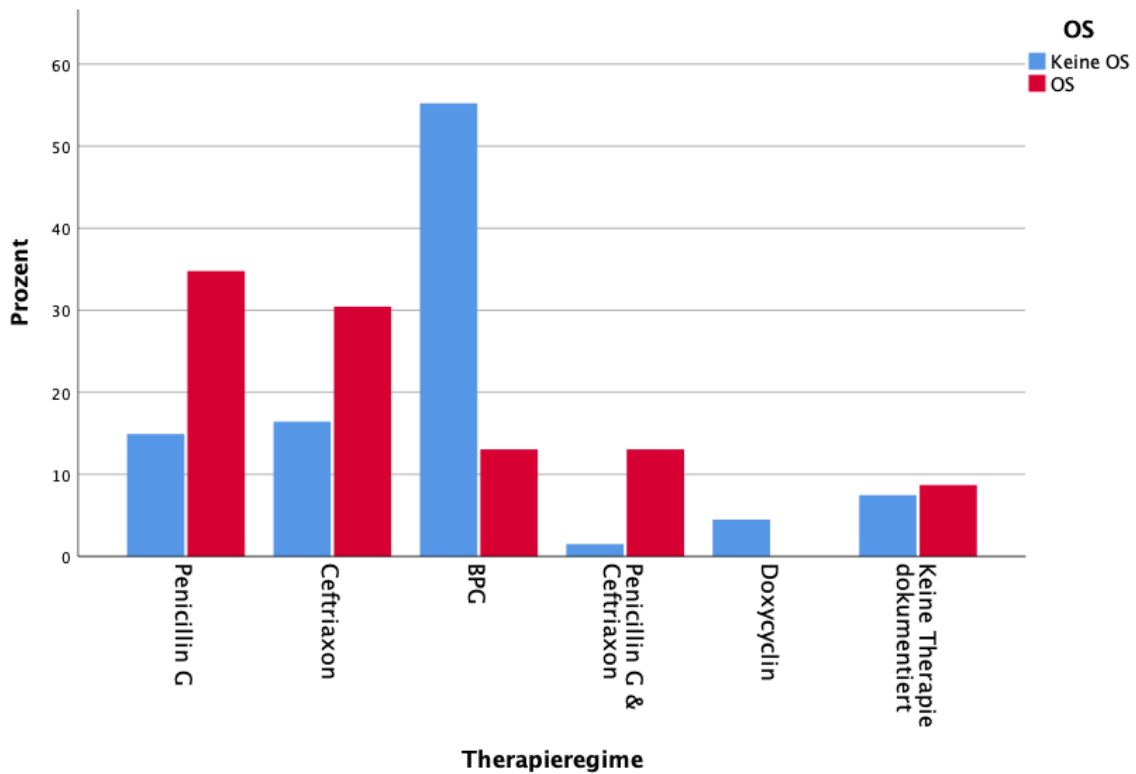
<sup>2</sup>Ceftriaxon 2 g/Tag für 10 bis 21 Tage.

<sup>3</sup>Benzathin-Benzylpenicillin G 2,4 Mio. IE an Tag 1/an Tag 1, 8, und 15.

<sup>4</sup>Penicillin G 30 Mio. IE/Tag für 5 bis 14 Tage und Ceftriaxon 2 g/Tag für 5 bis 14 Tage.

<sup>5</sup>Doxycyclin 200 mg/Tag für 10 bis 28 Tage.

N steht für Anzahl; OS, Okuläre Syphilis. Modifiziert nach Wagner et al. (2020), S. 440, Tab. 3.



**Abbildung 10: Therapieregimes der Patienten mit und ohne OS**

Therapieregimes der Patienten mit OS (rot) und ohne OS (blau). Der Prozentsatz bezieht sich auf die Trennvariable OS/Keine OS und entspricht den Angaben in Tabelle 5. BPG steht für Benzathin-Benzylpenicillin G; OS, Okuläre Syphilis.

### 3.4.2 Therapieergebnis der Gesamtkohorte

Das therapeutische Ergebnis wurde serologisch beurteilt.

Insgesamt waren bei 46 Patienten (51%) genügend serologische Daten im Verlauf verfügbar, um eine Beurteilung zu ermöglichen. Hiervon hatten 43 (48%) einen serologischen Therapieerfolg im Sinne eines vierfachen Abfalls des RPR-Titers. Das entspricht 28% der mit Penicillin G, 44% der mit Ceftriaxon, 65% der mit BPG, 50% der mit einer Kombination aus Penicillin G und Ceftriaxon und 67% der mit Doxycyclin behandelten Patienten. (Abbildung 11) Die Zeitspanne bis zu einem signifikanten RPR-Titer-Abfall lag im Median bei 3 Monaten (IQR 1-9 Monate). Es ergab sich eine geringe Differenz zwischen PLWH (Median 3 Monate (IQR 1-9 Monate) und Patienten ohne HIV (Median 2 Monate (IQR 1-3 Monate), ( $p=0,076$ ).

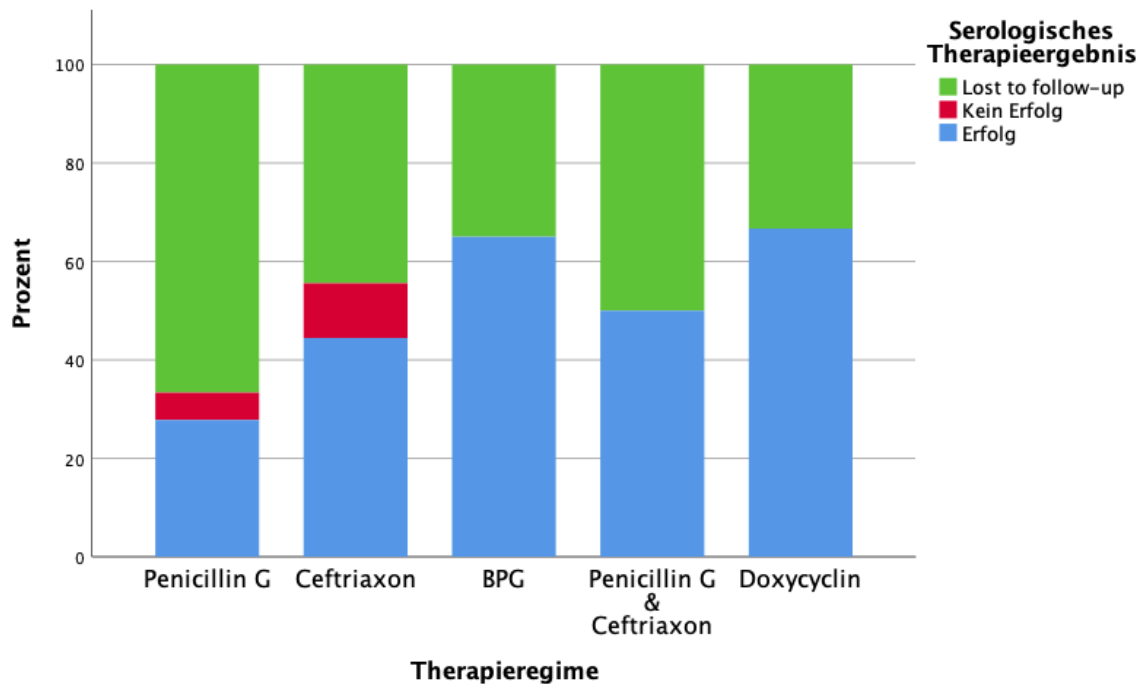
Drei Patienten (3%) hatten keinen Therapieerfolg, was 2 (11%) der mit Ceftriaxon und 1 (6%) der mit Penicillin G behandelten Patienten betrifft. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

Der erste Patient ohne serologischen Therapieerfolg war bei Vorstellung 30 Jahre alt. Bei einer Viruslast von 120.000 Kopien/ml und einer CD4-Zellzahl von 10 Zellen/ $\mu$ l wurde die Diagnose HIV erstmals gestellt. Das Hauptleiden des Patienten war eine disseminierte Kryptokokkeninfektion und es bestand klinisch kein Hinweis auf eine Syphilis. Neben der Therapie der Syphilis mit 2 g Ceftriaxon i.v. über 14 Tage war die medikamentöse Behandlung der Kryptokokkeninfektion und die Induktion einer ART bei Vorliegen eines erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) dokumentiert. Es lag bei einer durch die Kryptokokkeninfektion verursachten beidseitigen Retinitis und einseitigen Papillitis keine OS vor. Eine NS wurde diagnostiziert, wobei dies abschließend nicht sicher zu sagen ist, da die erhöhte Zellzahl von 219 Zellen/ $\mu$ l im Liquor auch durch die Kryptokokkeninfektion erklärbar ist. Das Eiweiß im Liquor war mit 360 mg/l normwertig. Der ITpA-Index war jedoch mit 16,5 deutlich erhöht, was für eine NS spricht. Der Baseline RPR-Titer lag bei 1:64 und die IgM waren im Immunoblot labortechnisch nicht sicher bestimmbar. Der RPR-Titer sank nach 1 und 3 Monaten auf 1:16 (signifikanter Abfall) und stieg 9 Monate nach Therapie wieder auf 1:32 an. Dieser Wert persistierte, weswegen nach 4 Jahren eine empirische Therapie mit 2,4 Mio. IE BPG intramuskulär erfolgte.

Ein weiterer HIV-Patient war 54 Jahre alt und unter ART mit einer CD4-Zellzahl von 508 Zellen/ $\mu$ l und nicht nachweisbarer Viruslast. Die latente Syphilis wurde im Rahmen einer Routinekontrolle diagnostiziert. Der Baseline RPR-Titer lag bei 1:8 und IgM-Banden waren im Immunoblot nachweisbar. Im Liquor zeigten sich normwertige Befunde für Zellzahl, Eiweiß und ITpA-Index. Einzig der TPPA im Liquor war reaktiv mit 1:128. Es wurde keine OS diagnostiziert. Dennoch erfolgte eine i.v. Therapie mit 2 g Ceftriaxon über 14 Tage. Auch ein Jahr nach Therapie persistierte der RPR-Titer bei einem Wert von 1:8 und IgM waren weiterhin nachweisbar, wobei keine weitere Therapie eingeleitet wurde.

Der dritte Patient ohne serologischen Therapieerfolg war 54 Jahre alt und lebt mit HIV. Unter einer ART lag die CD4-Zellzahl bei 806 Zellen/ $\mu$ l und die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Vorstellig wurde er mit einem subakuten hirnanorganischen Psychosyndrom, als dessen Ursache eine NS dokumentiert war. Die Zellzahl im Liquor betrug 26 Zellen/ $\mu$ l und das Eiweiß 728 mg/l. Der ITpA-Index im Liquor war mit 133 stark erhöht. Eine auf eine OS hinweisende Symptomatik war nicht dokumentiert. Der Baseline-RPR-Titer lag bei 1:16, IgM-Banden konnten im Immunoblot nicht nachgewiesen werden. Die Therapie erfolgte mit 4 Mio. IE Penicillin G 6-mal täglich für 6 Tage und anschließend

10 Mio. IE 3-mal täglich für 8 Tage. Der RPR-Titer persistierte bis 9 Monate nach Therapie bei 1:16 und die IgM blieben negativ. Spätere Serologie-Kontrollen waren nicht dokumentiert. In einer Verlaufs-LP hatte sich die Zellzahl normalisiert (3 Zellen/ $\mu$ l) und das Eiweiß war ebenfalls gesunken, aber noch leicht über Norm erhöht (575 mg/l).



**Abbildung 11: Serologisches Therapieergebnis der Gesamtkohorte**

Darstellung des serologischen Therapieergebnisses der Gesamtkohorte, unterteilt in „Erfolg“ (blau), „Kein Erfolg“ (rot), und „Lost to follow-up“ (grün). Serologischer Therapieerfolg wurde definiert als Abfall des RPR-Titers um zwei Verdünnungsstufen (4fach) innerhalb von 6-12 Monaten oder kürzer (Schöfer et al., 2020). Kein Erfolg bedeutet serologisch kein ausreichendes Therapieansprechen nach 6-12 Monaten. Der Prozentsatz bezieht sich jeweils gesamt auf die X-Achsen-Kategorie. BPG steht für Benzathin-Benzylpenicillin G.

### 3.4.3 Therapieergebnis der OS-Kohorte

Von 23 OS-Patienten konnte bei 10 Patienten (44%) mittels der vorhandenen Daten der Therapieerfolg serologisch beurteilt werden und in allen Fällen konnte ein Therapieerfolg verzeichnet werden. Dies betrifft 38% der mit Penicillin G, 57% der mit Ceftriaxon, 33% der mit BPG und 67% der mit einer Kombination aus Penicillin G und Ceftriaxon behandelten

Patienten. In den restlichen 13 Fällen (57%) reichten die vorhandenen Daten für eine abschließende Beurteilung nicht aus. (Abbildung 12)

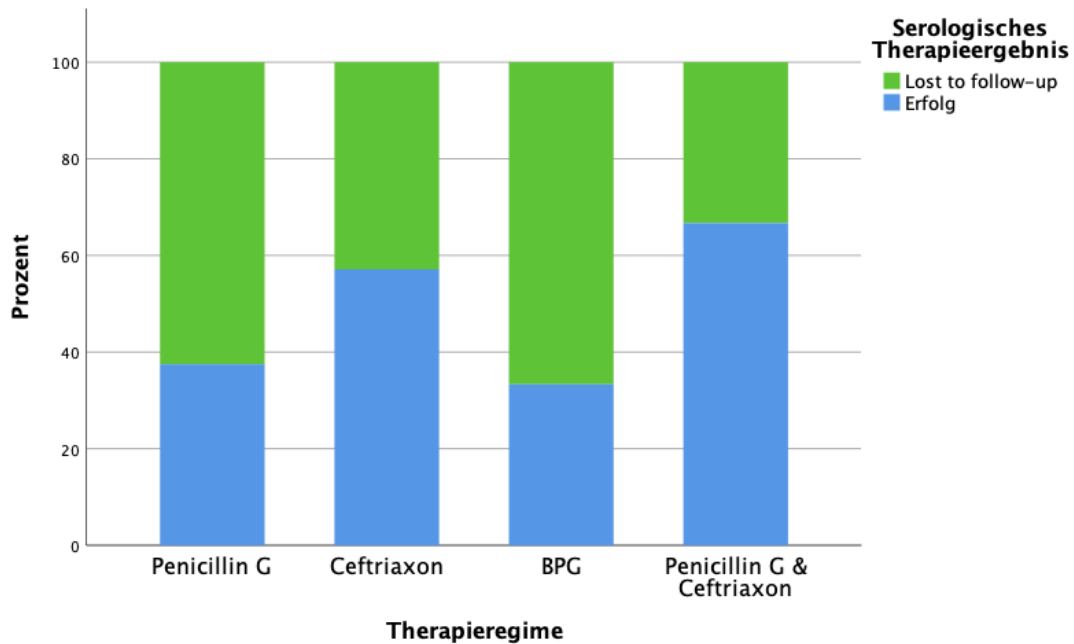
Die Zeitspanne bis zu einem signifikanten RPR-Titer-Abfall lag im Median bei 3 Monaten (IQR 1-10 Monate) und unterschied sich damit nicht signifikant von der Nicht-OS-Kohorte ( $p=0,841$ ). Auch ergab sich innerhalb der OS-Kohorte kein signifikanter Unterschied in der Zeitspanne eines signifikanten RPR-Abfalls zwischen PLWH und Patienten, die ohne HIV leben ( $p=0,257$ ).

Eine Verbesserung der Sehkraft wurde bei 15 Patienten (65%) dokumentiert. Dies entspricht 100% der mit Penicillin G, 57% der mit Ceftriaxon, 33% der mit BPG und 67% der mit Penicillin G und Ceftriaxon behandelten Patienten. In den verbliebenen 8 Fällen (35%) existierten keine Daten im Verlauf. Die Beurteilung der Häufigkeit einer Normalisierung des Visus ist problematisch, da keine Daten zum Visus vor der Infektion vorlagen, mit Ausnahme eines Patienten, bei dem eine infantile Amblyopie auf einem Auge vorbekannt war. Wenn man einen Visus von mindestens 1,0 (20/20 nach Snellen) auf beiden Augen als Normalsichtig definiert, wurde dieses Ziel bei 5 Patienten nach durchschnittlich 13,2 Monaten nach Abschluss der Therapie erreicht. Die Verlaufsuntersuchungen fanden teilweise erst nach vielen Monaten bis Jahren statt und es ist davon auszugehen, dass sich der Visus schon vorzeitig normalisiert hatte. Zudem lässt sich daraus nicht schlussfolgern, dass die restlichen Patienten keine Normalsichtigkeit erreicht haben, da bei diesen die letzte Verlaufsuntersuchung durchschnittlich nach 2,3 Monaten stattfand.

Eine Besserung des ophthalmologischen Befundes wurde bei 17 Patienten (74%) erfasst. Dies entspricht 100% der mit Penicillin G, 71% der mit Ceftriaxon, 33% der mit BPG und 100% der mit einer Kombination aus Penicillin G und Ceftriaxon behandelten Patienten. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug circa 6 Monate und nur bei einem Patienten konnte ein Normalbefund erhoben werden. Alle anderen Patienten wiesen weiterhin Entzündungszeichen oder Defektheilungen auf.

Bei 6 Patienten (26%) existierten keine ophthalmologischen Verlaufsuntersuchungen.





**Abbildung 12: Serologisches Therapieergebnis der OS-Kohorte**

Darstellung des serologischen Therapieergebnisses der OS-Kohorte, unterteilt in „Erfolg“ (blau) und „Lost to follow-up“ (grün). Es lagen keine Fälle mit „Kein Erfolg“ vor. Serologischer Therapieerfolg wurde definiert als Abfall des RPR-Titers um zwei Verdünnungsstufen (4fach) innerhalb von 6-12 Monaten oder kürzer (Schöfer et al., 2020). Der Prozentsatz bezieht sich jeweils gesamt auf die X-Achsen-Kategorie. BPG steht für Benzathin-Benzylpenicillin G.

### 3.5 Baseline-Charakteristika der Reinfektionen

Während des Studienzeitraums haben sich, wie in Abbildung 4 dargestellt, 12 der 90 in die Studie eingeschlossenen Probanden erneut infiziert. Davon haben sich 6 Patienten einmalig, 5 Patienten zweimalig und ein Patient dreimalig reinfiziert, es fanden also insgesamt 19 Reinfektionsereignisse statt.

Alle Patienten waren männlich und das durchschnittliche Alter bei Reinfektion lag bei 38 Jahren (IQR 33-45 Jahre).

Bei 6 Patienten lagen Informationen zu früheren Syphilis-Infektionen vor, wovon zwei auch schon vor Beginn des Studienzeitraums mindestens eine Syphilis erlitten hatten.

Eine HIV-Koinfektion lag bei 9 Patienten der 12 Patienten (75%) mit einer medianen CD4-Zellzahl von 615 Zellen/ $\mu$ l (IQR 474-972 Zellen/ $\mu$ l) und einer medianen Viruslast von 0 Kopien/ml (IQR 0-38 Kopien/ml) zum Zeitpunkt der Reinfektion vor.

Damit lag in der Kohorte der Reinfektionen häufiger eine HIV-Koinfektion vor als in der Gesamtkohorte ( $p=0,408$ ). Bezüglich der CD-Zellzahl ergab sich im Vergleich der Kohorte

der Reinfektionen mit der Gesamtkohorte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,156$ ), in der Kohorte der Reinfektionen war jedoch die Viruslast signifikant niedriger ( $p=0,039$ ). Zehn der Reinfektionsereignisse waren unter ART dokumentiert.

Zwei der 19 Reinfektionsereignisse (11%) wurden im Stadium der Primärsyphilis, 5 (26%) im Stadium der Sekundärsyphilis, 9 (47%) im Stadium der Frühlatenz und 3 (16%) im Stadium der Spätlatenz diagnostiziert. In keinem der Fälle lag ein Hinweis auf eine OS oder NS vor.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung der ophthalmologischen Beteiligung einer Syphilis-Kohorte. Die Inzidenz der OS war in der untersuchten Kohorte im Vergleich zu früheren Studien, in denen über eine Inzidenz zwischen 0,17% und 3,9% berichtet wird (Mathew et al., 2014; Oliver et al., 2016; Oliver et al., 2017; Vadboncoeur et al., 2020), überdurchschnittlich hoch. Ein Grund für die hohe Erkennungsrate der OS ist vermutlich, dass die infektiologische Ambulanz des Studienzentrums auf die Diagnostik und Therapie von STI spezialisiert ist und eine interdisziplinäre Versorgung der Patienten gewährleistet. Zudem wurden Patienten mit Sehstörungen und Uveitis von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar direkt an das Studienzentrum überwiesen. Auch wenn es ebenso denkbar ist, dass die OS in geringem Umfang überrepräsentiert war, da die unkomplizierte Syphilis möglicherweise primär durch niedergelassene Ärzte diagnostiziert und therapiert wird, beziehungsweise Überweisungen an das Studienzentrum im Kontext der OS erfolgten, scheint die OS im Allgemeinen unterdiagnostiziert zu sein. Eine weitere relevante Ursache dafür könnte sein, dass die OS meist mit Sehstörungen aufgrund einer Uveitis (Lee et al., 2015; Moradi et al., 2015) symptomatisch wird und die Patienten keine weiteren Symptome einer Syphilis zeigen (Oliver et al., 2017; Yang et al., 2012). Dies konnte auch in der durchgeführten Studie gezeigt werden. Zudem waren in der retrospektiven Datenerhebung im Vergleich zu der prospektiven Neuauswertung einige Augen unterdiagnostiziert, was zeigt, dass die Diagnose Uveitis nicht immer eindeutig zu stellen und untersucherabhängig ist. In der prospektiven Neuauswertung aller ophthalmologischen Untersuchungsbefunde durch dieselbe Fachärztin liegt deshalb eine der Stärken der Studie, weil somit eine Untersucherunabhängigkeit gegeben war, die im klinischen Alltag nur selten erreichbar ist.

Ein Drittel aller mit Syphilis Infizierten weist eine Koinfektion mit HIV auf (Jansen, 2020), welche ebenfalls für eine Uveitis ursächlich sein kann (Lynn & Lightman, 2004). Auch hierdurch kann die Diagnose der OS erschwert werden, da die OS nur mittels der weniger geläufigen Methode des Direktnachweises zweifelsfrei bestätigt werden kann (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Auch kann eine HIV-Infektion mit einer falsch-positiven Syphilis-Serologie, sowie einem persistierenden oder fluktuierenden Titer nach erfolgreicher Therapie der Syphilis assoziiert sein (Ghanem et al., 2007; Paul et al., 2021). Dies zu berücksichtigen ist wichtig, da ein persistierender Titer in diesen Fällen nicht zwangsläufig Therapieversagen bedeutet (Lynn & Lightman, 2004). Auch in dieser Studie waren die drei einzigen Patienten ohne serologisch gesicherten Therapieerfolg PLWH, was

diese Ergebnisse unterstützt. Neben falsch-positiven sind auch falsch-negative Titer möglich (Janier et al., 2020; Jurado et al., 1993; Motlagh & Javid, 2019), wobei sich in dieser Studie kein Hinweis darauf zeigte.

Bei klinischem Verdacht auf eine OS wird auch die Durchführung einer LP zum Ausschluss einer (latenten) NS empfohlen (Klein et al., 2020), jedoch ist ihr Nutzen umstritten (Doris et al., 2006; Reekie & Reddy, 2018). Auch wenn die Diagnose NS aufgrund des fehlenden Liquor-VDRL nicht gesichert werden konnte, verstärken die Ergebnisse dieser Studie diese Zweifel. Der Nutzen einer LP liegt vielmehr in der Beurteilung des Therapieerfolgs, wozu Verlaufspunktionen im Falle einer liquordiagnostisch nachgewiesenen ZNS-Beteiligung beitragen können, insbesondere bei Koinfektion mit HIV ohne ART (Janier et al., 2020; Marra et al., 2008). Die klinische Alltagsrelevanz von Verlaufspunktionen ist jedoch eher gering, da die Beurteilung des Therapieerfolgs in der Regel mittels Serologie erfolgt, da diese einfach durchführbar ist und aufgrund der geringen Invasivität eine höhere Akzeptanz durch die Patienten aufweist. Ein RPR-Titer von  $>1:32$  kann zudem bereits hinweisend auf eine NS sein (Kesserwani, 2020; Marra et al., 2004), wobei sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied im Titer bei Patienten mit und ohne NS zeigte. Patienten mit OS kann also die Durchführung einer LP nach sorgfältiger Aufklärung angeboten werden, jedoch sollte darauf hingewiesen werden, dass das Ergebnis auf die therapeutische Entscheidung keinen unmittelbaren Einfluss nimmt. Im Rahmen weiterer Studien zur OS wären die Ergebnisse der Lumbalpunktion jedoch von wissenschaftlichem Interesse.

In dieser Studie war die HIV-Inzidenz in der Gesamtkohorte überdurchschnittlich hoch, allerdings waren in der OS-Kohorte signifikant weniger PLWH als in der Nicht-OS-Kohorte und es waren weder eine HIV-Infektion noch Immunsuppression relevante Risikofaktoren für die Entstehung einer OS. Eine Studie von Cope et al. mit 7123 eingeschlossenen Syphilis-Patienten hat gezeigt, dass PLWH ein höheres Risiko aufweisen eine OS zu entwickeln, verglichen mit HIV-negativen Personen, insbesondere bei Vorliegen einer Immunschwäche (Viruslast  $> 200$  Kopien/ml und/oder CD4-Zellzahl  $\leq 200$  Zellen/ml) (Cope et al., 2019).

In einer Fall-Kontroll-Studie von Hamze et al. mit 6726 eingeschlossenen Syphilis-Patienten, darunter 66 (0,98%) mit OS, war die Prävalenz einer HIV-Koinfektion unter den Fällen mit OS signifikant höher als in den Kontrollen. Die Fälle mit OS und HIV-Koinfektion hatten im Median eine signifikant niedrigere CD4-Zellzahl und häufiger eine nicht supprimierte Viruslast ( $> 50$  Kopien/ml) als die Kontrollen. (Hamze et al., 2020)

Die insgesamt überdurchschnittlich hohe HIV-Inzidenz in dieser Kohorte ist vermutlich durch den Schwerpunkt der infektiologischen Ambulanz des Studienzentrums, welcher auf der Diagnostik und Behandlung der HIV-Infektion liegt, zu erklären. Im Rahmen der HIV-

Behandlung werden alle Patienten regelmäßig auf andere STI, wie zum Beispiel Syphilis, untersucht. Dies führt zur frühzeitigen Diagnose und Verhinderung von Komplikationen, wie der OS, was den im Vergleich zu anderen Studien geringen Anteil von Patienten mit OS und HIV-Koinfektion erklärt.

Das Gleiche gilt für die Kohorte der Reinfizierten. Die Mehrheit waren männliche PLWH und auch hier wurden keine Fälle von OS verzeichnet, was auf regelmäßige Screening-Untersuchungen im Rahmen der HIV-Therapie und die frühzeitige Diagnose und Therapie der meist asymptomatischen Syphilis zurückzuführen ist.

Die Studienlage zur gemeinsamen Inzidenz von OS und NS ist ungenügend. In einer belgischen Studie hatten 8 von 14 Patienten (57%) mit OS eine nach CDC-Kriterien gesicherte NS und bei 2 weiteren Patienten konnte eine NS nicht ausgeschlossen werden (Bazewicz et al., 2019).

In einer südafrikanischen Studie konnte bei 9 von 37 lumbalpunktierten OS-Patienten (24%) eine NS nach CDC-Kriterien bestätigt werden. Bei 24 von 37 Patienten (65%) war eine NS wahrscheinlich. (Lapere et al., 2019)

In der vorliegenden Studie wurde bei 17 von 20 (85%) der OS-Patienten mit durchgeführter LP eine NS diagnostiziert, womit der Anteil höher als in den zitierten Studien liegt.

Einen möglichen Einflussfaktor auf die Diagnose einer NS stellt eine Koinfektion mit HIV dar (Lynn & Lightman, 2004). Die Applikation eines höheren Zellzahl-Grenzwertes im Liquor bei PLWH hatte jedoch keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Diagnose der NS. Es ist also davon auszugehen, dass die Veränderungen im Liquor einer OS-assoziierten ZNS-Beteiligung entsprachen und nicht relevant von einer HIV-Koinfektion beeinflusst waren.

Eine Einschränkung ist, dass die Diagnose NS nach CDC-Kriterien nicht sicher verifiziert werden konnte, jedoch wird mit diesen Ergebnissen dennoch bestätigt, dass die OS häufig Ausdruck einer ZNS-Beteiligung ist.

Bis heute existieren keine RCT zum therapeutischen Erfolg der OS. Eine retrospektive Studie aus Frankreich, welche den therapeutischen Erfolg von Ceftriaxon bei 42 Patienten mit dessen von Penicillin G bei 166 Patienten vergleicht, lässt jedoch vermuten, dass Ceftriaxon in der Therapie der NS ähnlich effektiv wie Penicillin G ist (Bettuzzi et al., 2021). Auch Studien, welche den Therapieerfolg von Penicillin mit Ceftriaxon bei PLWH mit Syphilis vergleichen, äußern die Vermutung, dass Ceftriaxon eine wirksame Alternative darstellen kann. In der Studie von Marra et al. wurden 36 PLWH mit NS, welche entweder mit Ceftriaxon oder mit Penicillin G behandelt wurden, eingeschlossen. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Normalisierung der Liquor-Parameter, jedoch hatten signifikant mehr Patienten aus der Gruppe derer, die mit Ceftriaxon behandelt wurden, einen RPR-

Abfall. Eingeschränkt wurde die Vergleichbarkeit durch große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sowie durch methodische Ungenauigkeiten. (Buitrago-Garcia et al., 2019; Marra et al., 2000)

Die retrospektive Studie von Spornraft-Ragaller et al. beinhaltete 24 PLWH mit aktiver Syphilis. Zwölf Patienten wurden mit Penicillin behandelt und 12 Patienten erhielten Ceftriaxon. Nach einem medianen Follow-up von 18,3 Monaten hatten alle Patienten in der Penicillin-Gruppe und 11 von 12 Patienten in der Ceftriaxon-Gruppe einen mindestens 4-fachen Abfall der Serum-VDRL-Titers, was auf eine gute Wirksamkeit der Therapie mit Ceftriaxon hindeutet. (Spornraft-Ragaller et al., 2011)

In dieser Studie wurde etwa ein Drittel der OS-Patienten mit Penicillin G und ein Drittel mit Ceftriaxon therapiert. Die restlichen Therapieregimes bestanden aus BPG, sowie einer Kombination aus Penicillin G und Ceftriaxon. In allen Fällen konnte ein Therapieerfolg erzielt werden. Eine Einschränkung ist, dass die Verlaufsuntersuchungen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unvollständig waren und einige wenige Patienten nicht leitliniengemäß therapiert wurden. Zwei Patienten verließen die Klinik sogar vor Einleitung einer Therapie. Der hohe Anteil an NS in der OS-Kohorte unterstützt die generelle Strategie, die OS analog den Therapieempfehlungen der NS zu therapieren. Um eine zuverlässige Aussage bezüglich des Nutzens von Ceftriaxon in der Therapie der OS treffen zu können, reichen die vorliegenden Daten nicht aus, allerdings weisen sie darauf hin, dass mit Ceftriaxon ebenfalls gute Ergebnisse erzielt werden können. Zusammenfassend bleibt deshalb Penicillin G weiterhin das Mittel der Wahl in der Therapie der OS. Da mangelnde Compliance ein in dieser Studie häufig beobachtetes Problem war, könnte die Gabe von Ceftriaxon insbesondere bei diesen Patienten eine gute Option sein, da nicht zwingend ein stationärer Aufenthalt, bzw. mehrfach tägliche intravenöse Gaben, notwendig sind und dadurch die Compliance erhöht werden kann.

## 5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden die Daten von 90 Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2018 an einer behandlungsbedürftigen Syphilis erkrankt waren, beschrieben. Das Ziel der deskriptiven Studie war es zu untersuchen, wie häufig die OS an einer deutschen Universitätsklinik auftritt und wie sie sich klinisch präsentiert. Dazu wurde insbesondere auch analysiert, wie häufig die OS mit einer NS assoziiert ist und welchen Einfluss eine Koinfektion mit HIV auf das Auftreten der OS und NS hat. Zuletzt wurde das therapeutische Outcome der Patienten mit OS beurteilt und bewertet, welchen Stellenwert Ceftriaxon in der Therapie der OS hat.

Mit einer Inzidenz von 26% war die OS eine häufige Verlaufsform der Syphilis und damit häufiger als vorhergehende Studien erwarten ließen (Mathew et al., 2014; Vadboncoeur et al., 2020). Alle der OS-Patienten litten unter Sehstörungen und Uveitis war die häufigste Ursache. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium der Spätlatenz und wiesen keine weiteren, auf Syphilis hinweisenden, Allgemeinsymptome auf. Da sich die meisten Patienten primär augenärztlich vorstellten, ist die OS eine wichtige Ursache der entzündlich bedingten Sehstörung.

In dieser Studie war der Anteil der PLWH mit OS geringer als erwartet und es konnten keine HIV-assoziierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer OS gefunden werden. Dies liegt möglicherweise an einem insgesamt überdurchschnittlich hohen Anteil an PLWH in der Gesamtkohorte. Auch das Risiko für PLWH eine NS zu entwickeln war nicht erhöht.

OS und NS sind häufig miteinander assoziierte Krankheitsbilder (Lapere et al., 2019), was in dieser Studie bestätigt werden konnte. Bei 85% der OS-Patienten mit erfolgter LP konnte eine NS nachgewiesen werden. Aufgrund dieses Zusammenhangs von OS und NS lautet die allgemeine Empfehlung, die OS analog der Therapieempfehlung der NS zu therapieren (Schöfer et al., 2020). Als Mittel der Wahl gilt Penicillin G. Ceftriaxon stellt aufgrund der Möglichkeit der ambulanten Verabreichung eine Alternative dar, allerdings fehlen RCT, um diese Annahme zu sichern. In dieser Studie wurde ein Großteil der Patienten mit Penicillin G und/oder Ceftriaxon behandelt und es konnten mit sämtlichen Therapieregimen gute Ergebnisse erzielt werden. Eine Einschränkung ist der retrospektive Studienaufbau mit geringen Follow-up-Raten und lückenhaften Daten, weswegen die Durchführung einer prospektiven Studie empfohlen wird. Ein Anamnese- und Untersuchungsbogen, wie er dazu beispielhaft genutzt werden könnte, befindet sich im Anhang.

## Literaturverzeichnis

- Amaratunge, B. C., Camuglia, J. E., & Hall, A. J. (2010). Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Exp Ophthalmol*, *38*(1), 68-74. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02203.x
- Arora, P. N., & Sastry, C. V. (1992). HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis*, *13*(2), 71-73.
- Bazewicz, M., Lhoir, S., Makhoul, D., et al. (2019). Neurosyphilis cerebrospinal fluid findings in patients with ocular syphilis. *Ocul Immunol Inflamm*, 1-7. doi:10.1080/09273948.2019.1672193
- Bettuzzi, T., Jourdes, A., Robineau, O., et al. (2021). Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. doi:10.1016/s1473-3099(20)30857-4
- Borges, C. R., Almeida, S. M., Sue, K., et al. (2018). Neurosyphilis and ocular syphilis clinical and cerebrospinal fluid characteristics: a case series. *Arq Neuropsiquiatr*, *76*(6), 373-380. doi:10.1590/0004-282X20180054
- Buitrago-Garcia, D., Martí-Carvajal, A. J., Jimenez, A., et al. (2019). Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev*, *5*(5), Cd011399. doi:10.1002/14651858.CD011399.pub2
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Syphilis - 2015 STD Treatment Guidelines. Retrieved from <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm> on 2019 Dec 31.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016). Clinical Advisory: Ocular Syphilis in the United States. Retrieved from <https://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm> on 2019 Dec 22.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2018). Syphilis 2018 Case Definition. Retrieved from <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/> on 2019 Aug 11.
- Cope, A. B., Mobley, V. L., Oliver, S. E., et al. (2019). Ocular Syphilis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection Among Syphilis Patients in North Carolina, 2014–2016. *Sex Transm Dis*, *46*(2), 80-85. doi:10.1097/olq.0000000000000910
- de Voux, A., Kidd, S., & Torrone, E. A. (2018). Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases-United States, 2009 to 2015. *Sex Transm Dis*, *45*(1), 39-41. doi:10.1097/olq.0000000000000687



- Doris, J. P., Saha, K., Jones, N. P., et al. (2006). Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye*, 20(6), 703-705. doi:10.1038/sj.eye.6701954
- Fleming, D. T., & Wasserheit, J. N. (1999). From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*, 75(1), 3-17. doi:10.1136/sti.75.1.3
- Gayet-Ageron, A., Lautenschlager, S., Ninet, B., et al. (2013). Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 89(3), 251-256. doi:10.1136/sextrans-2012-050622
- Ghanem, K. G., Erbelding, E. J., Wiener, Z. S., et al. (2007). Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect*, 83(2), 97-101. doi:10.1136/sti.2006.021402
- Ghanimi Zamli, A. K., Irma Ngah, N. S., Chew-Ean, T., et al. (2019). Clinical Profile and Visual Outcomes of Ocular Syphilis: A Five-year Review in Hospital Universiti Sains, Malaysia. *Cureus*, 11(2), e4015. doi:10.7759/cureus.4015
- Hamze, H., Ryan, V., Cumming, E., et al. (2020). Human Immunodeficiency Virus Seropositivity and Early Syphilis Stage Associated With Ocular Syphilis Diagnosis: A Case-control Study in British Columbia, Canada, 2010-2018. *Clin Infect Dis*, 71(2), 259-266. doi:10.1093/cid/ciz794
- Hoffmann, C., & Rockstroh, J. (2020). *HIV-Buch*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. S. 405.
- Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., et al. (2020). 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi:<https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
- Jansen, K. (2018). Syphilis in Deutschland im Jahr 2017. Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben, setzt sich weiter fort. *Epid Bull* 2018(46), 493-504. doi:10.17886/EpiBull-2018-055
- Jansen, K. (2020). Syphilis in Deutschland im Jahr 2019 - Neuer Höchststand von Infektionen. *Epid Bull* 2020, 49, 3-13. doi:10.25646/7673
- Jurado, R. L., Campbell, J., & Martin, P. D. (1993). Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med*, 153(21), 2496-2498. doi:10.1001/archinte.1993.00410210124014
- Katz, D. A., Berger, J. R., & Duncan, R. C. (1993). Neurosyphilis. A comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol*, 50(3), 243-249. doi:10.1001/archneur.1993.00540030009006
- Kesserwani, H. (2020). Decomplexifying Serum and Cerebrospinal Fluid (CSF) Serologic Testing of Neurosyphilis: A Case Report of Ocular Syphilis and Highlights of the Principles of Serologic Testing. *Cureus*, 12(11), e11533. doi:10.7759/cureus.11533

- Klein, M., Weber, J., Angstwurm, K., et al. (2020). Neurosyphilis, S1 Leitlinie. Retrieved from [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) on 2020 Oct 10.
- Lapere, S., Mustak, H., & Steffen, J. (2019). Clinical Manifestations and Cerebrospinal Fluid Status in Ocular Syphilis. *Ocul Immunol Inflamm*, 27(1), 126-130. doi:10.1080/09273948.2018.1521436
- Lee, S. Y., Cheng, V., Rodger, D., et al. (2015). Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis: a new face in the era of HIV co-infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 5(1), 56. doi:10.1186/s12348-015-0056-x
- Liang, Z., Chen, Y. P., Yang, C. S., et al. (2016). Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. *Int J Antimicrob Agents*, 47(1), 6-11. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.10.020
- Lynn, W. A., & Lightman, S. (2004). Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*, 4(7), 456-466. doi:10.1016/s1473-3099(04)01061-8
- Marra, C. M., Boutin, P., McArthur, J. C., et al. (2000). A Pilot Study Evaluating Ceftriaxone and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *Clin Infect Dis*, 30(3), 540-544. doi:10.1086/313725
- Marra, C. M., Maxwell, C. L., Smith, S. L., et al. (2004). Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis*, 189(3), 369-376. doi:10.1086/381227
- Marra, C. M., Maxwell, C. L., Tantalo, L. C., et al. (2008). Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis*, 47(7), 893-899. doi:10.1086/591534
- Marra, C. M., Tantalo, L. C., Sahi, S. K., et al. (2010). CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*, 37(5), 283-287. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181d877a1
- Marx, G. E., Dhanireddy, S., Marrazzo, J. M., et al. (2016). Variations in Clinical Presentation of Ocular Syphilis: Case Series Reported From a Growing Epidemic in the United States. *Sex Transm Dis*, 43(8), 519-523. doi:10.1097/olq.0000000000000477
- Mathew, R. G., Goh, B. T., & Westcott, M. C. (2014). British Ocular Syphilis Study (BOSS): 2-Year National Surveillance Study of Intraocular Inflammation Secondary to Ocular Syphilis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(8), 5394-5400. doi:10.1167/iovs.14-14559
- Moradi, A., Salek, S., Daniel, E., et al. (2015). Clinical Features and Incidence Rates of Ocular Complications in Patients With Ocular Syphilis. *Am J Ophthalmol*, 159(2), 334-343.e331. doi:10.1016/j.ajo.2014.10.030

- Motlagh, M. N., & Javid, C. G. (2019). Presentation of Ocular Syphilis in a HIV-Positive Patient with False-Negative Serologic Screening. *Case Rep Infect Dis*, 2019, 8191724. doi:10.1155/2019/8191724
- Oliver, S. E., Aubin, M., Atwell, L., et al. (2016). Ocular Syphilis - Eight Jurisdictions, United States, 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly rep*, 1185-1188. doi:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6543a2>
- Oliver, S. E., Cope, A. B., Rinsky, J. L., et al. (2017). Increases in Ocular Syphilis-North Carolina, 2014-2015. *Clin Infect Dis*, 65(10), 1676-1682. doi:10.1093/cid/cix604
- Paul, G., Wesselmann, J., Adzic, D., et al. (2021). Predictors of serofast state after treatment for early syphilis in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 22(3), 165-171. doi:<https://doi.org/10.1111/hiv.12985>
- Pratas, A. C., Goldschmidt, P., Lebeaux, D., et al. (2018). Increase in Ocular Syphilis Cases at Ophthalmologic Reference Center, France, 2012-2015. *Emerg Infect Dis*, 24(2), 193-200. doi:10.3201/eid2402.171167
- Reekie, I., & Reddy, Y. (2018). Use of Lumbar Punctures in the Management of Ocular Syphilis. *Semin Ophthalmol*, 33(2), 271-274. doi:10.1080/08820538.2016.1228986
- Ropper, A. H. (2019). Neurosyphilis. *N Engl J Med*, 381(14), 1358-1363. doi:10.1056/NEJMra1906228
- Schöfer, H., Brockmeyer, N., Enders, M., et al. (2020). Diagnostik und Therapie der Syphilis, S2k Leitlinie. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-002.html> on 2020 Oct 31.
- Shields, M., Guy, R. J., Jeoffreys, N. J., et al. (2012). A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis*, 12, 353. doi:10.1186/1471-2334-12-353
- Spornraft-Ragaller, P., Abraham, S., Lueck, C., et al. (2011). Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*, 16(2), 47. doi:10.1186/2047-783X-16-2-47
- Unemo, M., Ballard, R., Ison, C., et al. (2013). *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo et al.* Geneva: World Health Organization. S. 107-129.
- Vadboncoeur, J., Labbé, A. C., Fortin, C., et al. (2020). Ocular syphilis: case series (2000-2015) from 2 tertiary care centres in Montreal, Canada. *Can J Ophthalmol*, 55(1), 30-37. doi:10.1016/j.jcjo.2019.05.009
- Wagner, L. F., Lanzl, I., Rothe, K., et al. (2020). Clinical and ophthalmologic characteristics of ocular syphilis in a retrospective tertiary hospital cohort. *Sex Transm Dis*. doi:10.1097/olq.0000000000001329

- Yang, P., Zhang, N., Li, F., et al. (2012). Ocular manifestations of syphilitic uveitis in Chinese patients. *RETINA*, 32(9), 1906-1914. doi:10.1097/IAE.0b013e3182509796
- Zhu, J., Jiang, Y., Shi, Y., et al. (2017). Clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in HIV-negative patients in China: A retrospective case study. *Medicine*, 96(43), e8376-e8376. doi:10.1097/MD.00000000000008376

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Syphilis-Fälle nach Infektionsweg.....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildung 2: Klinisches Stadium einer Syphilis-Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose nach Transmissionsweg und Geschlecht.....</b>	<b>8</b>
<b>Abbildung 3: Klinik und Verlauf der Syphilis.....</b>	<b>10</b>
<b>Abbildung 4: Deskription der Studienpopulation.....</b>	<b>24</b>
<b>Abbildung 5: Zustand nach Uveitis anterior mit Kleeblattpupille .....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 6: Akute Uveitis anterior mit Iridozyklitis .....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 7: Optische Kohärenztomographie mit Pigmentepitheliitis bei Uveitis posterior .....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 8: Funduskopie mit Papillitis .....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 9: Fluoreszenzangiographie mit Papillitis, Vaskulitis und polypoidalen Gefäßauftreibungen .....</b>	<b>30</b>
<b>Abbildung 10: Therapieregimes der Patienten mit und ohne OS.....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 11: Serologisches Therapieergebnis der Gesamtkohorte .....</b>	<b>39</b>
<b>Abbildung 12: Serologisches Therapieergebnis der OS-Kohorte.....</b>	<b>41</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabelle 2: Ophthalmologische OS-Befunde der retrospektiven Datenerhebung und der prospektiven Zweitbewertung.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 3: Demographische und ophthalmologische Befunde der OS-Kohorte .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Liquordiagnostik der Studienpopulation ...</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 5: Therapieregimes der Studienpopulation .....</b>	<b>36</b>

## Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Christoph D. Spinner für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung zu jeder Zeit. Die Zusammenarbeit hat mich vom ersten Tag an motiviert und sein fachliches Wissen, seine konstruktive Kritik und sein schneller Rat waren für den Erfolg dieser Arbeit und der ihr vorausgehenden Publikation unverzichtbar.

Ich möchte Herrn Professor Dr. Roland M. Schmid, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Klinikum rechts der Isar in München, herzlich für die Möglichkeit danken, dass ich meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen durfte.

Vielen Dank an das Team des IZAR, welches mir bei Fragen immer helfend zur Seite stand und mich bei der Organisation der Datenerhebung sehr unterstützt hat.

Ich danke Sabine Wagner, Thomas Kistner und Marleen Wolters für das Korrekturlesen der Dissertation.

## Veröffentlichung

Wagner LF, Lanzl I, Rothe K, Schneider J, Zink A, Zapp D, Schwerdtfeger C, Lee M, Weidlich S, Neuenhahn M, Loos D, Spinner CD. Clinical and Ophthalmological Characteristics of Ocular Syphilis in a Retrospective Tertiary Hospital Cohort. *Sex Transm Dis.* 2021 Jun 1;48(6):436-442. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001329. PMID: 33156290.



## Anhang

- Anamnese- und Untersuchungsbogen Syphilis

## Anamnese- und Untersuchungsbogen Syphilis

Datum:

Untersucher:

Patientenetikett

Erstvorstellung in:

- Infektiologie/Innere Medizin
- Dermatologie
- Neurologie
- Ophthalmologie
- andere

Syphilis-Stadium<sup>1</sup>:

Frühere Syphilis-Infektion bekannt?

- ja
- nein

Sexuelle Risikogruppe:

- heterosexuell
- MSM
- andere

HIV-Test:

- positiv
- negativ

HIV CDC-Stadium:

CD4-Zellzahl:

HIV-RNA:

Antiretrovirale Therapie:

- ja, seit:
- nein

Klinische Symptomatik:

Klinisch Hinweise auf Neurosyphilis (NS):

- ja
- nein

Falls ja, welche?

Fall ja, Diagnose nach CDC:

- NS, wahrscheinlich<sup>2</sup>
- NS, gesichert<sup>3</sup>
- keine NS
- keine LP durchgeführt

Klinisch Hinweise auf Okuläre Syphilis:

- ja
- nein

Falls ja, welche?

Falls ja, ophthalmologischer Befund:

Linkes Auge:

Rechtes Auge:

Therapie:

<sup>1</sup>Primärsyphilis, Sekundärsyphilis, Latente Syphilis (Früh/Spät), Tertiärsyphilis.

<sup>2</sup>NS wahrscheinlich: Syphilis serologisch gesichert **und** mit NS vereinbare Symptome **und** im Liquor >5 Zellen/ $\mu$ l **und/oder** Eiweiß im Liquor >50mg/dl.

<sup>3</sup>NS gesichert: Serologisch gesicherte Syphilis **und** mit NS vereinbare Symptome **und** reaktiver VDRL im Liquor. (CDC. (2018). Syphilis 2018 Case Definition. Retrieved from <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/> on 2019 Aug 11).

### **Verlaufsuntersuchungen**

Sollten vor Therapiebeginn sowie nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten stattfinden, bis der RPR-Titer mindestens vierfach (um 2 Verdünnungsstufen) gesunken und/oder eine IgM-Negativierung eingetreten ist, sowie klinische Symptombefreiheit oder ein stabiler Residualbefund besteht.

---

<b>Datum</b>	<b>RPR-Titer</b>	<b>IgM Immuno- blot (+/-)</b>	<b>Visus links/rechts</b>	<b>Kommentare (z.B. Re- Therapie, Re- Infektion)</b>
<b>Baseline</b>				
<b>Kontrolle 1</b>				
<b>Kontrolle 2</b>				
<b>Kontrolle 3</b>				
<b>Kontrolle 4</b>				
<b>Kontrolle 5</b>				

---