

Koinfektionen und gegenseitige Beeinflussung

Sexuell übertragbare Krankheiten und HIV

M. Hartmann

Universitäts-Hautklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. A. Enk)

klinikarzt 2005; 34 (11): 332–335

HIV-Infektionen und sexuell übertragene Erkrankungen treten häufig gemeinsam auf oder erhöhen gegenseitig das Risiko der Infektion. Dies betrifft vor allem sexuell übertragbare Krankheiten, die mit Ulzerationen verlaufen wie Syphilis, Herpes genitoanal, Ulcus molle, Granuloma inguinale und Lymphogranuloma venereum. Eine gleichzeitig bestehende unbehandelte HIV-Infektion beeinflusst besonders den Verlauf der Syphilis.

Ausschlaggebend für die sexuelle Übertragung der HIV-Infektion, die mit 85% weltweit am wichtigsten ist, sind die Höhe der HIV-RNA in den Sexualsekreten und die Empfindlichkeit der Wirtszelle (1). Jede weitere Infektion, die mit einer Entzündung oder Ulzeration verläuft, kann deshalb durch die veränderten Bedingungen in der Wirtszelle die Übertragung der HIV-Infektion erhöhen.

Sexuell übertragbare Krankheiten („sexual transmitted diseases“; STDs) treten bei HIV-Infizierten signifikant häufiger auf als bei HIV-negativen Patienten (9). Dies trifft in besonderem Maße für Afrika zu, da beide Erkrankungen dort wesentlich zahlreicher vorkommen und sich gegenseitig bedingen. Vor allem solche Erkrankungen, die mit Ulzerationen verlaufen (Syphilis, Ulcus molle und Herpes genitoanal) tragen – unter anderem durch die fehlende Hautbarriere – zur (meist heterosexuellen) Übertragung von HIV bei. Auf der anderen Seite beeinflusst auch die HIV-Infektion

durch das Fortschreiten der Immundefizienz den Verlauf sexuell übertragbarer Krankheiten, insbesondere der Syphilis. Die steigenden Syphiliszahlen in Deutschland speziell auch bei HIV-infizierten Patienten sprechen für eine weitere Verbreitung beider Infektionen auch hier zu Lande.

Inzwischen sind in bestimmten Regionen der Dritten Welt die Patientenzahlen für einzelne sexuell übertragbare Krankheiten rückläufig. So sank in Indien die Zahl der Erkrankungen an Ulcus molle, Granuloma inguinale und Gonorrhö, während die Verbreitung von Ulzerationen des Herpes simplex Virus (HSV) anstieg (5). Dies entspricht der Entwicklung, die in den Industrieländern vor einigen Jahrzehnten stattfand.

■ Syphilis (Lues)

In einer retrospektiven deutschen Untersuchung bei HIV-positiven Patienten vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) fiel an besonderen kli-

nischen Manifestationen eine Syphilis maligna mit 7,25% und eine Neurosyphilis mit 19,7% auf. Die bis zum Auftreten der HIV-Infektion selten gesehene Syphilis maligna wurde bisher bei einer HIV-Infektion unter dem Bild eines pustulo-nekrotischen Syphilids, einer Rupia syphilitica (austernschalenartige Krustenbildung) oder eines Ecthyma syphiliticum beschrieben (6).

Deutlich erhöht scheinen die bei einer HIV-Infektion in der „Oslo-Studie“ beobachteten Neurosyphilisprävalenzen zu sein. Von 58 HIV-infizierten Patienten mit einer latenten Syphilis (Lues latens seropositiva) ohne bisherige Therapie zeigten fünf Patienten (9%) einen reaktiven VDRL-Test („venereal disease research test“) im Liquor. Fünf von 40 Patienten mit einem auffälligen Liquorbefund hatten einen erhöhten TPPA-Index (Treponema-pallidum-Partikelagglutination).

Die neuroradiologische Untersuchung bei Neurosyphilis und HIV-Infektion ist in 31% aller Fälle unauffällig. Neben asymptomatischer Neurosyphilis, syphilitischer Meningitis, Hirnnervenausfällen oder Polyradikulitiden wurden an neurologischen Besonderheiten zerebrale Gummen beobachtet. Auch der Nervus opticus und das Innenohr können beteiligt sein.

Bilder: M. Hartmann, Heidelberg

Bei einer HIV-Infektion kann auch eine adäquate Therapie die Entwicklung einer Frühsyphilis zu einer Neurosyphilis nicht immer verhindern. Im Einzelfall reicht selbst eine hoch dosierte intravenöse Penicillingabe nicht aus, um eine Neurosyphilis zu therapieren. Vor allem im Latenzstadium der HIV-Infektion sind sehr hohe Titer in den quantitativen Tests bekannt. Diese können im Suchtest sogar ein negatives Testergebnis bewirken (Prozonenphänomen).

Diagnose- und Therapieempfehlungen

Bei einer HIV-assoziierten Frühsyphilis mit gleichzeitigem Immundefekt genügt die Benzathin-Penicillinbehandlung nicht immer. Da trotz adäquater Syphilistherapie Neurosyphilisfälle beobachtet wurden, gaben die „Centers of Disease Control“ (CDC) 2002 einige Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der Syphilis bei HIV-infizierten Patienten heraus (7): Demnach sollte bei klinischem Verdacht auf Syphilis und negativer Serodiagnostik ein direkter Antigen-Nachweis angestrebt werden – beispielsweise durch die Dunkelfeldmikroskopie oder die Polymerasekettenreaktion (PCR). Nicht spezifische Tests müssen bis zu einer gewissen Stufe (z.B. > 1:512) verdünnt werden (Prozonenphänomen).

Differenzialdiagnostisch muss bei neurologischen Erkrankungen immer eine Neurosyphilis in Erwägung gezogen werden. Nach der Therapie ist die Lues-Serologie regelmäßig, anfangs monatlich, zu kontrollieren. Bei allen Patienten, bei denen eine Lues latens seropositiva seit mehr als einem Jahr oder mit unbekannter Dauer besteht, ist eine Liquoruntersuchung angezeigt. Falls diese Untersuchung nicht möglich ist, sollte eine Therapie wie bei einer Neurosyphilis durchgeführt werden.

Seit Einführung der Proteaseinhibitoren (PI) in die antiretrovirale Therapie bei Patienten mit beginnendem Immundefekt sind diese außergewöhnlichen Verläufe seltener geworden. Sowohl die klinische Manifestation als auch das Therapieansprechen der Syphilis bei antiretroviral behandelten HIV-Patien-

ten unterscheiden sich nur noch wenig von den HIV-negativen Patienten.

■ Gonorrhö

Es gibt unterschiedliche Ansichten darüber, ob die Gonorrhö ein Risikofaktor für eine HIV-Infektion ist oder nur auf einen ungeschützten Geschlechtsverkehr hinweist. Zumindest muss die rektale Gonorrhö als unabhängiger Risikofaktor für eine HIV-Infektion aufgefasst werden. Von einer simultanen Übertragung einer Gonorrhö und HIV durch Fellatio wurde berichtet.

In der Regel beeinflusst eine HIV-Infektion den Verlauf der Gonorrhö nicht. Diskutiert wird jedoch ein Zusammenhang zwischen einer entzündlichen Beckenerkrankung („pelvic inflammatory disease“; PID) und einer unbehandelten HIV-Infektion. Die Therapie der Gonorrhö unterscheidet sich bei einer HIV-Infektion nicht von der HIV-negativer Patienten. Zu beachten ist allerdings, dass es in den letzten Jahren in Südostasien und Russland gehäuft zu Resistenzen gegen Gyrasehemmer kam.

■ Donovanosis (Granuloma inguinale)

In einer Untersuchung von Patienten in Südafrika war die Häufigkeit einer Donovanosis bei positivem HIV-Antikörpernachweis signifikant höher als bei negativem HIV-Befund. In der Lymphozytensubpo-

pulationsuntersuchung von 22 Patienten mit Donovanosis waren die ulzero-granulomatösen Verlaufsformen mit einem höheren T4/T8-Quotienten assoziiert als die hypertrophen Varianten. Progrediente ulzerierende therapieresistente Donovanosisverläufe sind bekannt.

Auch in diesem Fall entspricht die Therapie der bei HIV-negativen Patienten, wobei gelegentlich eine verlängerte Behandlungsdauer notwendig ist. Da das Granuloma inguinale nur in einigen umgrenzten Gebieten endemisch auftritt, dort aber durch eine hohe Assoziation mit der HIV-Übertragung gekennzeichnet ist, könnte durch verstärkte Bemühungen in diesen Gebieten einer der Faktoren für die HIV-Übertragung beseitigt werden.

■ Ulcus molle (Chancroid)

In Afrika und anderen Entwicklungsländern können viele der genitalen Ulzerationen dem Ulcus molle zugeordnet werden (siehe „genital ulcer disease“; GUD). So berichteten in einer Untersuchung mit 340 Männern aus einer Klinik in Nairobi 63% der HIV-positiven Männer von einem abgeheilten Ulkus, bei den HIV-Negativen waren dies nur 19%. Den Ulzerationen lag am häufigsten ein Ulcus molle zugrunde. Aus solchen Läsionen konnten mithilfe einer Kultur und eines PCR-Nachweises HIV-Viren nachgewiesen werden. Bei HIV-Infektionen sind ungewöhnlich

Abb. 1 Lues I (Primärstadium der Syphilis: Ulcus durum)



© M. Hartmann, Heidelberg

Abb. 2 HSV-Infektion (Herpes genitalis)



therapieresistente Verläufe auf Erythromycin und Ceftriaxon beschrieben worden.

■ Lymphogranuloma inguinale

In Ruanda lag bei 11% aller genitalen Ulzera bei Männern ein Lymphogranuloma inguinale vor. Es gibt wenig Berichte über einen Zusammenhang dieser Chlamydieninfektion und der HIV-Infektion oder besondere HIV-assoziierte Verlaufsformen.

Chlamydien aus dem Urethral- oder Endozervikalabstrich konnten bei 18% der untersuchten HIV-positiven Frauen einer italienischen Studie nachgewiesen werden. Im symptomatischen Stadium der HIV-Erkrankung sind erhöhte Antikörpertiter gegen Chlamydien nachweisbar. Es gibt Hinweise darauf, dass Chlamydien über mononukleäre Zellen eine verstärkte HIV-Replikation bewirken können.

Auch wenn zusätzlich eine HIV-Infektion besteht, verläuft die Chlamydieninfektion meist ohne Besonderheiten. Bei (homosexuellen) Patienten können nach Fellatio auch die zervikalen Lymphknoten betroffen sein. Eine akute Proktitis durch *Chlamydia trachomatis* kann einen M. Crohn imitieren. In der Regel

sprechen die Patienten gut auf die antibiotische Therapie an.

■ Herpes genitalis

Bei HIV-Serokonversion finden sich gehäuft HSV-2-Antikörper. Mit fortschreitender Immundefizienz können die HSV-induzierten Erosionen persistieren oder durch fortschreitende Nekrosen zu Ulzerationen führen. Damit kann gleichzeitig das HI-Virus leichter übertragen werden (s.u.). Bei Herpes simplex persistens et exulcerans und einer Erkrankungsdauer von über einem Monat besteht nach CDC-Definition das Vollbild AIDS.

Im Rahmen der hämatogenen Streuung kann es zu einer Hepatitis, einer Pneumonie oder einer Enzephalitis kommen. Superinfektionen durch *Candida* spp. oder Koinfektionen der chronischen Ulzerationen sind häufig. Nicht selten werden durch längere Behandlungszeiträume thymidinkinase-negative HSV-2-Stämme selektioniert. Wie Metaanalysen zeigen, ist das Risiko, eine HIV-Infektion auf sexuellem Wege zu erlangen, bei Herpes genitalis in der Anamnese doppelt so hoch (8).

■ Humanpathogene Papillomaviren

Schon lange ist bekannt, dass sowohl humanpathogene Papillomaviren (HPV) als auch zervikale Dysplasien gehäuft bei HIV-infizierten Frauen auftreten. Das in diesem Zusammenhang diskutierte Zervixkarzinom haben die „Centers of Disease Control“ bereits 1992 und etwas später auch das Robert-Koch-Institut (RKI) in die Liste der AIDS-definierenden Erkrankungen aufgenommen.

Klinisch bedeutsam sind außerdem Condylomata acuminata oder orale Warzen. Charakteristisch sind die oft ungewöhnliche Größe und Rezidivfreudigkeit der HPV-induzierten Läsionen bei einem bestehenden Immundefekt. Außerdem werden immer häufiger anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) und Analkarzinome beobachtet.

■ *Trichomonas vaginalis*

Eine Studie aus Kinshasa weist einen Zusammenhang zwischen

Trichomoniasis und HIV-Infektion nach (3).

■ Skabies

An atypischen Verläufen sind krustöse und bullöse Skabies bekannt. Bei HIV-Infektionen wurden vor allem krustöse Verlaufsformen (*Scabies norvegica*) gesehen. Kleinere Krankenhausespidemien dieser besonders infektiösen Form sind bekannt. Subunguale Herde können ein Erregerreservoir sein. In diesen Fällen kann das Antihelmentikum Ivermectin (Mectizon™) in einer Einmaldosierung von 200 µg/kgKG gegeben werden.

■ Mollusca contagiosa

Zwar ist diese Erkrankung bei behandelten HIV-Patienten selten geworden, trotzdem können bei HIV-infizierten Patienten Mollusken bei einer durchschnittlichen Helferzellzahl von 200/µl auftreten, wobei die Erkrankung im Spätstadium der Infektion zunehmend häufiger wird. Liegen disseminierte Formen vor, müssen kutane Mykosen (z.B. Kryptokokkosen) abgegrenzt werden. Auch Riesenschwämme kommen vor und können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Eine systemische Mykose sollte ausgeschlossen werden. Die Therapie der Wahl besteht in Excochleation oder Kryotherapie.

■ Genitale Geschwüre

Durch die nicht mehr intakte Hautbarriere erleichtern genitale Geschwüre („genital ulcer disease“; GUD) die Übertragung von HIV. Zusätzlich sind die häufig vorhandenen entzündungsreichen Exsudate eine Infektionsquelle für andere Menschen. Genitale Ulzerationen sind dementsprechend bei HIV-infizierten häufiger als bei HIV-negativen Patienten. Nicht immer lässt sich allerdings der verursachende Erreger isolieren. Seltene Ursachen wie beispielsweise Zytomegalievirus-Ulzerationen sollten ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden.

Während in den Industrieländern der Herpes-simplex-Virus-2 die häufigste Ursache für genitale Ulzerationen bei HIV-positiven und -negativen Patienten ist, sind in den

Entwicklungsländern andere Erkrankungen häufiger.

So war bei Männern in Kigali (Ruanda) die häufigste Ursache eines genitalen Geschwürs das Chancroid (24%), erst dann folgten Syphilis (21%), Herpes genitalis (17%) und Lymphogranuloma venereum (11%). HIV-Antikörper ließen sich bei 43% dieser Patienten nachweisen. Bei den untersuchten Frauen ergab sich wiederum ein anderes Bild: Hier war bei 40% eine Syphilis der ursächliche Faktor, gefolgt von Herpes genitalis (20%), Lymphogranuloma venereum (19%) und Chancroid (12%). Der Nachweis von HIV-Antikörpern lag dabei bei 77%.

Auch in Madagaskar wurde bei Patienten mit genitalen Geschwüren mit 46% am häufigsten eine Syphilis diagnostiziert (davon 51% mit Condylomata lata), in 24% der Fälle war ein Lymphogranuloma venereum die Ursache des Ulkus, bei 16% ein Chancroid und ein Herpes genitalis bei 1% der Patienten. In der Hälfte der Fälle lag dabei ein Ulcus molle vor. Auch HIV-2 scheint durch genitale Geschwüre vermehrt übertragen zu werden. Es wird diskutiert, dass eine solche Grunderkrankung die Übertragung von HIV bis um den Faktor 50 steigert.

Verschiedene Präventionsmaßnahmen versuchen, die HIV-Durchseuchung zu vermindern (4). Den Erfolg solcher verstärkten Bemühungen zeigt eine prospektive Studie aus Tansania, in der die verstärkte Aufklärung über sexuell übertragbare Krankheiten und deren Therapie innerhalb von zwei Jahren die Inzidenz von HIV um 42% reduzieren konnte (2). Allerdings können präventive Maßnahmen, die dazu beitragen, die Rate an sexuell übertragbaren Krankheiten zu verringern, nicht in jedem Fall auch die Zahl der HIV-Infektionen senken (10).

Coinfections and Affecting Conditions – Sexually Transmitted Diseases and HIV

HIV infection and sexually transmitted diseases are frequent coinfections. That concerns especially patients with genital ulcer diseases (Syphilis, Herpes genitalis, Chancroid, Dono-

vanosis and Lymphogranuloma venereum). Patients with syphilis and untreated HIV-infection have uncommon manifestations and therapy failure of the treponemal infection.

Key Words

sexually transmitted diseases – HIV – syphilis

Literatur

1. Fleming DT, Wasserheit JN. 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* 1999; 75 (1): 3–17
2. Grosskurth H, Gray R, Hayes R et al. Control of sexually transmitted diseases for HIV-1 prevention: understanding the implications of the Mwanza and Rakai trials. *Lancet* 2000; 355 (9219): 1981–1987
3. Price MA, Zimba D, Hoffman IF et al. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: a randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 2003; 30 (6): 516–522
4. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (1): 104–121
5. Risbud A. Human immunodeficiency virus (HIV) & sexually transmitted diseases (STDs). *Indian J Med Res* 2005; 121 (4): 369–376
6. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 1996; 72 (3): 176–181
7. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-6): 1–78
8. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185 (1): 45–52
9. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (2): 61–77
10. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191 (9): 1403–1409

Anschrift des Verfassers

Dr. Martin Hartmann
 Universitäts-Hautklinik
 Voß-Str. 2
 69115 Heidelberg