



Leczenie kiły u chorych zakażonych HIV: systematyczny przegląd piśmiennictwa

Leah J. Blank, Anne M. Rompalo, Emily J. Erbelding, Jonathan M. Zenilman, Khalil G. Ghanem

WPROWADZENIE

Optymalny schemat leczenia kiły u chorych zakażonych HIV wciąż budzi kontrowersje.

CEL

Systematyczna ocena piśmiennictwa dotyczącego metod leczenia kiły w tej populacji.

METODY

Dwóch badaczy niezależnie przeanalizowało pod względem treści i jakości wyniki badań opublikowanych od roku 1980 do czerwca 2008 roku w elektronicznych bazach danych, rejestrach badań i czasopismach (bez ograniczeń językowych). W przeglądzie uwzględniono badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 osób z udokumentowanym zakażeniem HIV, kliniczną odmianą i czasem leczenia kiły i w których obserwacja trwała co najmniej 6 miesięcy. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto niepowodzenie kliniczne bądź serologiczne leczenia kiły z uwzględnieniem okresów kiły.

WYNIKI

Spośród 1380 badań do przeglądu systematycznego włączono 23 (22 artykuły oraz jedno streszczenie). Ze względu na znaczne zróżnicowanie badań nie można było obliczyć łącznych statystyk podsumowujących. Prawdopodobieństwo niepowodzenia serologicznego po domięśniowym zastosowaniu 2,4 miliona jednostek penicyliny benzatynowej (BPG) mieściło się w przedziale między 6,9% (95% przedział ufności [PU] 2,6-14,4%) a 22,4% (11,7-36,6%); w kile późnej utajonej leczonej 7,2 miliona jednostek BPG w przedziale od 19,4% (11,9-28,9%) do 31,1% (22,3-40,9%), natomiast niepowodzenie leczenia kiły układu nerwowego penicyliną krystaliczną w dawce 18-24 miliony jednostek wynosiło 27,3% (6,0-61,0%) do 27,8% (14,2-45,2%).

PODSUMOWANIE

Nie jest znany optymalny schemat leczenia kiły u osób zakażonych HIV; rekomendacje dla tej populacji zostały opracowane na podstawie skąpych danych.

Wprowadzenie

Od lat 40. ubiegłego wieku najczęściej stosowanym lekiem w terapii kiły jest penicylina. Dane z randomizowanych badań porównujących skuteczność różnych schematów leczenia kiły penicyliną są ograniczone.¹ Wytyczne CDC (Centers for Disease Control and Prevention) w leczeniu wczesnej i późnej kiły utajonej zalecają domięśniowe stosowanie długo działającej penicyliny benzatynowej (BPG), a w terapii kiły układu nerwowego duże dawki dożylnie penicyliny

Department of Medicine,
Division of Infectious
Diseases, Johns Hopkins
University School of
Medicine, Baltimore,
Maryland, USA

Adres do korespondencji:
dr Khalil G. Ghanem,
JHUBMC, ID Division,
4940 Eastern Ave, B3N,
Baltimore, MD 21224,
USA; kghanem@jhmi.edu

Sex Transm Infect
2011;87:9-16

Dermatologia po Dyplomie
2012;3(1):31-48



krystalicznej.² Mimo że u chorych na kiłę wczesną aż w 40% przypadków stwierdza się obecność krętków bładych w płynie mózgowo-rdzeniowym,^{3,4} w którym BPG nie osiąga stężeń krętkobójczych,⁵ to liczba doniesień o późnych objawach kiły u leczonych penicyliną w czasach przed epidemią AIDS jest bardzo mała.⁶

Od końca lat 80. ubiegłego wieku, gdy pojawiły się doniesienia o niepowodzeniach terapii zgodnej z wytycznymi CDC, zalecany schemat leczenia kiły u osób zakażonych HIV budzi kontrowersje.⁷ W kilku badaniach sugerowano zwiększone ryzyko niepowodzenia standardowego leczenia kiły, podczas gdy w innych nie wykazano takiej zależności.⁸ W aktualnych zaleceniach CDC sugeruje się te same schematy leczenia co u chorych niezakażonych HIV, z uwzględnieniem bardziej rygorystycznych badań kontrolnych po leczeniu u tych pacjentów.² Celem tego przeglądu była systematyczna ocena piśmiennictwa dotyczącego badań analizujących serologiczną i kliniczną odpowiedź na leczenie różnych okresów kiły u chorych zakażonych HIV.

Metody

ŹRÓDŁA DANYCH I WYSZUKIWANIE

Przeszukano bazy danych Medline, SCOPUS, ISI, POPLINE, Excerpta Medica i Cochrane Central Register of Controlled Trials publikowane od 1980 do czerwca 2008 roku (lub od najwcześniejszej daty dostępnej w przedziale czasowym). Użyto następujących słów kluczowych: „syphilis AND (treatment OR therapy OR management) AND ('HIV infection' OR 'HIV infections' OR 'HIV persons' OR 'HIV patient')”. Przejrzano także piśmiennictwo w znalezionych artykułach pod kątem potencjalnie istotnych dla przeglądu badań. Przejrzano również streszczenia z następujących konferencji: International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, CDC STD Prevention Conferences, Infectious Diseases Society of America meetings, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Wyboru nie ograniczono do artykułów napisanych po angielsku.

WYBÓR BADAŃ

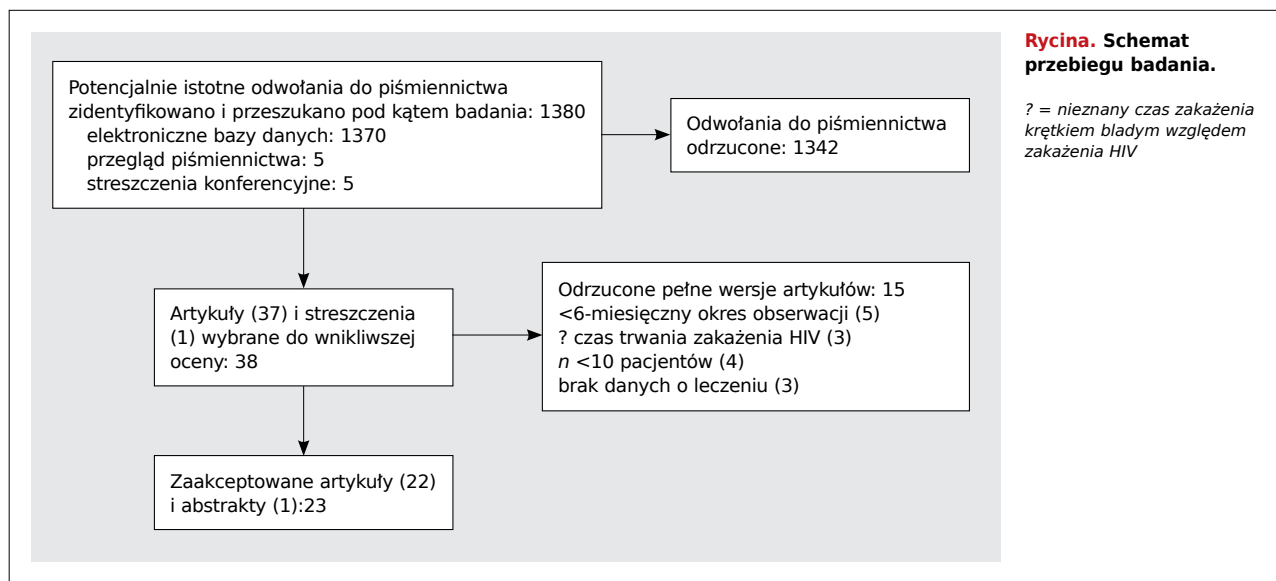
Procedura oceniająca artykuły pod kątem włączenia do przeglądu była dwustopniowa. Najpierw oceniono wszystkie streszczenia. Następnie autorzy skoncentrowali się na treści artykułów, które spełniły kryteria włączenia, i artykułów, których przydatność oszacowana

na podstawie streszczeń była wątpliwa. W przypadku braku danych starano się skontaktować z głównym autorem (pierwszym lub autorem seniorem) w celu uzyskania dodatkowych informacji lub wyjaśnień. Wszystkie artykuły były niezależnie oceniane przez dwóch badaczy.

Kryteriami włączenia były: 1) kiła rozpoznana na podstawie wyników badań serologicznych lub mikroskopowych w ciemnym polu widzenia, wykluczono chorych leczonych na podstawie objawów bez potwierdzenia serologicznego lub mikroskopowego; 2) liczba uczestników ≥ 10 , w tym co najmniej jedna osoba HIV dodatnia; 3) znany status serologiczny HIV badanego znany w chwili rozpoznania kiły (lub w ciągu ± 365 dni); 4) udokumentowany rodzaj i czas trwania terapii antybiotykowej; 5) znane wyniki kliniczne i serologiczne w ciągu co najmniej sześciomiesięcznej obserwacji po leczeniu kiły. Pierwszorzędowym punktem końcowym było niepowodzenie serologiczne lub kliniczne w ciągu lub powyżej 6 (kiła wczesna) do 12 (kiła późna utajona lub kiła układu nerwowego) miesięcy po zakończeniu leczenia. Za niepowodzenie serologiczne uznano czterokrotny wzrost miana odczynów niekrętkowych 30 lub więcej dni po odpowiednim leczeniu lub brak czterokrotnego spadku miana odczynów niekrętkowych 6-12 miesięcy po leczeniu kiły wczesnej lub w ciągu 12-24 miesięcy w przypadku kiły późnej (przypadki, w których okres obserwacji wyniósł mniej niż czas określony powyżej, są zaznaczone w tabeli).² W przypadku kiły układu nerwowego za niepowodzenie przyjęto brak czterokrotnego lub większego spadku mian odczynów niekrętkowych po upływie 12 miesięcy od zakończenia leczenia lub brak normalizacji nieprawidłowych wyników badań płynu mózgowo-rdzeniowego (pleocytoza, VDRL lub stężenie białka), lub objawy kliniczne wskazujących na kiłę układu nerwowego po 12 miesiącach.

ZEBRANIE DANYCH, OCENA JAKOŚCI I ANALIZA

Dane ze wszystkich badań, które spełniły kryteria włączenia, zostały wyodrębnione przez dwóch badaczy (LJB i KGG) niezależnie – różnice zdań były wyjaśnione na drodze konsensusu. Zebrano następujące informacje: projekt badania, okres kiły, rodzaj i czas trwania leczenia, badania kontrolnie po terapii i stosowanie się do zaleceń, wyniki kliniczne i serologiczne w zależności od okresu kiły oraz ocena metod wyjaśniających reinfekcję jako przyczynę niepowodzenia leczniczego kiły. Podsumowano wyniki badań przez tabelaryzację liczby niepowodzeń i całkowitej liczby badanych, któ-



rzy w określonym czasie zakończyli obserwację po leczeniu. Jeśli ocenie podlegały wyniki uzyskane podczas więcej niż jednego badania kontrolnego, odnotowywano wszystkie wizyty kontrolne, które odbyły się w okresie dłuższym niż 6 miesięcy oraz w tabeli zapisywano punkt w czasie, gdy liczba pacjentów utraconych z obserwacji była najmniejsza. Jakość metodologiczną badań sprawdzano, oceniając projekt badania, utajnienie randomizacji, warunki ślepej próby, liczbę pacjentów utraconych z obserwacji i – jeśli były – źródła finansowania.⁹

Początkowo autorzy planowali przeprowadzenie metaanalizy. Z powodu znacznego zróżnicowania leczenia, przestrzegania zaleceń i okresów obserwacji niemożliwe okazało się obliczenie istotnych łącznych statystyk podsumowujących. W zamian podsumowano dane z poszczególnych badań i zamieszczono wyniki w tabeli. Obliczono prawdopodobieństwo niepowodzenia serologicznego dla każdego badania, z uwzględnieniem okresu kiły i zastosowanego schematu leczenia. Ustalono 95% przedział ufności dla estymatorów punktowych w celu opisanego stopnia niepewności każdej wartości.

Wyniki

Po wstępnej ocenie wyników wyszukiwania wykluczono 1342 spośród 1380 publikacji; 38 prac (37 artykułów i jedno streszczenie konferencyjne) skrupulatnie prze-

analizowano (ryc. 1). Piętnaście artykułów nie spełniło jednego lub więcej kryteriów włączenia i nie zostało uwzględnionych. Pozostałe 23 prace, 22 artykuły¹⁰⁻³² i jedno streszczenie konferencyjne,³⁴ które od tego czasu zostało opublikowane,³⁴ włączono do przeglądu systematycznego po wspólnym uzgodnieniu przez obydwu badaczy ich przydatności.

Kryteria włączenia spełniło sześć retrospektywnych serii przypadków, siedem prospektywnych serii przypadków, dwa badania kliniczno-kontrolne, dwa retrospektywne badania kohortowe, trzy prospektywne badania kohortowe oraz cztery badania randomizowane (tab. 1). Jakość dwóch z wymienionych badań oceniono jako dobrą na podstawie pięciopunktowej skali Jadada.^{19,27} W obu badaniach randomizowanych porównywano skuteczność azytromycyny z innymi schematami leczenia, a wśród zakwalifikowanych chorych znalazły się osoby zakażone HIV,^{21,27} w pierwszym z nich, małym badaniu otwartym, porównywano penicylinę z ceftriaksonem leczeniu kiły późnej utajonej i kiły układu nerwowego u chorych zakażonych HIV,²³ a drugim, również badaniu otwartym, oceniano skuteczność BPG ze schematem rozszerzonym o amoksylicynę i probenecyd w terapii kiły wczesnej.¹⁹ Wśród uczestników drugiego badania były osoby zakażone HIV. Pozostałe badania były opisowe.

Większość badań cechowała mnogość schematów leczenia różnych okresów kiły, która zaowocowała bardzo małą liczbą wyników w ramach każdej kategorii.

**Tabela 1. Badania, które spełniły kryteria włączenia stratyfikowane pod względem okresu kiły i rodzaju terapii**

Badanie	Projekt badania	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Ponowne zakażenie	Początkowe <i>n</i> (HIV-/HIV+)*
Dowell (1992) ¹⁰	Retrospektywne	≥6	T	56 (0/56)
Gourevitch (1993) ¹¹	Kohortowe retrospektywne	11,4	N	50 (19/31)
Caumes (1994) ¹²	Prospektywne	24	N	13 (0/13)
Gordon (1994) ¹³	Prospektywne	10	N	11 (0/11)
Hutchinson (1994) ¹⁴	Kliniczno-kontrolne	<12	N	309 (239/70)
Goeman (1995) ¹⁵	Prospektywne	24	N	120 (73/47)
Malone (1995) ¹⁶	Retrospektywne	24 (średnia)	N	59 (0/59)
Marra (1996) ¹⁷	Retrospektywne	~3-6	N	22 (9/13)



Stopień (Status HIV)	Obserwacja n [†]	Leczenie	Niepowodzenia wirusologiczne	Niepowodzenia kliniczne
L(+)	49	13 BPG × 3	4	0
		36 Cef × 10-14 dawek	9	0
N(+)	7	7 Cef × 10-14 dawek	1	1
E(-)	4	1 BPG × 1	0	0
		3 BPG × 1 rozszerzone [§]	0	0
L(-)	12	7 BPG × 3	0	0
		3 Mniej niż BPG × 3	0	0
		1 Doxy × 28d	0	0
		1 Tetra × 14 d	1	0
N(-)	1	1 APG × 10-14 d	0	0
E(+)	11	1 BPG × 1	0	0
		10 BPG ×	0	0
		1 Rozszerzone [§]	0	0
L(+)	13	9 BPG × 3	0	0
		1 Mniej niż BPG × 3	0	0
		2 BPG × 3 rozszerzone [§]	0	0
		1 Erytro × 28 d	0	0
N(+)	2	2 APG × 10-14 d	0	0
E(+)	12	5 BPG × 2	0	0
		5 BPG × 3	0	0
		1 Doxy × 14-15 d	0	0
		1 Erytro × 21 d	0	0
N(+)	1	1 APG × 10-14 d	0	0
N(+)	11	11 APG × 10 d	3	1
E(-)	78	78 BPG × 1 lub Doxy × 14 d	11	0
E(+)	28	28 BPG × 1 lub Doxy	5	0
U(-)	34	34 BPG × 3	11	NA
U(+)	26	26 BPG 2,4 × 3	13	NA
E(+)	21	11 BPG 2,4 × 3	3	3
	30	7 CPG+ P × 10-14 d	0	0
	5	3 APG × 10-14 d	0	0
L(+)	30	19 BPG × 3	4	1
		1 Cef ? Dawka	0	0
		2 CPG +P × 10-14 d	0	0
		8 APG × 10-14 d	0	0
N(+)	5	5 APG × 10-14 d	3	1
N(-)	9	5 APG × 10 d	0	0
		3 CPG+P × 10-14 d	0	0
		1 CPG+P × 9 d	0	0
N(+)	13	9 APG × 10 d	2	0
		4 CPG+P × 10-14 d	1	0

**Tabela 1. (cd.)** Badania, które spełniły kryteria włączenia stratyfikowane pod względem okresu kiły i rodzaju terapii

Badanie	Projekt badania	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Ponowne zakażenie	Początkowe <i>n</i> (HIV-/HIV+)*
Yinnon (1996) ¹⁸	Kliniczno-kontrolne	~12 (średnia)	N	128 (64/64)
Rolfs (1997) ¹⁹	RCT	6	T	541 (440/101)
Bordon (1999) ²⁰	Prospektywne	21	N	13 (0/13)
Hook (2002) ²¹	Randomizowane otwarte	6	T	74 (71/3)
Tattevin (2002) ²²	Prospektywne kohortowe	~6	N	23 (0/23)
Smith (2004) ²³	Randomizowane otwarte	18-32	N	31 (0/31)
Guitierrez-Galhardo (2005) ²⁴	Prospektywne	24	T	24 (0/24)



Stopień (Status HIV)	Obserwacja n [†]	Leczenie	Niepowodzenia wirusologiczne	Niepowodzenia kliniczne
E(-)	26	22 BPG × 1 1 BPG × 3 3 Inne	15 z 52	0
L(-)	26	24 BPG × 3 2 Inne		
E(+)	26	4 BPG × 1 18 BPG × 3 4 Inne	21 z 48	
L(+)	21	2 BPG × 1 19 BPG × 3		0
N(+)	1	5 Inne		
E(-)	257	NA BPG × 1 NA BPG × 1+ amoks/P × 10 d	42 z 257	0
E(+)	69	NA BPG × 1 NA BPG × 1+ amoks/P × 10 d	15 z 69	1
E(+)	4	4 BPG × 3	0	0
L(+)	5	1 CPG × 14 d 4 BPG × 3	1 z 5	0
N(+)	4	4 APG × 14 d	0	0
E(-)	71	9 BPG × 1 lub 2 21 Azytro × 1 31 Azytro × 2	0 0 0	0 0 0
E(+)	3	2 BPG × 1 lub 2 1 Azytro × 2	3 0	0 0
L(+)	11	11 Biklinocyлина 2 MU IM × 1 dziennie × 10 d		
N(+)	1	1 Biklinocyлина 2 MU IM × 1 dziennie × 10 d	7 z 12 [‡]	0
L(+)	15	8 CPG + P × 15 d 7 Cef × 15 d	1 1	0 0
N(+)	9	2 CPG × 15 d 7 Cef × 15 d	1 2	0 0
E(+)	5	4 BPG × 3 1 Erytro ? czas trwania	0 0	0 0
L(+)	5	5 BPG × 3	0	0
N(+)	14	3 APG × 14 d 10 Cef × 14 d 1 BPG × 3	4 z 14	0

**Tabela 1. (cd.) Badania, które spełniły kryteria włączenia stratyfikowane pod względem okresu kiły i rodzaju terapii**

Badanie	Projekt badania	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Ponowne zakażenie	Początkowe <i>n</i> (HIV-/HIV+)*
Kiddugavu (2005) ²⁵	Prospektywne kohortowe	~9 (średnia)	N	952 (754/198)
Nnoruka (2005) ²⁶	Prospektywne	12	N	31 (0/31)
Riedner (2005) ²⁷	Randomizowane z podwójnie ślepią próbą	9	N	328 (157/171)
Chauhan (2006) ²⁸	Retrospektywne	12	N	40 (34/6)
Kofoed (2006) ²⁹	Prospektywne	7	N	41 (0/41)
Ghanem (2007) ³⁰	Retrospektywne	9	T	297 (168/129)
Manavi (2007) ³¹	Retrospektywne	24	T	371 (242/129)



Stoień (Status HIV)	Obserwacja n [†]	Leczenie	Niepowodzenia wirusologiczne	Niepowodzenia kliniczne
E(-)	88	36 BPG × 1		
L(-)	666	135 Azytro × 1		
		483 BPG × 1 + Azytro	303 z 754	NA
E(+)	45	32 BPG × 1		
L(+)	152	30 Azytro × 1		
		136 BPG × 1 + Azytro	69 z 198	NA
E(+)	9	9 BPG × 1	5 z 10	2 z 10
L(+)	1	1 Doxy × 15 d		
E(-)	157	8 BPG × 1	3	0
		79 Azytro × 1	0	0
E(+)	171	87 BPG × 1	6	0
		84 Azytro × 1	4	0
E(-)	31	2 BPG × 1	0	0
		24 BPG × 2	0	0
		2 BPG × 1 + Doxy × 14 d	0	0
		2 Doxy × 14 d	0	0
		1 CPG × 10 d	0	0
E(+)	5	3 BPG × 3	0	0
		2 Doxy × 14 d	0	0
N(+)	1	1 CPG+P × 17 d	0	0
E(+)	28	4 BPG × 3	0	0
		15 Doxy × 14 d	1	0
		9 CPG × 10 d	1	0
L(+)	12	3 BPG × 3	0	0
		9 Doxy × 14 d	2	2
E(-)	152	151 BPG × 1	4	0
		1 Doxy × 14 d	0	0
L(-)	14	14 BPG × 3	1	0
E(+)	32	31 BPG × 1	4	0
		1 Doxy × 14 d	0	0
L(+)	96	93 BPG × 3	18	0
		3 Doxy × 28 d	0	0
E(-)	181	23 BPG × 1		
L(-)	61	39 BPG × 2		
		113 BPG × 3	58 z 161	
		41 Doxy × 21 d	HIV-	
		5 CPG × 17 d	@ 24 m	
		21 Nieznane		
E(+)	67	4 BPG × 1		
L(+)	62	13 BPG × 2		
		61 BPG × 3		
		16 Doxy × 21 d	30 z 100	
		1 Azytro 1 g × 15 d	HIV+	
		16 CPG × 17 d	@ 24 m	
		1 APG × 14 d		
		15 Nieznane		



Tabela 1. (cd.) Badania, które spełniły kryteria włączenia stratyfikowane pod względem okresu kiły i rodzaju terapii

Badanie	Projekt badania	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Ponowne zakażenie	Początkowe <i>n</i> (HIV-/HIV+)*
Ghanem (2008) ³²	Retrospektywne kohortowe	63,6	T	231 (0/231)
Warwick (2008) ³³	Retrospektywne	6	N	257 (132/125)

*Końcowa liczba pacjentów, którzy ukończyli obserwację.
† – grupa pacjentów, których dane z obserwacji były dostępne.
‡Za niepowodzenie wirusologiczne w tym badaniu przyjęto kompletną serokonwersję RPR. Nie przedstawiono danych na temat czterokrotnego spadku miana.
§ Rozszerzone o dodatkowe dawki penicyliny (lecz dawka niepodana). Ponowne zakażenie, badanie miało na celu wykazanie, czy niepowodzenie było związane z ponownym zakażeniem.
E – wczesne okresy kiły (pierwszego okresu, drugiego okresu lub wczesna utajona); L – kiła późna utajona lub stadium kiły o nieznanym czasie trwania; N – kiła układu nerwowego. Amoks – amoksylicyna 2 g dziennie, doustnie; APG – penicylina krystaliczna 18-24 mln jednostek dożylnie dziennie; Azytro – azytromycyna 2 g doustnie, chyba że podano inaczej; BPG – penicylina benzatynowa 2,4 mln jednostek domięśniowo; Cef – ceftriakson 1-2g domięśniowo lub dożylnie; CPG – penicylina prokainowa 2,4 mln jednostek domięśniowo; d – dni; Doxy – doksycyklina 100 mg doustnie dwa razy dziennie; Erytro – erytromycyna 3 g dziennie doustnie; IM – domięśniowo; m – miesiące; MU – miliony jednostek; P – probenecyd 500 mg doustnie cztery razy dziennie; Tetra – tetracyklina 500 mg doustnie cztery razy dziennie; U – okres nieznanymi.

W niektórych badaniach zgłoszono jedynie zbiorcze dane opisujące niepowodzenie leczenia, uniemożliwiając ustalenie skuteczności poszczególnych schematów leczenia. Badania, które spełniły kryteria włączenia i określiły niepowodzenie każdego schematu terapii, o wielkości próby powyżej 10 osób zakażonych HIV leczonych danym schematem są wymienione (tab. 2). Prawdopodobieństwo niepowodzenia serologicznego po domięśniowym zastosowaniu 2,4 miliona jednostek penicyliny benzatynowej (BPG) mieściło się w przedziale między 6,9% (95% PU 2,6-14,4%) a 22,4% (11,7-36,6%); w kile późnej utajonej leczonej 7,2 miliona jednostek BPG mieściło się w przedziale 19,4% (11,9 do 28,9%) do 31,1% (22,3% do 40,9%), prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia kiły układu nerwowego penicyliną krystaliczną w dawce 18-24 miliony jednostek wynosiło od 27,3% (6,0-61,0%) do 27,8% (14,2-45,2%).

W tabeli 2 przedstawiono tylko jedno badanie z randomizacją,²⁷ ponieważ dane z pozostałych trzech badań zostały przedstawione łącznie lub liczba badanych zakażonych HIV, pogrupowanych według okresów kiły i schematów leczenia, była mniejsza niż 10.

Omówienie

W obowiązujących w Stanach Zjednoczonych² i Wielkiej Brytanii³⁵ wytycznych zaleca się stosowanie penicyliny benzatynowej jako leku z wyboru we wczesnych okresach kiły i w kile późnej utajonej – zarówno u chorych zakażonych HIV, jak i niezakażonych tym wirusem. Przy założonym braku zróżnicowania połączono dane z 23 badań zawartych w opracowanym przeglądzie systematycznym, wyniki serologiczne osób leczonych BPG (2,4 mln jednostek domięśniowo we



Stopień (Status HIV)	Obserwacja n [†]	Leczenie	Niepowodzenia wirusologiczne	Niepowodzenia kliniczne
E(+)	62	49 BPG × 1 1 BPG × 2 10 BPG × 3 1 Doxy × 14 d 1 APG × 10-14 d	11 4 z 11 0 0	0 0
L(+)	128	5 BPG × 1 4 BPG × 2 103 BPG × 3 7 Doxy × 21 d 1 Cef × 10 d 7 Nieznane	0 0 32 2 0 0	0 0 0 0 0 0
N(+)	41	36 APG × 10-14 d 5 Cef × 10d	10 1	0 0
E(-)	132	132 BPG × 1	3	N/A
E(+)	125	105 CPG + P × 17 d 20 Inne	1 1	N/A N/A

wczesnych okresach kiły i 7,2 mln jednostek domięśniowo w kile późnej utajonej) mogły być ocenione u 197 chorych na kiłę wczesną i 245 chorych na kiłę późną utajoną. Dane dotyczące zastosowania doksycykliny (100 mg doustnie dwa razy dziennie) w leczeniu kiły wczesnej u chorych zakażonych HIV są ograniczone do łącznie 20 przypadków. W przypadku kiły układu nerwowego u 68 chorych leczonych dożylnie penicyliną krystaliczną (18-24 mln jednostek dożylnie przez 10-14 dni) i u 19 chorych leczonych ceftriaksonem (2 g domięśniowo lub dożylnie codziennie przez 10-14 dni) można było dokonać oceny leczenia. Przyjęte kryteria włączenia do badania nie były zbyt restrykcyjne. W rzeczywistości wybrano kryteria, które pozwoliły na najmniej restrykcyjną, choć istotną klinicznie, interpretację danych. Skuteczność leczenia kiły u chorych HIV dodatnich nie była przedmiotem pierwszorzędowej

analizy nawet w badaniach randomizowanych wysokiej jakości. Najczęściej cytowanym artykułem uzasadniającym stosowanie podobnego schematu leczenia u chorych zakażonych HIV i u chorych niezakażonych tym wirusem jest randomizowane badanie kontrolowane porównujące BPG z rozszerzonym schematem leczenia (BPG + amoksycylina i probenecyd) u chorych na kiłę wczesną.¹⁹ W tym badaniu uczestniczyło łącznie 541 chorych, ale tylko 101 było zakażonych HIV, a 6-miesięczną obserwację ukończyło tylko 69 z nich. Choć nie odnotowano różnic w odsetku odpowiedzi między różnymi schematami leczenia, u zakażonych HIV chorych na kiłę pierwszego okresu zaobserwowano większy odsetek niepowodzeń serologicznych niż u chorych niezakażonych wirusem. Warto zauważyć, że nie wykazano, by terapia skojarzona z amoksycyliną i probenecydem była odpowiednia do leczenia kiły układu nerwowego.



Tabela 2. Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego różnych schematów leczenia stratyfikowanych według okresu kłty i statusu HIV (jeśli znane były dane o pacjentach niezakażonych HIV). Badania, które spełniły kryteria włączenia i uwzględnity niepowodzenia dla każdego schematu z osobna z próbą >10 osób, zostały włączone.

Okres	Schemat	Badanie	Łączna n (HIV+)	Niepowodzenia (HIV+)	% prawdopodobieństwa niepowodzenia HIV+ (95%PU)	Łączna n (HIV-)	Niepowodzenia (HIV-)	% prawdopodobieństwa niepowodzenia HIV- (95% PU)	Wartość p
Wczesny	BPG x 1	Riedner (2005) ²⁷	87	6	6,9 (2,6-14,4)	78	3	3,8 (0,8-10,8)	0,3
	CPG+P x 17 d	Ghanem (2007) ³⁰	31	4	12,9 (3,6 do 29,8)	151	4	2,6 (0,7-6,6)	0,03
	Doxy x 14 d	Ghanem (2008) ³²	49	11	22,4 (11,7-36,6)	-	-	-	-
	Azytro x 1	Warwick (2008) ³³	105	1	1,0 (0,3-5,4)	-	-	-	-
		Kofoed (2006) ²⁹	15	1	6,7 (0,2-31,9)	-	-	-	-
		Riedner (2005) ²⁷	84	4	4,8 (1,3-11,7)	79	0	0 (0 do 4,6)	0,1
Późna utajona	BPG x 1	Dowell (1992) ¹⁰	13	4	30,8 (9,1-61,4)	-	-	-	-
	Cef x 10-14 dawek	Malone (1995) ¹⁶	19	4	21,1 (6,1-45,6)	-	-	-	-
		Ghanem (2007) ³⁰	93	18	19,4(11,9-28,9)	14	1	7,1 (0,2-33,8)	0,5
		Ghanem (2008) ³²	103	32	31,1 (22,3-40,9)	-	-	-	-
		Dowell (1992) ¹⁰	36	9	25,0 (12,1-42,2)	-	-	-	-
Kłta układu nerwowego	APG x 10-14 d	Gordon (1994) ¹³	11	3	27,3 (6,0-61,0)	-	-	-	-
		Ghanem (2008) ³²	36	10	27,8 (14,2-45,2)	-	-	-	-

APG – penicylina krystaliczna 18-24 min. jednostek dożylnie dziennie; Azytro – azytromycyna 2 g; BPG – penicylina benzatynowa 2,4 mln jednostek domięśniowo; Cef – ceftriakson 1-2 g domięśniowo lub dożylnie; CPG – penicylina prokainowa 2,4 mln jednostek domięśniowo; d – dni; Doksy – doksyklicyna 100 mg doustnie dwa razy dziennie; m – mięśnie; n – liczba; P – probenecyd 500 mg doustnie cztery razy dziennie; – – brak danych dla osób niezakażonych HIV.



Tylko w kilku z wymienionych w tabeli 2 badań wykorzystano grupę kontrolną składającą się z osób niezakażonych HIV. Stwierdzono w nich, że prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego u chorych niezakażonych HIV było mniejsze niż u chorych zakażonych HIV, chociaż w większości wyniki były nieistotne statystycznie ze względu na niewielką liczbę badanych. Historyczna szacunkowa ocena niepowodzenia leczenia 2,4 mln jednostkami BPG chorych niezakażonych HIV wynosi 5%,¹ jest to wartość zbliżona do uzyskanej w badaniach przeprowadzonych przez autorów artykułu z udziałem chorych niezakażonych HIV. Szacunki u chorych zakażonych HIV (tab. 2) mieszczą się w zakresie 1-22% – najwyższe oszacowanie pochodziło z badania kohortowego, w którym nie określono możliwości ponownego zakażenia.³² Dwa schematy leczenia umieszczone w tabeli 2, których skuteczność zbliżyła się do 5% historycznej skuteczności, opierają się na pojedynczej dawce azytromycyny i penicyliny prokainowej wraz z probenecydem. W ciągu ostatnich kilku lat wykryto mutacje związane z opornością na azytromycynę u chorych zakażonych krętkiem błędym.³⁶⁻³⁸ Dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania azytromycyny w leczeniu wczesnych okresów kiły.

Jak dotąd, najmniejszy oszacowany odsetek niepowodzeń terapeutycznych wyniósł 1% dla leczenia penicyliną prokainową.³⁴ Istotnie, zastosowanie penicyliny prokainowej jako jedyne spośród wszystkich schematów leczenia kiły wczesnej zostało zatwierdzone do leczenia kiły układu nerwowego. Jedna z hipotez mówi, że terapia zawdzięcza większą skuteczność możliwości leczenia utajonego zakażenia krętkiem błędym układu nerwowego. Poprzednie wytyczne brytyjskie zalecały penicylinę prokainową jako preferowany schemat w leczeniu pacjentów zakażonych HIV z kiłą wczesną, jednak aktualne zalecenia rekomendują BPG.

Dane szacunkowe dotyczące niepowodzeń terapeutycznych u zakażonych HIV chorych na kiłę późną utajoną i kiłę układu nerwowego są znacznie większe niż historyczne dane dotyczące pacjentów niezakażonych HIV, które wahają się w zakresie 3-10%.¹ Możliwe, że zalecane leczenie penicyliną jest mniej skuteczne u chorych zakażonych HIV. Sformułowano jednak hipotezy alternatywne. W kile późnej utajonej odnotowano wolniejszą odpowiedź serologiczną u osób leczonych w przeszłości z powodu kiły³⁹ oraz u osób zakażonych HIV. Średni czas obserwacji w większości badań były krótszy niż sugerowane przez CDC 24 miesiące.² Mogło to zawyżyć wskaźniki niepowodzeń serologicznych. Przy ocenie odpowiedzi na leczenie kiły układu ner-

wowego u chorych zakażonych HIV, zwłaszcza u tych w zaawansowanym stadium zakażenia, należy pamiętać o możliwych wyjściowych odchyleniach w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego niezwiązanych z kiłą.⁴⁰ Ich uwzględnienie może wpłynąć na przyjętą definicję i wskaźniki niepowodzenia w leczeniu kiły układu nerwowego. Tym samym wskazany zostaje główny czynnik, który utrudnia zrozumienie naturalnego przebiegu kiły: miana odczynów serologicznych, najważniejszy kliniczny wskaźnik aktywności choroby, nie są swoiste dla krętków i mogą nie odzwierciedlać infekcji bakteryjnej. Interpretacja mian odczynów serologicznych jest jeszcze trudniejsza, gdy współwystępuje zakażenie HIV, gdzie dysfunkcja limfocytów B może odpowiadać za część obserwowanej odrębności.⁴¹

Ze względu na ograniczone dane jednym z podejść było popieranie konserwatywnej metody postępowania z osobami zakażonymi HIV i kiłą, polegającej na badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u wszystkich chorych na kiłę zakażonych HIV lub przynajmniej stosowanie schematów leczenia skutecznych w terapii kiły układu nerwowego bez względu na okres choroby.⁴²⁻⁴³ Przeciwno szerokiemu wdrożeniu tych strategii przemawiają następujące argumenty: ograniczone dane i brak badań, które wykazałyby lepsze odległe wyniki w porównaniu ze standardowym podejściem terapeutycznym.⁴⁴ Obecnie najistotniejszą rekomendacją u zakażonych HIV chorych na kiłę są częste kontrole serologiczne i obserwacja kliniczna po odpowiednim leczeniu w zależności od okresu kiły, ale żadne nie jest poparte obiektywnymi dowodami skuteczności.² Nawet ten cel nie jest łatwo osiągalny. Dla 64% osób zakażonych uczestniczących w Baltimore City STD clinics nie ma udokumentowanych dowodów obserwacji serologicznej po leczeniu kiły.

Niniejszy przegląd ma kilka ograniczeń: autorzy nie byli w stanie zsumować wyników ze względu na znaczne zróżnicowanie badań, wszelkie takie próby uniemożliwiłyby interpretację wyników. W wielu badaniach nie określono indywidualnej skuteczności poszczególnych schematów leczenia. Próbowano skontaktować się ze wszystkimi głównymi autorami w celu uzyskania wyjaśnień. Choć większość z nich odpowiedziała na pytania, wielu poinformowało o braku dostępu do danych pierwotnych, ponieważ niektóre z tych badań przeprowadzono 10-15 lat temu. Kryteria włączenia do badania były szerokie. Na przykład wytyczne CDC mówią o możliwym braku czterokrotnego spadku niskich mian odczynu RPR (rapid plasma reagin) (np. miana <1:32) w kile późnej utajonej, nawet po zastosowaniu odpowiedniego



leczenia. W kilku badaniach włączonych do tego przeglądu poruszano tę kwestię. To dlatego, że nawet wytyczne CDC nie są dość jasne w kwestii znaczenia tego odkrycia, sugerując, że „w tych okolicznościach konieczność leczenia lub powtarzania badania płynu mózgowo-rdzeniowego jest niejasna”. Nie ma prostego, obiektywnego sposobu na odróżnienie niepowodzenia leczenia od ponownego zakażenia i w większości badań nie podejmowano próby ustalenia kryteriów różnicujących (tab. 1). Obserwowane różnice w odpowiedziach na leczenie u osób zakażonych HIV i niezakażonych mogą być wynikiem zakłócających zachowań.

W przeprowadzonym niedawno sondażu wśród specjalistów chorób zakaźnych stwierdzono dominujący sceptycyzm u klinicystów zajmujących się leczeniem zakażonych HIV chorych na kiłę.⁴⁵ Spośród 375 lekarzy, którzy zostali zapytani o leczenie kiły drugiego okresu u chorych zakażonych HIV, 64% stosowało schematy leczenia niezgodne z zaleceniami CDC, składające się z trzech dawek 2,4 mln jednostek BPG podanej domięśniowo. W załączonym artykule wstępnym „When guidelines don't guide the physician” (Gdy wytyczne są nieprzydatne dla lekarza), autor sugeruje, że obserwowana wśród lekarzy niespójność leczenia jest wynikiem braku odpowiedniej liczby danych, by stworzyć jeden przejrzysty schemat terapii.⁴⁶ Ten przegląd wskazuje na znaczne zróżnicowanie badań pod względem leczenia i trudności, z jakimi przychodzi się mierzyć przy próbach wykorzystania uzyskanych wyników do włączenia właściwej terapii. Wskaźniki zapadalności na kiłę wciąż rosną, a chorzy zakażeni HIV są bardziej narażeni.⁴⁷ Optymalny schemat leczenia kiły u chorych zakażonych HIV nie jest znany, a tym samym wszelkie wytyczne leczenia tej populacji są oparte na ograniczonej liczbie obiektywnych danych.

Podziękowania

Chcielibyśmy podziękować dr. Edwardowi (Nedowi) Hookowi III, Michaelowi Augenbraunowi, Zoe Warwick i Gillian Dean za udostępnienie dodatkowych informacji na temat przeprowadzonych przez nich badań.

Fundusze Fundusze z National Institutes of Health (K23HD047395) zostały przekazane KGG

Konflikt interesów brak

Współautorzy L.J.B. wyszukiwanie danych, podsumowanie danych, projekt manuskryptu.

A.M.R./E.J.E./J.M.Z.: ocena danych, projekt manuskryptu. KGG: wyszukiwanie danych, podsumowanie danych, analiza danych oraz projekt manuskryptu

Źródło i recenzja naukowa zatwierdzone; recenzent zewnętrzny

Reproduced from Sex Transm Infect 2011;87:9-16, Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature, Leah J Blank, Anne M Rompalo, Emily J Erbeling, Jonathan M Zenilman, Khalil G Ghanem with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Piśmiennictwo

1. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. Bull World Health Organ 1972;47:1e68.
2. Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55 (RR-11):1e94.
3. Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1988;109:855e62.
4. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004;189:369e76.
5. Dunlop EM, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. JAMA 1979;241:2538e40.
6. Perdrup A, Jorgensen BB, Pedersen NS. The profile of neurosyphilis in Denmark: A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971e1979 incl. by Wassermann reaction (CWRM) in the cerebrospinal fluid. Acta Derm Venereol 1981;96:1e14.
7. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, et al. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 1987;316:1587e9.
8. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. Clin Infect Dis 2007;44:1222e8.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1e12.
10. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 1992;93:481e8.
11. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1993;118:350e5.
12. Caumes E, Minta D, Niel G, et al. Syphilis precoce et infection par le VIH: A propos de 13 cas. Med Mal Infect 1994;24:785e91.
13. Gordon SM, Eaton ME, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994;331:1469e73.
14. Hutchinson CM, Hook EW 3rd, Shepherd M, et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med 1994;121:94e100.
15. Goeman J, Kivuvu M, Nzila N, et al. Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. Genitourin Med 1995;71:275e9.
16. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: Evidence for frequent serologic relapse after therapy. Am J Med 1995;99:55e63.
17. Marra CM, Longstreth WT Jr, Maxwell CL, et al. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis. Influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. Sex Transm Dis 1996;23:184e9.
18. Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, et al. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. Arch Intern Med 1996;156:321e5.
19. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med 1997;337:307e14.
20. Bordon J, Martinez-Vazquez C, de la Fuente-Aguado J, et al. Response to standard syphilis treatment in patients infected with the human immunodeficiency virus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:729e32.
21. Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. Sex Transm Dis 2002;29:486e90.



22. Tattevin P, Renault P, Joly V, et al. Treatment of latent syphilis in HIV-infected patients with 10 d of benzylpenicillin G benethamine: A prospective study in Maputo, Mozambique. *Scand J Infect Dis* 2002;34:257e61.
23. Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004;15:328e32.
24. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle GF, Sa FC, et al. Clinical characteristics and evolution of syphilis in 24 HIV+ individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:153e7.
25. Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ, et al. Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis* 2005;32:1e6.
26. Nnoruka EN, Ezeoke AC. Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. *Trop Med Int Health* 2005;10:58e64.
27. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1236e44.
28. Chauhan M, Serisha B, Sankar KN, et al. Audit of the use of benzathine penicillin, post-treatment syphilis serology and partner notification of patients with early infectious syphilis. *Int J STD AIDS* 2006;17:200e2.
29. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, et al. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006;33:143e8.
30. Ghanem KG, Erbeling EJ, Wiener ZS, et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 2007;83:97e101.
31. Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS* 2007;18:814e18.
32. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;47:258e65.
33. Should early syphilis be treated differently in HIV positive and HIV negative individuals? Brooklyn, NY. BASHH ASTDA 3rd Joint Conference, Brooklyn, NY, 2008, Abstract E-08.
34. Warwick Z, Dean G, Fisher M. Should syphilis be treated differently in HIV-positive and HIV-negative individuals? Treatment outcomes at a university hospital, Brighton, UK. *Int J STD AIDS* 2009;20:229e30.
35. Kingston M, French P, Goh B, et al. UK National guidelines on the management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008;19:729e40.
36. Stamm LV, Bergen HL. A point mutation associated with bacterial macrolide resistance is present in both 23S rRNA genes of an erythromycin-resistant *Treponema pallidum* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:806e7.
37. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004;351:154e8.
38. Matejkova P, Flasarova M, Zakoucka H, et al. Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in the 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol* 2009;58:832e6.
39. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005e9.
40. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2007;7:37.
41. De Milito A. B lymphocyte dysfunctions in HIV infection. *Curr HIV Res* 2004;2:11e21.
42. Marra CM. De'ja' Vu all over again: When to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2007;34:145e6.
43. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 2009;48:816e21.
44. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S130e46.
45. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis* 2009;49:1526e9.
46. Gross PA. When guidelines don't guide the physician. *Clin Infect Dis* 2009;49:1530e1.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2008. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, 2009.



KOMENTARZ

**Dr hab. n. med.****Agnieszka Serwin**Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

Od lat 40. XX w. penicylina (pnc) pozostaje podstawowym lekiem w leczeniu zakażenia krętkiem bladym, który wciąż jest na nią wrażliwy. Możliwość wystąpienia reakcji niepożądanych (w tym wstrząsu anafilaktycznego, reakcji Hoigné), reakcji Jarischa-Herxheimera-Lukasiewicza, a ponadto konieczność podawania parenteralnego (w przypadku penicyliny prokainowej – codziennego, a krystalicznej – kilka razy dziennie) oraz wprowadzenie nowych antybiotyków skłaniały do poszukiwania alternatywnych metod terapii kiły.

W 1982 r. Johnson i wsp. opublikowali wyniki badań nad skuteczną terapią ceftriaksonem w doświadczalnej kile królików, a cztery lata później Hook i wsp. w leczeniu bezobjawowej kiły układu nerwowego. Nowy rozdział w leczeniu schorzeń bakteryjnych, także przenoszonych drogą płciową, otworzyło stosowanie antybiotyku w pojedynczej dawce. W leczeniu kiły wczesnej lekiem z wyboru, według zaleceń International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), a także zaleceń amerykańskich opracowywanych przez Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) jest jednorazowa dawka (2,4 miliona jednostek) długo działającej penicyliny benzatynowej. Nowym lekiem, który mógł potencjalnie zastąpić penicylinę w leczeniu kiły, była azytromycyna. Pierwsze doniesienia o jej skuteczności w doświadczalnej kile królików opublikowali w bazie Medline Lukehart i wsp. w 1990 r. Wydawało się, że pojedyncza dawka 1,0 g (lub $2 \times 1,0$ g w odstępie tygodnia) będzie skuteczna w leczeniu kiły. Problemem stały się doniesienia na temat rosnącej oporności szczepów *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* na azytromycynę: w San Francisco częstość szczepów *T. pallidum* opornych na azytromycynę wzrosła z 0% w 2000 r. do 56% w 2004 r. Azytromycyna została uwzględniona (w pojedynczej dawce 2,0 g) w leczeniu kiły wczesnej w zaleceniach IUSTI, natomiast w zaleceniach

CDC – tylko gdy leczenie penicyliną ani doksycykliną jest niemożliwe (przeciwwskazana jednak w leczeniu ciężarnych oraz mężczyzn homoseksualnych).

Szczególnym wyzwaniem, które jest przedmiotem analizowanego artykułu, jest leczenie kiły u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Na podstawie badań amerykańskich szacuje się, że od 16% wszystkich chorych na kiłę jest również zakażonych HIV. Wśród homoseksualnych mężczyzn ta liczba może sięgać 70%.

Autorzy artykułu podjęli się systematycznego przeglądu wyników badań dotyczących skuteczności leczenia różnych okresów kiły, a także kiły ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u osób zakażonych HIV. Mimo że kryteria analizowanych publikacji nie były szczególnie ostre (poza potwierdzeniem rozpoznania kiły metodami laboratoryjnymi badanie musiało obejmować co najmniej 10 osób, w tym co najmniej jedną zakażoną HIV, a serokonwersja była znana \pm rok od zakażenia krętkiem bladym, dobrze udokumentowane leczenie – lek, jego dawka i czas terapii oraz co najmniej 6-miesięczną kontrolę po leczeniu), okazało się, że kryteria te spełniły jedynie 23 publikacje z lat 1992-2008, w tym jedno streszczenie konferencyjne.

Kontrowersyjne natomiast mogą wydawać się arbitralnie przyjęte przez autorów kryteria niepowodzenia leczenia, szczególnie serologiczne. W badaniach klinicznych stwierdzono, że nawet około lub nawet ponad 15% pacjentów HIV (-) po leczeniu kiły wczesnej może nie odpowiadać pożądanym czterokrotnym spadkiem miana odczynów klasycznych po 6 miesiącach, co po wykluczeniu reinfekcji powinno jednak sugerować konieczność pogłębienia diagnostyki, szczególnie w kierunku współistniejącego zakażenia HIV lub nierozpoznanej kiły OUN. Brak czterokrotnego zmniejszenia miana odczynów klasycznych po leczeniu kiły późnej nie musi oznaczać niepowodzenia leczniczego. Uważa się, że po leczeniu kiły utajonej późnej wystarczającym dowodem serologicznym skutecznej terapii jest stałe, na ogół niskie, miano odczynów klasycznych, utrzymujące się w kolejnych badaniach. Oczywiście co najmniej czterokrotny wzrost miana tych odczynów powinien świadczyć o reaktywacji zakażenia lub reinfekcji, które nie mogą być odróżnione bez wiarygodnych danych z badania



podmiotowego. Szczególnie u osób zakażonych HIV utrzymywanie się dodatnich odczynów klasycznych nie musi świadczyć jednoznacznie o niepowodzeniu leczniczym.

Najwięcej pacjentów w analizowanych badaniach ($n=245$) chorowało na kiłę utajoną późną (leczoną długo działającą pnc benzatynową w 3 dawkach po 2,4 miliona jednostek), w następnej kolejności – kiłę wczesną ($n=197$) leczoną pojedynczą dawką pnc benzatynowej (2,4 miliona jednostek), 68 – kiłę OUN leczoną pnc krystaliczną (18-24 miliony jednostek/24 h przez 10-14 dni), 19 – cefriaksonem. Odsetek niepowodzeń odpowiedzi serologicznej wynosił odpowiednio: 19,4-31%, 6,9-22,4% oraz 27,3-27,8%. Trzydzieści badań oceniało skuteczność terapii kiły w grupach obejmujących powyżej 10 pacjentów HIV (+), a jedynie cztery z nich grupę kontrolną – pacjentów z tych samym rozpoznaniem i HIV (-). Prawdopodobieństwo

niepowodzenia leczniczego w grupie chorych z kiłą wczesną leczonych pojedynczą dawką pnc benzatynowej wynosiło od 6,9 do 22,4% i było wyższe niż stwierdzone w jedynym badaniu, w którym stosowano w podobnej grupie chorych pojedynczą (2,0 g) dawkę azytromycyny. Najmniejsze prawdopodobieństwo niepowodzenia leczniczego (około 1%) zaobserwowano w grupie chorych na kiłę wczesną leczonych przez 17 dni penicyliną prokainową w dawce 2,4 miliona j./24 h z probenecydem ($4 \times 0,5$ g), co nie jest terapią standardową zalecaną zarówno w Europie, jak i USA. U ponad $\frac{1}{4}$ pacjentów HIV (+) z kiłą OUN (autorzy nie precyzują objawową czy bezobjawową) stwierdzono prawdopodobieństwo niepowodzenia leczniczego po leczeniu standardową wg zaleceń CDC dawką pnc krystalicznej (18-24 miliony jednostek/24 h w 6 dawkach podzielonych przez 10 dni). Zalecenia IUSTI na pierwszym miejscu wymieniają leczenie



podobną dawką pnc krystalicznej, ale dłużej: przez 18-21 dni.

O częstszym niepowodzeniu serologicznym po leczeniu kiły u osób zakażonych HIV, co może powodować trudności diagnostyczne i konieczność poszerzenia diagnostyki lub ponowne leczenie, decydują w największym stopniu zaburzenia immunologiczne. Stwierdzono, że chorzy, u których wiremia jest niska i mają większą liczbę komórek CD4+, odpowiedź serologiczna po leczeniu kiły jest szybsza. Zatem wpływ na nią mają: odnowa układu immunologicznego pod wpływem leczenia antyretrowirusowego, hamowanie namnażania się wirusa oraz poprawa funkcji limfocytów B.

Według zaleceń IUSTI z 2008 r., u osób zakażonych HIV miano odczynów klasycznych po leczeniu mogą obniżać się wolniej, co nie musi być wykładnikiem niepowodzenia leczenia. Część autorów sugeruje wykonywanie u każdego pacjenta zakażonego HIV badania płynu mózgowo-rdzeniowego z kiłą późną lub o nieznanym czasie trwania, ale w świetle badań zwiększone ryzyko zajęcia OUN ma miejsce u osób, u których miano odczynu VDRL w surowicy wynosi ponad 1:32, a liczba komórek CD4 <200/μl (wg CDC: ≤350/μl). W tej grupie również należy spodziewać się wolniejszej normalizacji parametrów stanu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Obecnie nie ma pewnych dowodów, na co również wskazują autorzy artykułu, że leczenie kiły u osób zakażonych HIV powinno odbywać się na innych zasadach niż u HIV (-). Zgodnie z zaleceniami europejskimi lekami pierwszego rzutu są: penicylina benzatynowa (w kile wczesnej 2,4 mln jednorazowo, w kile późnej – 3 dawki w odstępach ośmiu dni, także wg CDC) lub penicylina prokainowa 600 000 j./24 h (w kile wczesnej przez 10-14 dni, a w kile późnej 17-21 dni). W lecze-

niu kiły układu nerwowego terapią z wyboru jest dożylnie stosowanie penicyliny krystalicznej 12-24 miliony jednostek na dobę w dawkach podzielonych przez 18-21 dni lub penicyliny prokainowej 1,2-2,4 miliona jednostek domięśniowo z probenecydem 4 × 0,5 g (10-17 dni). Zaleca się jednak u pacjentów HIV (+) częstszą i dłuższą kontrolę po leczeniu: po 1, 2, 3, 6, 9, 12 i 24 miesiącach (wg CDC: po 3, 6, 9, 12 i 24 miesiącach). Po leczeniu kiły wczesnej miano odczynów klasycznych powinno obniżyć się czterokrotnie po 12 miesiącach u pacjentów HIV (+). Po leczeniu kiły późnej analogiczna odpowiedź serologiczna zazwyczaj nie występuje i nie jest wymagana do potwierdzenia skuteczności leczenia.

Niepowodzenie leczenia (definiowane wg CDC jako obecność objawów lub dolegliwości ewentualnie trwały czterokrotny wzrost miana przeciwciał w odczynach klasycznych) należy traktować w ten sam sposób jak u osób HIV (-). Według CDC u chorych, u których miano odczynów klasycznych nie zmniejsza się czterokrotnie po 6-12 miesiącach, przy prawidłowym badaniu wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego zalecane jest ponowne leczenie penicyliną benzatynową w dawce 2,4 miliona jednostek domięśniowo co tydzień przez 3 tygodnie.

Podsumowując, autorzy publikacji słusznie zwracają uwagę na niezwykle istotny fakt, że leczenie kiły u osób żyjących z HIV opiera się jak dotąd na dowodach medycznych niedostatecznej jakości i w rzeczywistości optymalna terapia nie jest znana.

Piśmiennictwo

French P i wsp. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD & AIDS* 2009;20:300-3009.
Dostępne z: www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm