

Forfattere: Helle Kiellberg Larsen, Kristina Sophie Ibler, Hans Henning Windeløv Ibsen, Kristian Kofoed, Hans Bredsted Lomholt, Lars Halkier-Sørensen, Tine Vestergaard

Kontaktperson: Helle Kiellberg Larsen

Status: November 2012, endelige version

Litteratursøgningsmetode og evidens:

Retningslinierne er lavet i overensstemmelse med "European Guideline on the Management of Syphilis 2008" (IUSTI European STD Guidelines) samt Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sexual Transmitted Infections Treatment Guidelines 2010.

Evidensbaseret x ja ___ nej

Metode/redskab: Evidensvurdering

Indholdsfortegnelse	s. 1 - 2
1. Baggrund	s. 3
2. Epidemiologi	s. 3
3. Kliniske manifestationer	s. 3 - 5
• Primær syfilis	s. 3
• Sekundær syfilis	s. 4
• Latent syphilis	s. 4
• Tertiær syfilis	s. 4 - 5
• Kongenit syfilis	s. 5
4. Syfilis diagnostik	
• Serologi	s. 6 - 9
○ Serofaste reaktioner	s. 7
○ Reinfektion/reakivering	s. 7
○ Tolkning af screeningstests	s. 7
○ Falsk negative reaktioner	s. 7
○ Falsk positive reaktioner	s. 8
○ Skelnen mellem tidlig og sen latent syfilis	s. 8
○ Follow-up efter behandling	s. 8
○ Follow-up og beskyttelse af af seksual partnere	s. 9
• Fra læsioner	s. 9
○ Mørkefeltmikroskopi	s. 9
○ Treponema pallidum PCR	s. 9
○ Biopsi	s. 9
• Objektiv undersøgelse	s. 9 - 10

5. Behandling	
• Primær, sekundær og tidlig latent syfilis	s. 10
• Sen latent syfilis, syfilis af ukendt varigheds. 10	
• Tertiær syfilis (kardiovaskulær, gummatøs)	s. 10
• Jarisch-Herxheimers reaktion	s. 10 - 11
6. Neurosyfilis	s. 11 - 13
• Klinik	s. 11
• Symptomer	s. 11
• Diagnostik	s. 12
- lumbalpunktur indikationer	s. 12
- cerebrospinalvæske undersøgelser	s. 12
• Kriterier for diagnosen neurosyfilis	s. 12
• Behandling	s. 13
• Follow-up	s. 13
• Prognose	s. 13
7. Særlige forhold	s. 14 - 16
• Syfilis hos HIV positive patienter	s. 14
○ Klinik	s. 14
○ Diagnostik	s. 14
○ Behandling	s. 14
○ Follow up	s. 14
○ Partnerbehandling og beskyttelse af partner	s. 15
○ Neurosyfilis hos HIV positive patienter	s. 15
• Syfilis i graviditeten	s. 15
○ Baggrund	s. 15
○ Klinik og diagnostik	s. 15
○ Behandling	s. 15 - 16
○ Follow up	s. 16
• Syfilis og amning	s. 16
• Kongenit syfilis	s. 16 - 17
○ Klinik	s. 16
○ Diagnose	s. 17
○ Behandling	s. 17
• Reference liste	s. 18 - 21

Baggrund

Syfilis er en bakteriel infektion med den spiralformede spirokæt *Treponema pallidum*. Smitten er initialt lokal, dér hvor bakterien trænger igennem hud eller slimhinde, men udvikler sig meget tidligt til en systemisk infektion. Bakterien har udviklet avancerede mekanismer til at skjule sig for værtens immunsystem. Det er årsagen til at, der uden behandling er tale om en livslang infektion med sygdomsmanifestationer, der veksler over tid i forskellige stadier og med lange perioder uden symptomer.

Bakterien er 6-20 µm lang, men kun ca. 0,18 µm bred, og kan derfor ikke ses ved almindelig lysmikroskopi. Da den heller ikke rutinemæssigt kan dyrkes, baseres diagnostikken oftest på en kombination af serologi og kliniske symptomer. Bakterien har en meget lang delingstid på cirka 30 timer, og det nødvendiggør behandling med specielle protraherede penicillinpræparater, der giver en konstant høj penicillinkoncentration, så bakterien rammes på delingstidspunktet.

T pallidum er en skrøbelig bakterie, der kun kan leve kortvarigt udenfor værten. Smitten sker hovedsageligt seksuelt eller sjældnere vertikalt fra mor til barn. Alle gravide testes nu i Danmark for syfilis. Smitte via blod er mulig. Smitterisikoen afhænger af sygdommens stadie. Der estimeres en smitterisiko på op til 25% ved et enkelt samleje.

Epidemiologi

De sidste 10 år er antallet af diagnosticerede syfilistilfælde 10-doblet fra 34 tilfælde i 1999 til 373 i 2010 (434 i 2011). I 2003 udgjorde mænd, der har sex med mænd (MSM) 33% af de anmeldte tilfælde mod 86% i 2011. Over halvdelen af anmeldte personer med syfilis var HIV positive i 2008 denne andel var 34% i 2011 for mænd i det hele taget. Syfilis er en markør for ubeskyttet sex og således også en markør for smitterisiko for HIV.

Mellem 10-17% af de anmeldte har haft mindst et tidligere tilfælde af syfilis (2006-2010).

I 2011 blev seks kvinder diagnosticeret med syfilis i graviditetsscreeningen. I alt blev 35 kvinder anmeldt med syfilis i 2011, hvilket er en stigning i forhold til tidligere.

Der blev påvist 1 tilfælde med kongenit syfilis 2011. I 2010 blev der for første gang siden 2003 påvist kongenit syfilis i Danmark. (1).

Kliniske manifestationer af syfilis

Primær syfilis

Primærlæsionen dannes i form af en chanker på det eller de steder, hvor spirokæterne ved smitten er trængt ind. Den fremkommer i gennemsnit 3 uger efter smitte, men inkubationstiden kan variere fra 9-til 90 dage.

Chankeren debuterer typisk som en papel, der vokser, ulcererer og ender som et rundt eller ovalt uømt sår med en glat "ferniseret" overflade. Den bliver 1-2 cm i diameter med indurerede rande. Ofte er der lokal lymfeglandelsvulst, som i begyndelsen kan være ensidig. Ikke helt sjældent findes flere chankere samtidigt, og læsionerne kan i nogle tilfælde være atypiske, og specielt kan tilstedeværelsen af sekundær infektion give ømhed og pusdannelse. Chankeren svinder spontant i løbet af 3-6 uger.

Chankere findes hyppigst i genital- eller analområderne, og sjældnere på læber eller i mundhulen. De kan dog forekomme overalt på hud og slimhinder.

Sekundær syfilis

Sekundærstadiet fremkommer typisk nogle uger efter primærstadiet, men tidspunktet kan variere fra samtidig med chankeren og op til 6 måneder efter. Det præsenterer sig oftest som en systemisk sygdom med et influenzalignende billede præget af lettere feber, alment ubehag, muskelsmerter, halssmerter, hovedpine, universel lymfeglandelsvulst og et udslæt på hud og slimhinder.

Det initiale udslæt er roseola (det pletformede syfilid), der viser sig som diskrete symmetrisk udbredte erytematøse makulae. Det udvikler sig ofte til en mere papuløs affektion med røde eller rødbrune elementer 0,5 til 2 centimeter i diameter. De kan efterhånden blive skællende, eller sjældent pustuløse (specielt ved immundefekt), og det er karakteristisk, at håndflader og fodsåler er involverede. Oftest er udslættet ikke-kløende. Differentialdiagnoser til roseola er pityriasis rosea og guttat psoriasis.

Især hos mørkhudede kan der komme annulære, figurate læsioner i panden (venuskrone), og der kan ses hypo- eller hyperpigmenteringer.

I hårbunden kan forekomme en plettet alopeci med roseolaelementer på huden eller en helt diffus telogen alopeci med upåvirket hårbund.

På slimhinderne kan findes overfladiske ulcerationer, der ofte er grå-hvide med rødlig rand, og kan ligne after.

I fugtige varme områder, især genitalt, kan paplerne udvikles til flade verrukøse elementer, condylomata lata, der er rige på spirokæter og meget smittefarlige.

Samtidig med hud- og slimhindeaffektionerne kan der forekomme organpåvirkning fra et eller flere andre organsystemer som f.eks. hepatitis, meningit, kranienervpåvirkning, glomerulonefrit, irit, anterior uveit eller periostal inflammation. Symptomer på neurosyfilis er beskrevet senere i retningslinien.

De kliniske manifestationer i sekundærstadiet varer uger til måneder, og indenfor de første to år kan der opstå recidivudbrud.

Latent syfilis

Ubehandlet går sygdommen efter sekundærstadiet ind i et latent stadie uden symptomer. Perioden inddeles i en tidlig og sen latent fase. Risikoen for recidivudbrud og videresmitte falder væsentligt i den sene fase. Vi anbefaler samstemmende med CDC og IUSTI, at man skiller tidlig latent syfilis fra sen latent syfilis efter 1 år.

Tertiær syfilis

Ved ubehandlet syfilis vil cirka en tredjedel af patienterne efter en årrække udvikle sensyfilistiske symptomer. Disse kan være fra huden, knoglerne, centralnervesystemet eller indre organer, specielt hjertet og de store kar.

Tertiær syfilis i huden er i dag meget sjælden, men kan præsentere sig som multiple dybe indurerede rødbrune noduli. De heler over uger til måneder uden ardannelse. De kan hos nogle udvikles til ulcerative elementer, der efterlader atrofiske ar.

Gummadannelse kan ses i huden i form af en "kold absces" der primært ligger subkutant men sekundært involverer huden og kan dræne igennem et eller flere hudområder. Gummadannelser kan findes overalt i kroppen, men særligt hyppigt i knogler (periostit, gummatøs ostitis eller skleroserende osteitis). Gummata fandtes tidligere hyppigt i respirationsvejene specielt i næsesseptum, næseknogler og gan.

Ved sen kardiovaskulær syfilis findes oftest aneurisme i aorta ascendens, og tilstanden kan være asymptomatisk i årevis. Udvidelse af aortaroden kan give aortaklapinsufficiens, og inddragelse af koronararterierne medfører angina pectoris eller pludselig død.

Sen syfilis bør overvejes differentialdiagnostisk ved de fleste former for kronisk inflammation, tumorlignende affektioner og destruktive processer i stort set alle organer.

Tertiær CNS involvering er beskrevet under neurosyfilis.

Kongenit syfilis

Kongenit syfilis inddeles også i et tidligt og et sent stadie, der skiller efter 2. leveår. De fleste er asymptomatiske ved fødslen og symptomerne kommer hyppigst i 3.-8. leveår og hos næsten alle inden 3 måneders alderen. Vandigt nasalflåd er ofte det første tegn på medfødt syfilis. Det indeholder mange spirokæter og bliver senere purulent og hæmorrhagisk. Der kan opstå nasal obstruktion og ulceration.

Hudsymptomerne minder om fundene hos voksne i sekundærstadiet, men udslettet kan hos børn blive vesiko-bulløst. såkaldt pemphigus syphiliticus.

Som hos voksne i sekundær stadiet kan der være manifestationer fra diverse organsystemer. Der kan være hepatitis og hepato-splenomegali, klinisk eller radiologisk osteochondritis, nefrotisk syndrom, anæmi, leukocytose eller leukopeni, meningitis eller meningovaskulær syfilis, koreoretinit, glaukom og pneumonit.

Sen kongenit syfilis svarer til tertiær syfilis hos voksne og er meget sjælden i Danmark. Der kan være kraniofaciale misdannelser med frontal bossing og saddelnæse, misformede og hypoplastiske tænder, interstitiel keratitis, neural døvhed og neurosyfilis, der ofte kommer sent og ligner tertiær neurosyfilis hos voksne. Se endvidere under afsnittet "kongenit syfilis".

Syfilisdiagnostik

Syfilisdiagnostik

1. Serologi
2. Fra læsion: Mørkefeltmikroskopi, Treponema pallidum PCR, biopsi
3. Objektiv undersøgelse m.v

Ad. 1: Serologi

- **Non-treponemale (uspecifikke) antigen test:** WR og RPR (rapid plasma reagin test). Påviser antistoffer, der forekommer ved syfilis, men som ikke er rettet mod antigener i selve T.pallidum. Det primære antigen er kardiolipin. På OUH anvendes disse som screeningstests.
- **Treponemale (specifikke) test:** AF-G (anti-flagel IgG), AF-M (anti-flagel IgM) samt FTA-ABS (flourescent treponemal antibody-absorption test)
- **Primære screeningstests: treponemale tests:** TPHA (treponema pallidum haemagglutination assay), Århus Universitetshospital. Architect Syphilis TP (chemiluminescent microparticle immunoassay), Bispebjerg Hospital. De specifikke treponemale tests påviser antistoffer, som er rettet mod T.pallidum, er sædvanligvis specifikke og tyder på infektion med T.pallidum eller andre treponemer.

www.ssi.dk (modificeret)					FTA-ABS	
Syfilisstadium	WR	RPR	AF-M	AF-G	IgG	IgM
Inkubation	0	0	0	0	0	0
Primær 1. halvdel	0	0	0 – 3	0	0	0 – 1+
Primær 2. halvdel	0 – 10	0 – 8	2 – 8	0 – 8	0 – 3+	1+ - 2+
Sekundær og tidlig latent	8 – 15	4 – 256	8 – 0	6 – 16	3+ - 4+	2+ - 0
Sen latent	9 – 1	16 – 2	0	9 – 3	3+ - 4+	0
Sen neurosyfilis	≥15	≥256	0	≥16	3+ - 4+	0
Behandlet primær	Negativ efter 1 – 3 mdr.			Kan blive neg.		
Behandlet sekundær + tidlig latent	Negativ efter 3 – 6 mdr. (HIV positive op til 12 mdr.)			Forbliver ofte positive i >10 år		
Behandlet tertiær	Negativ efter nogle år			Forbliver ofte positive i > 10 år		
Insufficient behandlet	Kan blive negativ men kommer igen					
Reinfektioner	IgM reaktivitet forekommer sædvanligvis ikke, men ses ved 2. infektion, hvis 1. infektion er blevet behandlet meget tidligt					

Serofaste reaktioner: Man vil kunne se "serofaste reaktioner" hos en vis procentdel hos patienter behandlet for syfilis, specielt hvis de er behandlet i det sen-latente stadie. F.eks ses hos omkring 15% af HIV- negative patienter med primær eller sekundær syfilis ikke at have et firefold fald i RPR seks måneder efter behandling (2;3)

Reinfektion/reakivering: En firefold stigning i en non-treponemal test, konfirmeret ved en yderligere prøve, tyder på reinfektion eller reaktivering

NB! Sandt positive reaktioner ses også ved yaws, pinta og bejel (endemiske, non-veneriske treponematoser, som forekommer i 3. verdens lande)

Tolkning af screeningstests

Positiv screeningstest: Positiv TPHA eller T. pallidum antistof (Architect Syphilis TP) udløser undersøgelse på SSI for WR og RPR eller fuld syfilisserologi afhængig af aftale mellem den pågældende biokemiske afdeling og SSI:

- **WR og RPR 0, tidligere kendt med syfilis:** Ingen aktiv syfilis. Fraset ved anamnese med seksuel aktivitet med person, der har fået konstateret syfilis indenfor de sidste 3 måneder eller ved symptomer på syfilis, da skal bestilles udvidet syfilisserologi, og serologien skal følges op til 3 måneder efter smittetidspunkt
- **WR og RPR 0, ikke kendt med tidligere syfilis:** Tag udvidet syfilisserologi
- Viser den udvidede syfilisserologi f.eks positiv reaktion i AF-G og FTA-ABS og patienten ikke tidligere er kendt med syfilis, skal prøven gentages efter 2-4 uger. Er prøven fortsat positiv og tilhører patienten en risikogruppe, må patienten betragtes som havende latent syfilis af sen- eller ukendt varighed og behandles som sådan. Der ikke er mikrobiologisk evidens for spontan helbredelse ved syfilis. (8 [p.651]; Evidensgrad: ekspertudsagn)

Tolkning af øvrige syfilisserologi (4)

Falsk negative reaktioner:

- I "vindue perioden" 2 – 4 uger fra erhvervelsen af infektion til produktion af antistoffer
- Prozonefænomen: Det forhold, at en seroreaktion (-f.eks. agglutination) i visse tilfælde ikke finder sted ved høj koncentration af antistof, mens den indtræder ved fortynding af antistoffet
- I sen-stadiet af syfilis ses falsk negative reaktioner formentlig pga. en gradvis reduktion af kardiolin- antistof over tid (færre bakterier)

Falsk positive reaktioner:

- NB! Sandt positive reaktioner ved yaws, pinta og bejel
- Påvises kun sjældent med analysemetoder fra både den ikke-treponemale og den treponemale metodegruppe
- Positive fund ved AF-G og/eller FTA-ABS og negative fund ved de øvrige metoder kan ses ved f.eks. borreliose

Opdeles i:

- Akut type falsk positive reaktioner (<1/2 år): Ved visse infektioner, f.eks. Epstein Barr virus og varicella- zoster virus, samt ved vaccination (antistoffer mod cardiolipin forekommer forbigående ved disse tilstande)
- Kronisk falsk positive reaktioner (>1/2 år): Antistoffer mod kardiolipin forklarer hvorfor nogle autoimmune sygdomme har positiv WR, f.eks. lupus erythematosus og antifosfolipid syndrom

At kunne skelne mellem tidlig og sen latent syfilis (5;6)

Tidlig latent syfilis:

- Dokumenteret serokonversion eller en firefold stigning i titer af en nontreponemal test (WR,RPR) gennem de sidste 12 måneder
- En anamnese med symptomer forenelig med primær eller sekundær syfilis gennem de sidste 12 måneder
- Seksuel eksposition til en partner med påvist primær, sekundær eller tidlig latent syfilis indenfor de sidste 12 måneder

Non-treponemale (WR,RPR) serologiske titre er sædvanligvis højere ved tidlig latent syfilis end ved sen latent syfilis.

Follow-up efter behandling

- Hiv negative: Følges klinisk og serologisk med WR og RPR med følgende intervaller: 3, 6 og 12 måneder efter endt behandling (6). Det er faldet i de nontreponemale antistoffer man vurderer behandlingsrespons på, og der skal således ikke undersøges med udvidet syfilisserologi ved kontroller. Nr 320, SSI (WR og RPR) koster 425 kr, nr. 322, SSI (fuld syfilis serologisk us.) koster 1545 kr.
- Hiv positive: se under afsnittet HIV og syfilis ko-infektion

Follow-up og beskyttelse af seksualpartnere

- Alle seksualpartnere, hvor oral-, anal- og/eller vaginalsamleje har været involveret bør undersøges serologisk og klinisk
- For patienter med primær syfilis bør der foretages smitteopsporing tre måneder forud for diagnosen
- For patienter med sekundær syfilis bør denne periode være seks måneder, og for dem med klinisk reaktivering to år
- Man bør til faste seksualpartnere tilbyde umiddelbar "epidemiologisk" behandling, og prøvetagning, og især til gravide partnere
- Til øvrige "løse" seksualpartnere tilbydes udvidet syfilisserologisk undersøgelse ved første besøg, igen efter 6 og 12 uger
- Seksuel aktivitet bør ikke genoptages før chanker er ophelet og hududslæt svundet efter behandling. Der bør anvendes kondom i 3 uger efter endt behandling. Grænsen er arbitrær i det der ikke synes at foreligge evidens for, hvornår sexlivet kan genoptages efter behandling.

Ad. 2: Fra læsioner: chanker og condylomata lata

Mørkefeltmikroskopi:

- vask såret med isoton NaCl med gazeserviet
- skrab herefter i bunden af såret med urethral søger
- dyp herefter spidsen af urethral søgeren i en dråbe isoton NaCl på et objektglas og læg dækglass over
- immersionsolie på både dækglass og kondensor

Treponema pallidum PCR undersøgelse:

- floched swab + UTM (universal transportmedium) SSI
- Rekvisitionsnr.: 677, SSI- blanket "Bakterier"
- Høj sensitivitet ved relevante læsioner og høj specificitet

Biopsi til almen histologisk undersøgelse fra hudlæsion

- histologiseddel anføres obs syfilis
- der vil således gøres specialfarvning for spirokæter
- der vil ses plasmaceller

Ad 3: Objektiv undersøgelse mv.

Syfilis fra og med andet stadium kan afficere adskillige organer. Ud fra anamnesen og de objektive fund bør foretages neurologisk undersøgelse, henvisning til øjen- eller ørelæge, hvor dette findes relevant. Alle patienter med sen latent syfilis eller syfilis af ukendt

varighed bør man overveje at screene for asymptomatisk kardiovaskulær syfilis med røntgen af thorax, samt for neurosyfilis med neurologisk undersøgelse.

Behandling (5;6)

Primær, sekundær og tidlig latent syfilis:

Inj. benzathine penicillin (tardocillin) 2,4 MIE intramuskulært (1,2 MIE i hver natis) som éngangsdosis.

Ved penicillinallergi:

Tabl. doxycyklin 100 mg x 2 dgl. i 14 dage.

Alternativt tabl. tetracyklin 500 mg x 4 i 14 dage

Eller tabl. erythromycin 500 mg x 4 i 14 dage (resistens for erythromycin er rapporteret).

Inj. ceftriaxon 500 mg i.m. daglig i 10 dage er en mulighed. Der er dog en signifikant allergologisk krydsreaktion mellem cefalosporiner og penicillin, og anamnese med penicillin- anafylaksi er en absolut kontraindikation

Sen latent syfilis, syfilis af ukendt varighed og tertiær syfilis i form af kardiovaskulær eller gummatøs syfilis

Inj benzathine penicillin (tardocillin) 2,4 MIE intramuskulært (1,2 MIE i hver natis) x 3 med en uges mellemrum, dvs. dag 1, 8 og 15.

Ved penicillinallergi:

Tabl. doxycyklin 100 mg x 2 dgl. i 28 dage.

Alternativt tabl. tetracyklin 500 mg x 4 i 28 dage

Eller tabl. erythromycin 500 mg x 4 i 28 dage

Alternativt kan patienten desensibiliseres (i Allergicenter) og efterfølgende behandles med benzathine penicillin.

Herxheimers reaktion: Patienten informeres om mulighed for Jarisch-Herxheimers reaktion, som er en febril tilstand, der typisk opstår 6-12 timer efter første penicillin dosis. Reaktionen menes at skyldes en toksisk reaktion pga. et massivt henfald af treponemer med afgivelse af cytokiner.

Reaktionen er hyppigst i de tidlige stadier af syfilis. Der kan ses en opblussen i udslæt under sekundærstadiet .

Reaktionen er sjælden i sene stadier af syfilis, men kan potentielt forværre kardiovaskulær eller neurologisk involvering. I sådanne tilfælde bør behandling foregå under indlæggelse og forbehandles med tbl. prednisolon 20-60 mg i 3 dage, startende 24 timer før opstart af penicillinbehandling (5).

Vedrørende behandling under graviditet og Herxheimers reaktion se under afsnittet "Syfilis i graviditeten".

Neurosyfilis

Klinik

I ubehandlede tilfælde kan syfilis spredes til nervesystemet. Det kan forekomme tidligt og vise sig som akut syfilitisk meningit eller være asymptomatisk. 5 -12 år efter primærinfektionen kan udvikles meningovaskulær syfilis og senere endnu dementia paralytica og hele 10-25 år efter primærinfektionen kan tabes dorsalis optræde i tredje syfilisstadie.

Symptomer

Symptomatisk syfilis meningit (1.4%-6%) (7) :

Meningealia (hovedpine, lysskyhed, kvalme, opkastninger, nakke-ryg stivhed), konfusion, kranienervepareser herunder facialisparese, nyopstået døvhed eller tinnitus. Der kan også ses symptomer på intrakraniell trykstigning (8).

Oculære manifestationer: Nedsat syn uni- eller bilateralt; opticus neurit og syfilitisk uveit (6).

Meningovaskulær syfilis (3.2%-15%) (7)

Apoplektisk attack, kramper, apati, paræstesier.

Dementia paralytica/parenkymatøs syfilis (5%)(7)

Progredierende hukommelsessvækkelse, paranoide evt. megalomane træk, tremor, dysartri, manglende mimik, refleksforstyrrelser, pupilabnormiteter*

Tabes dorsalis/parenkymatøs syfilis (3%-9%)(7)

Paræstesier, stikkende smerter i huden, nedsat syn (syfilitisk opticus atrofi), pupilabnormiteter*, manglende senereflekser, sensorisk ataksi, blæredysfunktion

*Argyll Robertson pupil; ophævet lysrefleks, bevaret nærrefleks

Diagnostik

Lumbalpunktur m.h.p. undersøgelse af CSV såfremt positiv syfilis serologi samt (9;10;11)

- Kliniske neurologiske symptomer muligt forårsaget af neurosyfilis
- Kliniske øjensymptomer muligt forårsaget af okulær syfilis
- Kliniske otologiske symptomer muligt forårsaget af syfilitisk otitis

Og må overvejes ved:

- Relaps efter behandling af latent syfilis
- For personer hvis non-treponemale test- titre ikke falder firefold indenfor 6-12 måneder efter behandling

OBS! Samtidig med lumbalpunktur tages ny blodprøve m.h.p. udregning af IgG- index

Cerebrospinalvæske-undersøgelser

- Mikroskopi til celletælling, protein og sukker. Samtidig måles blodsukker.
- Syfilis-antistoffer: WR (VDRL), AF-G, AF-M & FTA-ABS (IgM + IgG) med beregning af intratekal index

Kriterier for diagnosen neurosyfilis i CSV (9;10;11;12)

- FTA-ABS positiv (treponemal antigen test)
og
 - Øget antal lymfocytter/monocytter (>5/mm³)
plus
 - IgG index>3 og/eller IgM index>3 (CSV)
eller
 - Positiv WR (VDRL) (non-treponemal antigen test)
 - Forhøjet spinalprotein
- OBS!* Diagnosen hviler på en kombination af det kliniske billede og spinalvæskefund

Andre overvejelser:

- Antallet af lymfocytter/monocytter kan være normalt ved neurosyfilis, særligt parenkymatøs neurosyfilis
- WR kan være negativ ved neurosyfilis (9;10;13;14)
- En positiv FTA-ABS i CSV konfirmerer ikke diagnosen neurosyfilis. En negativ test udelukker med høj sandsynlighed neurosyfilis, men ekskluderer ikke muligheden 100%.
- Kriterierne er ikke valideret for HIV-positive patienter

I tilfælde af sen neurosyfilis, bør der tillige undersøges for kardiovaskulær syfilis (røntgen af thorax) samt okulær syfilis (øjenlægetilsyn).

Behandling

Behandling af neurosyfilis foregår under indlæggelse.

- Inj. benzyl-penicillin (G-penicillin) 18-24 MIE i.v. dagligt fordelt på 3-4 MIE i.v. hver 4. time i 10-14 dage (6).
- Procain penicillin 1.2-2.4 MIE i.m. daglig PLUS probenecid 500 mg 4 gange daglig i 10-17 dage (15;17;21)

Ved penicillinallergi eller hvis parenteral behandling ikke tolereres

- Tbl. doxycylin 200 mg 2 gange dagligt i 28 dage (17;22) eller
- Inj. ceftriaxon 2 gram gange 1 dagligt i.v. eller i.m. i 10-14 dage. (23-27).
- OBS: Evidensen for brug af andre antibiotika end penicillin er svag, og nogle specialister anbefaler, at neurosyfilis-patienter med penicillinallergi skal desensibiliseres og efterfølgende behandles med penicillin (6;28).

OBS: *Herxheimers reaktion* kan forsøges forebygget/dæmpet med tbl. prednisolon 40 mg dagen før og 1. behandlingsdag.

Follow-up

Lumbalpunktur bør gentages 6-12 måneder efter behandling af symptomatisk neurosyfilis (29;30). Evt. gentages hver 6. måned indtil spinalvæsken er normaliseret (2;6;15-19). Spinalvæsken hos HIV-patienter med lavt CD4 tal (<200/mikroliter) tager længere tid om at normaliseres.

Er CSV uden pleocytose initialt er der ikke indikation for kontrollumbalpunktur.

Prognose:

Målet med behandlingen er at hæmme sygdomsprogressionen og så vidt muligt at revertere de kliniske symptomer. Behandlingsresponsen afhænger af infektionsstadiet. Hurtig forbedring ses ved tidlig meningeal neurosyfilis (fraset HIV-smittede, hvor

symptomerne kan persistere >1 år efter behandling) (29;31). Ved parenkymatøs infektion kan symptomerne persistere trods behandling (32;33).

Særlige forhold

Syfilis hos HIV-positive patienter

Omkring 1/3 af patienter med syfilis har samtidig HIV infektion (34). Generelt gælder det at HIV- positive patienter diagnosticeres, behandles og følges på samme måde som HIV-negative. Alle patienter med syfilis og ukendt HIV- status skal tilbydes og opfordres til at få kontrolleret deres HIV- status.

Klinik

Det er beskrevet, at der oftere ses multiple og atypiske chankere ved koinfektion, samt at koinficerede oftere har hududslæt ved sekundær syfilis (35). Overordnet set er klinikken dog uafhængig af HIV- status.

Diagnostik

Testresultater tolkes på samme måde som hos patienter uden HIV. Ved kliniske symptomer forenelige med syfilis og negativ serologi anvendes supplerende diagnostiske metoder, såsom biopsi, mørkefeltmikroskopi og PCR på relevant materiale.

Behandling

Tilgængelige data viser at behandlingseffekten er uafhængig af HIV- status (35). Derfor gives ved primær, tidlig latent og sekundær syfilis uden neurosyfilis inj. benzathin penicillin 2,4 millioner enheder i.m.. Ved sen latent og latent infektion af ukendt varighed gives inj. benzathin penicillin 2,4 millioner enheder i.m. x 3 med én uges mellemrum. Der findes intet velundersøgt alternativ til penicillinbehandling hos HIV- positive patienter. Ved penicillin-allergi kan tabl. doxycyclin 100 mg x 2 dgl. i 14 (21) dage anvendes. Denne behandling er førstevalget på epidemiklinikken på Rigshospitalet, der ikke har oplevet flere behandlingssvigt end forventeligt. Inj. ceftriaxon i.m. eller i.v. er ligeledes en mulighed, men den optimale dosis og behandlingsvarighed kendes ikke (23;36).

Follow-up

Ved syfilis og HIV-koinfektion er der muligvis en større risiko for behandlingssvigt. Størrelsen af denne risiko kendes ikke, men den er sandsynligvis beskeden. Omhyggelig opfølgning af klinisk og serologisk respons 3, 6, 9, 12 og 24 måneder efter behandling er vigtig. Da patienter, som følges regelmæssigt på de infektionsmedicinske afdelinger i

København, automatisk får målt syfilisserologi en gang årligt, er det ofte ikke nødvendigt med en kontrol 24 måneder efter behandling for syfilis.

Der er tale om behandlingssvigt, hvis der er kliniske symptomer forenelige med syfilis, hvis der ses en 4-folds stigning i RPR eller hvis RPR ikke har udvist et 4-folds fald 6-12 måneder efter behandling. I dette tilfældet skal der, hvis der ikke oplagt er tale om en reinfektion, foretages undersøgelse af cerebrospinalvæsken (CSV). Er denne normal gives behandling som ved sen latent syfilis.

Partnerbehandling og beskyttelse af partner

Da syfilis faciliterer infektion med HIV er information herom vigtig. Der skal anvendes kondom i minimum 3 uger efter behandling - også ved oral sex. Se endvidere under "follow-up og beskyttelse af seksualpartnere" side 9. Fast partner uafhængig af HIV- status foreslås partnerbehandlet og testet. Løse kontakter skal testes før behandling.

Neurosyfilis hos HIV positive patienter

Det er vigtigt at undersøge for CNS- symptomer inden behandlingsvalg. Der er beskrevet en øget forekomst af neurologiske komplikationer hos HIV-positive (37). Flere studier har vist at kliniske og parakliniske symptomer på neurosyfilis er associeret med CD4 positive T-celle ≤ 350 celler/ml og/eller en RPR titer på $\geq 1:32$ (38;39). Påvirkning af CSV med f.eks. mononukleær pleocytose og forhøjet protein- niveau uden samtidige kliniske symptomer, ses ofte hos HIV- positive patienter. Det har imidlertid ikke kunnet påvises at undersøgelse af spinalvæske hos patienter uden neurologiske symptomer bedrer prognosen. Derfor anbefales det, at lumbalpunktur kun udføres på patienter med neurologiske symptomer eller ved behandlingssvigt.

Behandlingen af neurosyfilis er uafhængig af HIV- status. Førstevalgs behandlingen er iv. penicillin 18-24 millioner enheder i døgnet. Ved penicillin allergi kan i.v. ceftriaxon anvendes (40).

Der skal foretages kontrol- undersøgelse af CSV hver 6. måned indtil celletallet er normalt. Behandlingsresponsen i CSV er muligvis langsommere hos specielt immunsupprimerede HIV-positive (29;30). Hvis antallet af celler i CSV ikke er aftaget efter 6 måneder eller hvis antallet ikke er normalt indenfor 24 måneder bør genbehandling overvejes.

Syfilis i graviditeten

Baggrund

Alle gravide i Danmark tilbydes screening for syfilis ved første graviditetsundersøgelse hos egen læge. Pga. høj andel af falsk positive screeningsresultater skal diagnosen bekræftes med fuld syfilisserologi via Statens Serum Institut, og denne skal sammenholdes med

anamnese og objektiv undersøgelse (41). Syfilis i graviditeten kan medføre kongenit syfilis, abort eller dødfødsel.

Klinik og diagnostik

Som for ikke-gravide.

Behandling

Behandling med penicillin er effektiv under graviditeten og forebygger kongenit syfilis, men der findes ingen sammenlignende studier på bedste behandlingsregime (44). Internationale guide lines anbefaler penicillinbehandling som til ikke-gravide afhængigt af sygdomsstadie (5;43). Ved penicillin- allergi bør desensibilisering overvejes mhp. efterfølgende penicillinbehandling (5;43).

Behandling af gravide med syfilis bør varetages i samarbejde med obstetiker. Særligt i sidste halvdel af svangerskabet tilrådes føtal ultralydsundersøgelse mhp. tegn på kongenit syfilis. Ved Herxheimer reaktion er beskrevet føtalt distress og præterm fødsel (43).

Follow-up

Serologisk og klinisk kontrol i uge 28-32 og ved fødslen(43). Herefter som for ikke-gravide. Inadækvat maternel behandling er mulig hvis fødslen sker indenfor 30 dage efter behandlingen eller hvis materielle antistof- titre ved fødslen er firefold højere end titeren før behandling (6).

Syfilis og amning

Det er vanskeligt at finde litteratur vedrørende dette emne. Emnet er dog relevant ved det tilfælde, hvor en biseksuel mand diagnosticeres med tidlig syfilis, og han og hustruen har genoptaget seksuallivet EFTER hustruen har født, men som ammer. I "mælkebanker" i England screenes alle donorer for syfilis. Idet *treponema pallidum* findes i cerebrospinalvæske, otolymphe og corpus vitreum i sekundær syfilis er det sandsynligt at antage, at bakterien også kan findes i brystmælk. Sekundære syfilislæsioner på brystvorten kan endvidere transmittere bakterien til det diende barn. "Epidemiologisk" behandling af mor og barn bør i sådan et tilfælde overvejes i fællesskab med pædiater. (personlig meddelelse Dr. Patrick French, Mortimer Market GUM clinic, London).

Kongenit syfilis

Klinik

Medfødt syfilis opstår ved transplacental transmission eller under fødslen via kontakt med infektiøse læsioner i fødselsvejen. Fosteret kan smittes allerede i 9.-10. gestationsuge(44). Risikoen for smitte er størst hos gravide med primær eller sekundær syfilis. I de første fire

år efter en ubehandlet syfilis infektion er risikoen for transmission op til 80 %, hvorefter den falder(44). Medfødt syfilis inddeles i tidlig og sen kongenit syfilis. Tidlig kongenit syfilis diagnosticeres i løbet af de to første leveår. Ved fødslen er barnet ofte asymptomatisk, men 2/3 udvikler symptomer i 3. til 8. leveuge(45). Ved tidlig kongenit syfilis kan ses præmaturitet, lav fødselsvægt, hepato- og splenomegali, blæredannende udslæt, knogleforandringer, rhinit, pseudoparalyse og feber. Sen kongenit syfilis diagnosticeres fra 3-20 års alderen og omfatter karakteristiske knogle- og tandanomalier samt interstitiel keratit og døvhed.

Diagnose stilles ud fra en kombination af nedenstående(5;43)

- Påvisning af *T. pallidum* ved mørkefeltmikroskopi eller PCR- undersøgelse af placenta/ obduktionsmateriale, suspekterte læsioner, kropsvæsker f.eks. næseflåd.
- Påvist syfilis hos moderen.
- Tegn på medfødt syfilis ved objektiv og/eller radiologisk undersøgelse.
- Positiv syfilis- serologi og/eller påvisning af antistoffer i cerebrospinalvæsken hos barnet. I praksis tages syfilisserologi samtidigt på mor og barn umiddelbart efter fødslen. Hvis barnets non-treponemale antistoftitter er 4 gange højere end moderens tyder det på kongenit syfilis. Påvisning af IgM antistoffer hos barnet tyder på kongenit syfilis, idet IgM antistoffer ikke passerer placenta. IgG antistoffer overføres transplacentalt til barnet og kan således ikke bruges i tolkningen af evt. kongenit syfilis. Barnets syfilis- serologi følges efter fødslen, stigende titre tyder på kongenit syfilis.

Behandling(5;43)

Inj. benzylpenicillin 150,000IE/kg/dag i.v. (fordelt på 6 daglige doser) i 10-14 dage.

Er CSV normal: Inj. Benzathine penicillin 50.000 enheder/kg i.m. som engangsdosis

Behandling og kontrol af kongenit syfilis er en specialistopgave, der varetages i samarbejde med pædiater.

Referencer:

1. EPI-NYT (Statens Seruminstitut, København), Syfilis 2000-2011.
2. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 1:S23-38.
3. Romanowski B et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005-9.
4. Syphilis: antistof, fuld undersøgelse, serum (R-nr 322, SSI).
5. French P et al. IUSTI: 2008 Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20:300-309.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Guidelines 2010. Syphilis
7. Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: e157-e168.
8. Holmes K. *Sexual Transmitted Diseases*. 4 th Edition p. 666
9. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219: 726-729.
10. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 224-234.
11. Schmidt BL VVVP. Laboratory diagnosis of neurosyphilis in Europe. IUSTI/WHO Conference on STI. Europe Syphilis Guideline Expert Workshop. Mykonos, Greece, 2004. 2011. Ref Type: Online Source
12. 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 1971-1979 incl. by Wassermann reaction (CWRM) in the cerebrospinal fluid. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1981; 96: 1-14.
13. van Eijk RV, Wolters EC, Tutuarima JA *et al*. Effect of early and late syphilis on central nervous system: cerebrospinal fluid changes and neurological deficit. *Genitourin Med* 1987; 63: 77-82.
14. Wolters EC, Hische EA, Tutuarima JA *et al*. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J Neurol Sci* 1988; 88: 229-239.
15. World Health Organisation. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 2004. <http://www.who.int/HIV> AIDS. 2011. Ref Type: Online Source

16. Brockmeyer NH. Syphilis 2001. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. 101-111. 2011. Springer Verlag. Ref Type: Online Source

- 19 -

17. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk. 2011. Ref Type: Online Source

18. Parkes R, Renton A, Meheus A *et al.* Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 73-88.

19. French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334: 143-147

20. Schoth PE, Wolters EC. Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987; 37: 1214-6.

21. Dunlop EMC. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985; 61:293-301. 2011. Ref Type: Online Source.

22. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 347-348.

23. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;93(5):481-488.

24. Hook EW, III, Baker-Zander SA, Moskovitz BL *et al.* Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986; 13: 185-188.

25. Marra CM, Boutin P, McArthur JC *et al.* A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-544.

26. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 415-6.

27. 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: 328-332.

28. Janier M VVVP. Syphilis and HIV infection: the European view. IUSTI/WHO Conference on STI. Europe Syphilis Guideline Expert Workshop, Mykonos Greece, 2004. 2011. Ref Type: Online Source.

29. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22(10):1145-1151.

30. Marra CM, Maxwell CL, Tantalø L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004; 38(7):1001-1006.
31. Simon RP. Neurosyphilis. *Arch Neurol* 1985; 42: 606-613.
32. Reynolds FW, Mohr CF, Moore JE. Penicillin in the treatment of neurosyphilis; dementia paralytica. *J Am Med Assoc* 1946; 131: 1255-1260.
33. Hahn RD, Webster B, Weickhardt G *et al.* Penicillin treatment of general paresis (dementia paralytica). *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 557-590.
34. Søborg B, Cowan S, Hoffmann S, Jensen JS. Syphilis 2010. *EPI-NYT* 2011;35a/11.
35. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M 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(5):307-314.
36. Smith NH, Musher DM, Huang DB, Rodriguez PS, Dowell ME, Ace W 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(5):328-332.
37. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men, four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(25):625-628.
38. Libois A, De WS, Poll B, Garcia F, Florence E, Del RA et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34(3):141-144.
39. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189(3):369-376.
40. Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agent for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30(3):540-544.
41. Cowan S, Christiansen A.H, Søborg B et al. Screening af gravide for hepatitis B, hiv og syfilis 2010. *EPI-NYT Uge* 15-2011.
42. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001143. Review.

43. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2010;59:1-110.

- 21 -

44. Woods CR. Congenital Syphilis- Persisting Pestilence. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:536-537.

45. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:495-501.