

1. Hensikt og omfang

Prosedyre for behandling og oppfølging av voksne pasienter med syfilis ved Olafiaklinikken. Det finnes egen prosedyre for medfødt/kongenital syfilis og mikrobiologisk/serologisk diagnostikk.

2. Ansvar

Utarbeidet av: M. Hanlon, H. H. Samdal, V. Ormaasen.
 Faglig ansvarlige: M. Hanlon og A. O. Olsen

3. Fremgangsmåte

Etiologi:

Syfilis forårsakes av spiroketen *Treponema pallidum*. Bakterien overføres ved direkte kontakt mellom slimhinner ved seksuell kontakt, inkl oralsex. Vertikal smitte skjer intrauterint fra mor til barn, selv i sent syfilis stadium.

Epidemiologi:

Syfilis er en sjelden sykdom i Norge, men insidensen har de siste årene økt, med utbrudd særlig blant MSM. MSIS fikk i 2013 meldt 185 tilfeller av primær, sekundær eller tidlig latent syfilis, mot 56 tilfeller i 2008.¹ Folkehelseinstituttet inkluderer bare primær, sekundær og tidlig latent sykdom (<1år etter smitte) i MSIS fordi seksuell smitte skjer sjelden etter to år. Epidemiologiske studier angir at mellom 48.5% og 62.1% av smittekontaktene til personer med tidlig syfilis blir smittet.²

Inkubasjonstid:

10 til 90 dager, vanligvis 3 uker.

Symptomer og forløp: se tabell nedenfor

Ervervet syfilis inndeles i flere stadier, men ikke alle smittede gjennomgår disse stadiene

Stadium	Inkubasjonstid/ Tid etter smitte	Symptomer/tegn
Primær syfilis	Fra 10 til 90 dager (vanligvis 14-21)	Sår, ofte forstørret regional lymfeknute, med spontan tilheling etter 2-6 uker. Mange merker aldri såret.
Sekundær syfilis	Fra noen uker til 2 år	Diverse symptomer som konsekvens av bakteremi/ immunkompleks i blod/ lymfesystem; Ukomplisert: lymfadenopati, redusert allmenntilstand, myalgi, artralgi, lavgradig feber, halsbetennelse, utslett (makler/papler/erosjoner/sår) i slimhinner, hepatitt, nefritt, kolitt, håravfall, (peri)osteitt Komplisert (tegn på nevrosyfilis): nevrologiske symptomer/funn grunnet affeksjon av hjernenerver (f.eks. fascialisparese, otitt), øyeffeksjon (f.eks uveitt, optikusnevritt), meningitt+/- vaskulitt. Ubehandlet kan dette føre til blindhet, døvhhet og demens.
Latent	Fra noen uker til ut livet	Symptomfri, men har positiv serologi
Nevrosyfilis	Fra noen uker til 30 år (både i tidlig og sen stadier)	Fra asymptomatisk til diverse symptomer avhengig av lokalisasjon (se komplisert sekundær syfilis og tertiær)
Tertiær	fra 5-25 år	Nevrologisk (meningovaskulær, paralysis generalis/ tabes dorsalis), psykiatriske symptomer (dementia paralytica) hjerte-kar affeksjon (aorta-anevrisme, aorta insuffisiens), gumma (granulomatøs prosess i hud el skjelett)

Diagnostikk:

Kliniske anamnese/undersøkelse

Ta en detaljert sykehistorie og klinisk undersøkelse og dokumenter spesielt tilstedeværelse/fravær av nevrologiske (inkl. syns- og hørselsrelaterte) og kardiovaskulære symptomer/tegn. Nevrologiske/kardiovaskulære symptomer må vurderes av spesialist i respektive fagfelt for å bekrefte korrekt behandling (f.eks kan øyesyntomer være et tegn på nevrosyfilis og krever både oftalmologisk tilsyn og spinalpunksjon), se de europeiske retningslinjene.

Tester

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

1. Tester for direkte påvisning av agens/for diagnostikk i tidlig fase hvor pasienten har sår.

a) Mørkefeltmikroskopi av eksudat fra sjanker/kondylomata lata gjøres på KIS lab/Olafiaklinikken. Bakterien overlever ikke lenge, derfor må preparatet mikroskoperes umiddelbart. Metoden skal ikke benyttes på munnlesjoner pga apatogene slimhinnepiroketer (ta heller *Treponema pallidum* PCR). Negativ mørkefeltmikroskopi utelukker ikke primær syfilis.

b) *Treponema pallidum* PCR er en relativ ny teknikk, og en god diagnostisk test både for primær sjanker (særlig munnlesjoner) og kondylomata lata). Analysen utføres ved

i) Mikrobiologisk avdeling OUS, Ullevål (samme transportrør og pinnetype som for herpes PCR. Ta evt. kontakt med Ullevål)

ii) Førstlaboratoriet (samme transportrør og pinnetype som for klamydia PCR).

Unngå mye blodtilblanding.

På spesielle indikasjoner og etter konferering/avtale med mikrobiolog (Ullevål), kan syfilis PCR også utføres på annet prøvemateriale (spinalvæske, corpus vitreum, bein og serum).

2. Serologiske tester

Utgjøres av to hovedgrupper:

a) Spesifikke treponema antistofftester: høy sensitivitet og spesifisitet.

- *Treponema pallidum* total antistoff: EIA IgG+IgM
- Syfilis IgM EIA
- TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutinasjonstest- mest spesifikk)

b) Non-treponematester (reagin-/cardiolipintester VDRL, RPR) høy sensitivitet, lav spesifisitet. Disse testene er kvantitative og kan korrelere med aktivitet av infeksjonen. Titerverdien brukes for å følge effekt av behandling. Lav titer (<8) utelukker ikke aktiv sykdom. Titerverdi > 8 regnes som forhøyet. NB! Testen kan også være positiv ved hiv, TB, immunologisk sykdom, feber, iv stoffmisbruk, osv. For en mer omfattende forklaring, se relevant serologisk prosedyre (anti syfilis total, RPR, TPHA, IgM).

Avdeling for mikrobiologi, Ullevål, utfører utvidet-/bekreftelsestesting etter følgende flytskjema:

Screeningstest: *Treponema pallidum* totalantistoff. Påviser IgM og IgG ved EIA metodikk.

Høy sensitivitet, og positiv 1-2 uker etter oppstart av sjanker. *T. pallidum* total antistoff forblir positiv uavhengig av behandling, men styrken på reaksjonen kan avta dersom infeksjonen er gjennomgått for lengre tid siden.

Sykdom utelukkes hvis test er negativ 90 dager etter eksponering.

Ved reaktivt resultat av screeningstest, dvs. grenseverdi/positiv reaksjon, utføres

Syfilis IgM (EIA) og TPHA for å bekrefte diagnosen. Lues reagin (RPR) utføres for å vurdere sykdomsaktivitet og effekt av behandling.

Dette skjer automatisk når du sender inn en prøve for serologisk testing av syfilis.

Syfilis IgM (EIA) testen kan, ved positivt resultat, bekrefte mistanke om tidlig infeksjon. Som regel blir testen negativ 3-12 mnd etter behandling (1-2 år ved sensyfilis). Kan også (men ikke alltid) bli positiv ved reaktivering. Testen er indisert ved spørsmål om medfødt syfilis.

T. Pallidum As (TPHA) Positive svar graderes fra + til ++++ og forblir positiv uavhengig av behandling. Styrken på reaksjonen er ikke egnet som kontroll av behandling, men kan avta dersom infeksjon er gjennomgått for lengre tid siden. Dersom behandling er gitt i tidlig stadium kan antistoffutviklingen påvirkes (dvs. spesifikt antistoff påvises ikke ved TPHA).

Lues reagintest (RPR): Vanligvis positiv 14 dager etter primærsjanker har oppstått. Skal synke etter behandling (se eget avsnitt)

Obs! Én enkelt prøve kan ikke skille mellom ferdigbehandlet/ ubehandlet syfilis selv om det er lave titre.

3. Screening

Sykepleier bestiller screeningstest: *Treponema pallidum* totalantistoff.

NB! Det er svært viktig at laboratoriet får fylldige kliniske opplysninger.

Hensikten med feltet for kliniske opplysninger på rekvisisjonen er å gi kliniker mulighet til å gi relevant informasjon til lege ved laboratoriet.

Gode, relevante opplysninger øker effektiviteten i laboratoriet, og gir grunnlag for riktige konklusjoner og råd fra laboratorielegen til rekvirenten. Misvisende eller manglende kliniske opplysninger kan gjøre det vanskelig å yte optimal service.

Behandling/Smitteoppsporing/Håndtering av ny indekspasient

1. Lues reagin (RPR) tas samme dag som oppstart av behandling, for å ha en utgangsverdi for titermålinger. Titerverdien skal reduseres til en firedel av utgangsverdi etter 6-12 mnd. (f.eks utgangstiter på 16, skal være maks 4 etter 12 mnd).

2. Behandling med antibiotika (se tabell 2 nedenfor). Sykepleier bekrefter at behandlingen gis dag 1., dag 8. og dag 15. (+/- 1 dag). Ved avvik skal lege konfereres og det skal noteres i journal.

3. Gi skriftlig "Behandlingskort" med info om behandlingen til pasienten.

4. Sex bør unngås til hele behandlingen er avsluttet (tidlig syfilis i minst 14 dager og frem til synlig sår er borte, sen syfilis i 21 dager) og pasienten bør få skriftlig informasjon om tilstanden. (http://ehandbok.ous-hf.no/Modules/Module_136/handbook_view.aspx).

5. Smitteoppsporing av smittekontakter for vurdering/behandling.

- Primær syfilis: identifisere sexpartnere fra de siste 3 mnd før symptomdebut.
- Sekundær syfilis: identifisere sexpartnere fra de siste 6 -24 mnd før symptomdebut
- Tidlig latent syfilis: identifisere sexpartnere fra de siste 12-24 mnd.
- Syfilis i eller etter svangerskap: undersøkelse av den nyfødte (umiddelbart etter fødsel) og eventuelle eksponerte barn.

6. Smittekontakter:

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Syfilis - diagnostikk og behandling	Godkjent av: Jorunn Hagen Rønsen	Dokument-Id: 51214 - Versjon: 0	Utskriftsdato: 30.01.2017
Dokumentansvarlig: Karianne Nodenes			Side 2 av 4

Epidemiologisk behandling av "regelmessig" sexpartner er anbefalt.

Generelt bør en ha lav terskel for epidemiologisk behandling, særlig hvis smittekontakt har vært eksponert i de siste 90 dagene.

Hvis smittekontakt ikke vil ha epidemiologisk behandling, må han/hun

a) avstå fra seksuell kontakt til syfilis er utelukket

b) ta syfilisprøve både som nullprøve, 6 og 12 uker fra siste risiko.

Ved positive prøver blir partner ny indekspasient.

Andre prøver som bør tas ved positiv syfilis serologi

1. Serologi: HIV, evt. hepatitt B/C, og SOI sjekk (klamydia, gonore og evt. Mycoplasma genitalium)

2. Evt. spinalpunksjon ved: neurologiske symptomer, oftalmologiske/otologiske symptomer, tegn på aktiv tertiær syfilis, behandlingssvikt.

Spinalvæske sendes både til mikroskopi, differensiertelling, biokjemi og mikrobiologi for både treponematester og PCR.

Syfilis serologi og serumglukose tas samtidig som spinalpunksjon.

3. Evt. rtg thorax ved mistanke om tertiær syfilis (obs utvikling av aortaaneurisme)

Antibiotikabehandlingstabell

Syfilis stadium	Behandling
Primær/ Ukomplisert sekundær / Tidlig latent syfilis (<1år etter smitte)	Benzatinpenicillin (Tardocillin/Bicillin L-A) 2.4mill IU i.m. (1.2mill IU i hver nates) som engangsdose Pasient skal observeres 30 minutter etter sprøyter. Graviditet konferere med spesialist med relevant erfaring. Ofte Benzatinpenicillin (Tardocillin/Bicillin L-A) 2.4mill IU i.m. (1.2mill IU i hver nates) x1 Noen eksperter anbefaler 2 doser, gitt med en ukes mellomrom (2.4 millIU im x2) dag 1, 8(+/- 1 dag) OBS JARISH HERXHEIMER REAKSJON (risiko preterm fødsel/fetal distress) Penicillinallergi ikke gravid Doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dager
Sen latent/ Latent syfilis av ukjent varighet: (>1år etter smitte) Kardiovaskulær, Gummatøs	Benzatinpenicillin (Tardocillin/Bicillin L-A) 2.4mill IU i.m. (1.2mill IU i hver nates) ukentlig i 3 uker (dag 1, 8, 15 (+/- 1 dag)). Om sykepleier oppdager avvik i forhold til behandlingsintervall skal lege kontaktes. Graviditet <i>Latent syfilis</i> behandles som ikke-gravid (se over) OBS JARISH HERXHEIMER REAKSJON (risiko preterm fødsel/fetal distress) Ved kardiovaskulær/nevro/gummatøs tegn konferere med erfaren spesialist Penicillinallergi ikke gravid Doxycyklin 100 mg x 2 i 28 dager
Neurosyfilis/øyeaffeksjon:	Benzylpenicillin 18-24 mill enheter daglig (f.eks 5 mill iv x 4- 6 ganger om dagen) i 10-14 dager. Penicillinallergi ikke gravid Penicillin desensibilisering og standard neurosyfilis behandling

Komplikasjoner etter behandling:

Jarish- Herxheimers (JH) reaksjon: toksisk reaksjon pga massivt henfall av T pallidum. Kan komme noen timer etter første injeksjon. Symptomer: feber, uvelhet, muskel- og leddsmerter, hodepine. Går over i løpet av 12- 24 timer og kan behandles symptomatisk (paracetamol). Info til pasienten om dette FØR behandlingsstart. Ved svangerskap, kardiovaskulær og neurosyfilis kan JH reaksjon være alvorlig/livstruende. Vurdering av forebyggende prednisolon kan vurderes se IUSTI retningslinjer.³

Vanlige komplikasjoner relatert til i.m. sprøyte eller penicillinbruk kan også oppstå.

Kontroll og oppfølging:

1. Syfiliserologi-kontroll hos sykepleier 3, 6 og 12 mnd etter behandling (kfr avsnitt vedr Lues reagin test). Blodprøver bør tas tidligere hvis mistanke om behandlingssvikt/ny smitte. IUSTI-guidelines anbefaler også kontroll en måned etter behandling. Klinisk kontroll en måned etter oppstart av behandling kan vurderes, spesielt ved primær lues hvor det gis kun en injeksjons-behandling. Hos hiv-pos kan en vurdere kontroll etter 9 måneder, dette da syfilis kan reaktiveres ved hiv selv etter tilsynelatende vellykket behandling. Årlig syfilisserologi bør deretter tas av hiv-pos. Ellers er det samme oppfølging for hiv-pos og hiv-neg.

2. Ved kontroll skal følgende tester bestilles: T. pallidum total antistoff, T. Pallidum IgM og Lues reagin. Det er viktig å skrive kliniske opplysninger på rekvisisjon (f.eks "3 måneders kontroll etter syfilis behandling").

3. Hiv-prøve 3 måneder etter siste risiko og evt hepatitt B/ C ved kontrollbesøk etter 3 og 6 måneder.

Oppfølging av nyfødte (uansett stadium av mors infeksjon): I tillegg til kliniske undersøkelser må det tas prøve til

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Syfilis - diagnostikk og behandling	Godkjent av: Jorunn Hagen Rønsen	Dokument-Id: 51214 - Versjon: 0	Utskriftsdato: 30.01.2017
Dokumentansvarlig: Karianne Nodenes			Side 3 av 4

syfilisserologi ved fødsel, 3, 6 og 9 mnd (om ikke negativt resultat tidligere)

Meldeplikt ved påvist tilfelle:

Skriftlig nominativ melding *anonymt* (gruppe B- sykdom) på eget skjema til MSIS.

4. Definisjoner

MSM - Menn som har sex med menn

IUSTI - The International Union against Sexually Transmitted Infections

5. Referanser

1 Gonore og syfilis i Norge 2013.

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6263:0:25,8305&MainContent_6263=6496:0:25,8321&Content_6496=6178:109951:25,8321:0:6562:1:::0:0

2. "How infectious is Syphilis?" Schober et al. Br J Vener Dis 1983; 59:217-9

<http://sti.bmj.com/content/59/4/217.full.pdf+html>

3) 2014 European Guideline on the Management of Syphilis.

<http://iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>

Andre resurser

1) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5912.pdf>

2) Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv infeksjon i Norge 2014.

<http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/Faglige-retningslinjer-hiv-2014.pdf>

3) UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008 <http://www.bashh.org/documents/1879.pdf>

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Syfilis - diagnostikk og behandling	Godkjent av: Jorunn Hagen Rønsen	Dokument-Id: 51214 - Versjon: 0	Utskriftsdato: 30.01.2017
Dokumentansvarlig: Karianne Nodenes			Side 4 av 4