

# Syfilis

## Bakgrund

Syfilis orsakas av en gramnegativ spiroket; *Treponema pallidum subsp. pallidum*. Denna sprids genom sexuell kontakt, via blod samt från mor till foster via placenta. Enligt WHO inträffade ca 8 miljoner nya fall globalt år 2022 och kongenital infektion är ett stort problem i många länder.

I Sverige minskade syfilis under 1900-talets slut, men därefter har antal fall ökat. År 2024 rapporterades 412 fall (incidens 3.9 fall per 100 000 inv). Infektionen är vanligast hos män (91 %) och då framför allt bland män som har sex med män (MSM). Sverige angavs som smittland i majoriteten av fallen.

Svårigheterna kring handläggning av syfilis rör framför allt diagnostiken, som i de flesta fall baseras på serologi vilket i sig har en inbyggd fördröjning. Tolkningssvårigheter kan särskilt föreligga när det gäller patienter som haft syfilis tidigare.

## Syfilis och smittsamhet

Syfilis smittar vid vaginala och anala samlag samt vid oralsex. Endast tidig syfilis (smitta inom ett år) anses vara smittsam vid sexuell kontakt, medan blodsmitta och smitta till foster kan ske även vid sen syfilis (smittotillfälle mer än ett år tillbaka i tiden).

## Stadieindelning och klinik vid syfilis

- **Primär syfilis (tidig syfilis)**

Inkubationstiden är 10–90 dagar (vanligen 2–3 veckor). På inokulationsstället, oftast genitalt, ses klassiskt ett indurerat, ofta oömt och solitärt sår med ren glänsande sårbottnen (hård schanker). Även ytliga och multipla sår kan ses, men detta är mindre vanligt. Efter någon vecka kan lokala oömma, hårda adeniter palperas. Utan behandling läker såret på 6–8 veckor. Möjliga differentialdiagnoser till primärsyfilis är sår orsakade av HSV och Mpox.

- **Sekundär syfilis (tidig syfilis)**

Symtom uppträder 4 - 10 veckor efter debut av primärsåret som inte alltid är läkt. Spiroketerna kan sprida sig via blodet till ett flertal organ, inklusive CNS. Kliniken är mycket skiftande. Allmänsymtom såsom måttlig feber och huvudvärk samt generell lymfadenopati kan ses. Mest karaktäristiskt är hud- och slemhinneförändringar som kan imitera olika dermatoser. Typiskt ses makulära, rödbruna hudutslag på bålen, ibland även i handflator och på fotsulor. Condylomata lata är vårtliknande, fuktiga förändringar som framför allt kan ses anogenitalt. CNS-symtom med påverkan på ögon, öron och kranialnerv kan förekomma och i sällsynta fall t ex kliniskt manifest hepatit eller nefrit. Utan behandling kan recidiv av symtomgivande sekundärsyfilis ses under första året efter smittotillfället.

- **Tertiär syfilis (sen syfilis)**

Tertiär syfilis är sedan decennier mycket ovanligt i Sverige och kan delas in i benign tertiär syfilis (drabbar hud och skelett), kardiovaskulär syfilis och sen neurosyfilis. Sjukdomsbilden är mycket varierande beroende på vilka organ som angrips och symtomen uppträder först många år efter smittotillfället.

- **Latent syfilis**

Definieras som positiv syfilisserologi hos person som inte har några kliniska symtom och som inte fått adekvat syfilisbehandling. Infektionen delas in i **tidig latent syfilis**, med smittotillfälle senast ett år före diagnos, och **sen latent syfilis** där smittoöverföring skett för mer än ett år sedan. Tidpunkten för smittoöverföring kan ofta vara svår att fastställa.

**I fall av syfilis med oklar duration kan man överväga att ge behandling som vid sen syfilis, medan kontaktpårning utförs som vid tidig syfilis.**

Patienter med latent syfilis bör genomgå klinisk undersökning, inklusive bedömning av hud- och slemhinnor och neurologstatus, samt genomgång av sexualanamnes.

- **Neurosyfilis**

Kan uppstå under alla stadier av syfilis, i ovanliga fall redan samtidigt som ett primärsår, men i de flesta fall parallellt med pågående sekundär syfilis. Neurologiska symtom med kranialnervspåverkan, syn- eller hörselpåverkan, meningit, stroke och påverkat mentalt status kan ses inom de första åren efter smitta. De sena neurologiska manifestationerna (till exempel tabes dorsalis och pares) ses oftast runt 10–30 år efter smittotillfället, även om enstaka fall kan debutera tidigare.

Hos gravt immunsupprimerade patienter (nydiagnosticerad AIDS med låga CD4-tal) kan neurosyfilis gå helt utan symptom trots tydliga fynd i likvor.

***Icke-veneriska treponematoser (yaws, pinta, endemisk syfilis (bejel))***

Dessa infektioner är oerhört ovanliga, men kan fortfarande förekomma i isolerade och fattiga delar av Asien, Afrika, Syd- och Mellanamerika. Vid utredning av misstänkt syfilis hos en person som kommer från sådant område kan man överväga icke-venerisk treponematos. Serologin kan inte skilja mellan syfilis och de nära besläktade icke-veneriska treponematoserna.

## **Diagnostik**

### ***Indikation för testning***

Epidemiologisk eller klinisk misstanke på infektion, sexuella utlandskontakter, MSM, prostitutionskontakter, hiv-infekterade samt frikostigt vid oskyddat samlag med flera partner. Blodgivare och gravida kvinnor testas rutinmässigt för syfilis.

**Vid konstaterad syfilis bör man alltid ta prov för övriga STI, inklusive hiv. Man bör också överväga om behov finns för PrEP-behandling (förebyggande behandling mot hiv) till patient (ffa MSM) med nydiagnostiserad syfilis.**

### ***Provtagning och laboratoriemetoder***

Vanligen baseras diagnosen på serologi. Serologin kan vara svårbedömd och det är angeläget att ha tillgång till minst två specifika och ett ospecifikt titrerat syfilistest. Serologin kan vara negativ de första veckorna efter debut av primärsåret, men man kan då använda direktpåvisning av spiroketen för diagnos.

**Direktpåvisning (NAAT) av *T. pallidum*** kan göras på sårsekret (primärsår) eller på prov från vätskande hud-, slemhinne-lesioner (sekundär syfilis). NAAT kan vid behov också utföras på fostervattenprov vid misstanke på fetal infektion.

- Sårsekret för NAAT för *T. pallidum* tas med vanlig odlingspinne. Om lokalt mikrobiologiskt laboratorium inte utför analysen kan provet skickas vidare till Karolinska sjukhuset eller Sahlgrenska.

### **Serologiska tester**

- **Specifika treponemala tester:** påvisar antikroppar (ofta både IgG- och IgM-antikroppar) riktade mot *T. pallidum* och kommer oftast 1–2 veckor efter debut av primärsåret. Förutom TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) och TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination test) finns ett stort antal treponemala syfilistester baserade på definierade epitoper hos *T. pallidum*, dessa används för screening. Vid positivt utfall i ett screeningstest krävs testning även med TPHA / TPPA och VDRL / RPR (se

nedan) med titrering. För säker diagnos krävs positivt utfall i två specifika syfilistester. TPPA har använts i många år och anses vara mest känslig, men företaget saluför inte längre testen i Europa. TPHA ligger oftast ett titersteg lägre än TPPA och reaktiviteten kan komma något senare.

Tillgängliga tester för IgM har låg sensitivitet och specificitet, men IgM kan vara en markör för kongenital syfilis då IgM inte överförs via placenta.

Antikropps-nivån på de treponemala testerna är inte korrelerad till sjukdomsaktivitet och kvarstår oftast livslångt. Falskt positiv reaktivitet kan förekomma, men är ovanligt.

- **Ospecifika icke-treponemala tester:** påvisar ospecifika antikroppar och blir vanligen positiva inom några veckor efter smittotillfället. Testerna kan vara negativa i början av det primära stadiet och det kan ta upp till 4 veckor efter debut av primärsåret innan alla patienter hunnit utveckla dessa antikroppar. De mest använda testerna är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) och RPR (Rapid Plasma Reagin). Vid sekundär syfilis är RPR / VDRL alltid positiv, men negativ RPR / VDRL utesluter inte sen syfilis. De ospecifika testerna är kvantifierbara och används för att bedöma sjukdomsaktivitet och serologiskt svar efter behandling. Falskt positivt resultat kan ses vid andra infektioner, autoimmuna sjukdomar och graviditet. Detta utgör dock inget problem då man numera screenar med specifika syfilistester först.
- **Svårtolkade serologiska mönster:** antibiotikabehandling mot annan infektion eller intermittent användning av doxycyklin ("Doxy-PEP") kan försvåra tolkningen genom att försena utvecklingen av eller sänka titern på VDRL / RPR.

### **Neurosyfilis, diagnostik**

Lumbalpunktion (LP) rekommenderas vid neurologiska symtom. Vad gäller ögon- och öron-syfilis så kan dessa dock förekomma både som isolerad sjukdom och som en del i neurosyfilis. En patient med enbart ögon- eller öron-symtom, utan tecken till annan kranialnervpåverkan eller annan neurologisk påverkan i övrigt, behöver inte genomgå lumbalpunktion. Fallen skall dock behandlas som neurosyfilis och i samråd med ögon- respektive ÖNH-läkare. Det är önskvärt med undersökning av syn och hörsel innan behandlingen påbörjas. Uppföljning av syn- och hörselnedsättning planeras därefter av respektive specialist.

LP rekommenderas alltid vid tertiär syfilis, oavsett symtombild.

För neurosyfilis saknas strikta laboratoriediagnostiska kriterier. Diagnosen baseras på en sammanvägning av analys svar från diagnostik på serum och likvor samt kliniska symptom.

VDRL har hög specificitet i likvor men anges vara positiv i endast 30–50 % av fallen. Treponemala antikroppar i likvor kan vara passivt överförda eller bildade inom CNS. Förr beräknades kvoten mellan TPHA / TPPA-titer i serum och i likvor, men osäkerhet råder kring hur stor vägledning detta svar ger och denna metod rekommenderas inte längre i internationella riktlinjer.

En TPHA titer i likvor >1/320 stödjer neurosyfilisdiagnosen, medan negativ TPHA i likvor med stor sannolikhet anses kunna utesluta neurosyfilis.

Pleocytos (ökat antal vita blodkroppar i likvor) med mono>poly, förhöjt totalprotein och IgG-index talar för aktiv CNS-infektion.

NAAT för *T pallidum* kan göras på likvor efter diskussion med mikrobiolog. Analysen är inte validerad för likvor på svenska mikrobiologiska laboratorier, men positivt fynd talar starkt för neurosyfilis.

Neurosyfilis anses mindre sannolik om VDRL i serum är negativ.

### **Behandling**

Alla fall av syfilis ska handläggas av eller i samråd med venereolog. Indikationerna för behandling är vida då det inte finns någon säker markör för utläkning. Vid fall av positiv syfilisserologi utan säker

uppgift om tidigare behandling ges behandling för att eliminera risken för senare aktivering av infektionen.

Smittotillfället kan vara svårt att fastställa och vid tveksamhet bör man behandla som vid sen infektion.

Förstahandspreparat är penicillin och ingen resistensutveckling har noterats. Syfilisinfektionen botas med låga doser av penicillin men det krävs kontinuerlig penicillinemi varför depotpreparat av penicillin rekommenderas i första hand. Sedan länge används Tardocillin<sup>®</sup>, ett licenspreparat med benzatinpenicillin (fabrikat Infectopharm) som även innehåller lokalanestetikum lidokain. Detta ges som en djup intramuskulär (im) injektion. Det är viktigt att aspirera innan injektionen ges för att undvika intravasal injektion (se nedan om Hoignés syndrom).

Vid första behandlingstillfället rekommenderas att man observerar patienten 10–15 minuter efter första injektionen (i ena skinkan) innan injektion ges i den andra skinkan. Man rekommenderar även att adrenalin (t ex Epipen), kortison och antihistamin finns tillgängligt.

Tablett doxycyklin kan ges vid penicillinallergi och klinisk erfarenhet visar att detta fungerar väl. En nackdel med peroral behandling är att man inte har kontroll på följsamheten.

I samband med behandlingsstart skall färsk serologi tas, för att kunna jämföra VDRL / RPR-nivån före och efter behandling.

#### ***Primär, sekundär och tidig latent syfilis, behandling***

Benzatinpenicillin med lidokain (Tardocillin<sup>®</sup>) 2,4 miljoner enheter (ME) dag 1. Ges som im injektion, 4 mL (1,2 ME) i vardera skinkan. Till gravida bör man överväga att ge två injektioner Tardocillin med en veckas mellanrum vid tidig syfilis. Två injektionstillfällen kan även övervägas för patienter med stora och djupa primärsår, uttalade symptom av sekundärsyfilis med feber / lymfkörtelförstoring / omfattande hudutslag, samt för gravt immunsupprimerade patienter.

#### ***Sen latent syfilis och syfilis av okänd duration, behandling***

Tardocillin<sup>®</sup> 2,4 ME im dag 1, dag 8 och dag 15 (se info om injektionen ovan).

Enligt CDC: Om en oundviklig förskjutning av doserna uppstår talar farmakologiska data för att nästa injektion bör ges inom 9 dagar, men klinisk erfarenhet talar för att längre intervall möjligen kan accepteras (upp till 10–14 dagar enligt CDC) innan man börjar om behandlingen.

Gravid kvinna: om >9 dagar gått mellan injektionerna bör hela behandlingen göras om.

#### ***Penicillinallergi (eller vid allergi mot lidokain), behandling vid tidig och sen syfilis***

T. Doxycyklin 100 mg x 2 i 14 dagar vid tidig syfilis och i 28 dagar vid sen syfilis.

#### ***Alternativa behandlingar vid tidig och sen syfilis utifrån olika internationella riktlinjer***

**Tidig syfilis:** T. Tetracyklin 500 mg x 4 i 14 dagar (risk för gastrointestinala biverkningar och sämre följsamhet med tanke på dosering).

Ceftriaxon 1 g (med lidokain) im dagligen i 10 dagar (relativt få studier i nuläget).

Procainpenicillin 600 000–1,2 ME im dagligen i 10–14 dagar.

Observera att makrolider (Azithromycin, Erythromycin) inte längre rekommenderas pga risk för resistens och därmed hög risk för otillräcklig behandlingseffekt.

**Sen syfilis:** T. Tetracyklin 500 mg x 4 i 28 dagar (risk för gastrointestinala biverkningar och sämre följsamhet med tanke på dosering).

Ceftriaxon 2 g im eller iv dagligen i 10–14 dagar.

Procainpenicillin 600 000–1,2 ME im dagligen i 17–21 dagar.

#### ***Neurosyfilis (inklusive ögon - och öronsyfilis) behandling***

Bensylpenicillin 18–24 ME (ca 10–14 g) / dygn iv, fördelat på upp till 6 doser per dygn, eller som kontinuerlig infusion, i 10–14 dagar.

Då denna behandlingstid blir kortare än vid behandlingen av sen syfilis rekommenderas i CDC:s riktlinjer (men inte i IUSTI:s) därefter Tardocillin® im 1-3 injektioner med en veckas mellanrum för att få jämförbar behandlingstid som vid sen infektion (vid sen syfilis har man penicillinemi i  $\geq$  tre veckor när tre injektioner Tardocillin givits). Detta skulle innebära att man ger 2 injektioner med Tardocillin efter 10 dagars iv behandling. Den första Tardocillin injektionen ges efter avslutad Bensylpc vid den tidpunkt då nästa dos av Bensylpc skulle ha givits - om man hade fortsatt med denna behandling.

#### **Alternativa behandlingar vid neurosyfilis:**

T. Doxycyklin 200 mg x 2 i 28 dagar (enl riktlinjer från UK 2024, rekommenderas däremot inte av CDC eller IUSTI).

Ceftriaxon 1–2 g im eller iv dagligen i 10–14 dagar (enl riktlinjer från CDC 2021, IUSTI 2020). Detta kan ges om inte anamnes på anafylaxi mot penicillin föreligger. Dock är risken för korsreaktivitet mellan penicillin och tredje generationens cefalosporiner mycket låg. I riktlinjerna från UK rekommenderas dosen 2 gr vid ceftriaxon (im eller iv i 10-14 dagar). Det vetenskapliga stödet för ceftriaxon är dock fortfarande något begränsat.

Som alternativ vid penicillinallergi rekommenderas också desensibilisering för penicillin och därefter behandling med bensylpenicillin enligt ovan.

#### ***Benign tertiär syfilis och kardiovaskulär tertiär syfilis, behandling***

Tardocillin® 2,4 ME im dag 1, dag 8 och dag 15.

#### ***Gravid kvinna med allergi mot penicillin, behandling***

Något fullgott behandlingsalternativ till penicillin finns inte. Med RAST och hudtest bör penicillinallergi helst uteslutas eller bekräftas. Enligt CDC rekommenderas att allergiska gravida kvinnor desensibiliseras och därefter behandlas med Tardocillin®.

I Janusinfo står: "Första generationens cefalosporiner kan korsreagera med penicillin, men risken är försumbar med de parenterala cefalosporiner som finns på marknaden idag" och enligt WHO:s riktlinjer från 2016 kan man överväga ceftriaxon 1 gr im dagligen i 10–14 dagar, under övervakning initialt (om inte anamnes på anafylaxi mot penicillin finns). Enligt CDC finns dock fortfarande för lite data för att använda cefalosporiner vid behandling av gravida kvinnor.

Ett alternativ under första trimestern är doxycyklin enligt dosering ovan.

För praktisk handläggning av gravid kvinna med syfilis, se nedan.

#### **Reaktion på syfilisbehandling**

##### ***Jarisch-Herxheimer reaktion***

Feberreaktion inom 24 timmar efter inledd syfilisbehandling. Ses oftast vid tidig syfilis (hos 50–70 %). Klingar av inom 1 dygn. Vid behov kan paracetamol ges.

Kopplat till Jarisch-Herxheimer reaktionen kan prematurt värkarbete och påverkan på fostret förekomma. Risken för denna reaktion är störst vid behandling av tidig syfilis. Behandlingen kan då ges ineliggande och fosterövervakning kan övervägas utifrån graviditetstid om förlossning är ett alternativ vid allvarlig fosterpåverkan / hotande fosterdöd.

##### ***Hoignés syndrom***

Psykosliknande bild med dödsångest och hallucinationer i samband med injektionen. Finns beskrivet vid behandling med Tardocillin® och procainpenicillin. Orsaken är inte klarlagd, men man har diskuterat om orsaken är intravasal injektion, och det är alltid viktigt att aspirera innan man injicerar preparatet. Reaktionen går över på 20–30 min. Vid behov ges diazepam rektalt eller im.

### **Uppföljning efter syfilisbehandling**

Efter behandling av en **tidig infektion** blir de ospecifika serologiska testerna i allmänhet negativa inom 1–2 år, medan de specifika kvarstår positiva i många år eller livet ut.

Blodprov för serologi (titrerad VDRL / RPR) rekommenderas efter 6 och 12 månader vid tidig syfilis och VDRL- / RPR-titern bör gå ner minst två titersteg inom 6-12 mån efter behandlingen.

Anledningen till de serologiska kontrollerna är framför allt att identifiera reinfektioner, samt för att dokumentera hur lågt titrarna sjunker i händelse av en ny syfilisinfektion i framtiden.

I litteraturen anges att upp mot 10–20 % inte går ner två titersteg inom föreskriven tid, trots att patienten fått adekvat behandling. Olikheter i det serologiska svaret efter behandling kan kopplas till olika faktorer: tidiga syfilisstadier svarar med snabbare nedgång, liksom initialt högre titrar i det ospecifika testet samt vid yngre ålder på patienten. Vid upprepade syfilisinfektioner sjunker däremot titern långsammare. Infektioner som stått lång tid utan behandling kan ha kvarstående höga titrar av VDRL / RPR trots korrekt behandling och trots att reinfektion är utesluten.

Om patienten inte svarar med adekvat titersänkning bör man överväga behandlingssvikt eller reinfektion och göra en ny bedömning av patienten med klinisk undersökning inklusive neurologstatus. Nytt hiv-test kan också övervägas.

Om inget avvikande framkommer bör man fortsätta med serologisk uppföljning alternativt överväga ny behandling (Tardocillin med tre injektioner). Vid neurologisk påverkan går man i stället vidare med lumbalpunktion.

Om VDRL-titern är negativ redan efter 6 månader kan kontrollerna avslutas.

Vid **sen syfilis** rekommenderas serologi efter 6, 12 och 24 månader. Ofta brukar en låg VDRL- / RPR-titer kvarstå oförändrad trots behandling och man kan då avsluta kontrollerna om det inte finns misstanke på behandlingssvikt eller neurosyfilis.

Vid sen syfilis med negativ VDRL / RPR före behandling behövs ingen serologisk uppföljning.

Vid **neurosyfilis** rekommenderas inte rutinmässig uppföljande lumbalpunktion efter behandling av neurosyfilis. Detta gäller immunkompetenta patienter som svarar som förväntat vad gäller serologi och klinik (se CDC).

**För alla syfilisfall gäller att om förväntat kliniskt eller serologiskt svar inte ses så rekommenderas klinisk undersökning, genomgång av anamnes och ev LP. Utifrån detta får man ta ställning till fortsatt uppföljning, ombehandling med tre injektioner Tardocillin® eller om indikation finns för neurosyfilisbehandling.**

### **Anmälan och smittspårning vid syfilis**

Tidig syfilis (primär, sekundär och tidig latent syfilis) klassas som allmänfarlig sjukdom och anmäls enligt smittskyddslagen (SmL). Patienten rekommenderas att avstå från samlag tills antibiotikabehandling är genomförd (minst en vecka efter sista injektion med långverkande penicillin). Undersökning, diagnostik och behandling är kostnadsfri enligt smittskyddslagen, och smittspårning skall utföras.

#### ***Primär syfilis***

Undersökning och provtagning av samtliga sexualpartner de senaste 3–4 månaderna före symtomdebut.

#### ***Sekundär och tidig latent syfilis***

Undersökning och provtagning av samtliga sexualpartner det senaste året före symtomdebut.

### **Sen syfilis**

Lyder inte under SmL. Provtagning av aktuell sexualpartner erbjuds, och när det gäller en kvinna skall man överväga provtagning av biologiska barn.

### **Syfilis av okänd duration där smitta senaste året inte kan uteslutas**

Undersökning och provtagning av sexualpartner det senaste året före symtomdebut eller serologisk diagnos. Även långvarig partner tidigare än så kan erbjudas provtagning, samt biologiska barn till en kvinnlig patient.

### **Neurosyfilis**

Neurosyfilis kan uppträda parallellt med primär och sekundär syfilis, eller vara en del av tertiär syfilis. Bedömning görs av vilket sjukdomsstadium som föreligger. Anmälan och smittspårning baseras på detta.

### **Partneruppföljning**

Uppgiven kontakt ska följas i 3–4 månader och vid intag av antibiotika i upp till 6 månader. Ibland (tex partner i pågående relation) är det lämpligare att ge epidemiologisk behandling med Tardocillin® i sedvanlig dos vid ett tillfälle, i stället för att invänta eventuell serokonversion. Inför behandling på epidemiologisk indikation kontrolleras alltid serologi.

### **Syfilis och hiv-infektion**

För patienter med välinställd hiv-behandling ses inga skillnader avseende klinik, diagnostik eller behandling. Högre risk för neurosyfilis förefaller dock finnas vid samtidig hiv-infektion även om patienten är välinställd på sin hiv-behandling. Vid uttalad immunsuppression hos patienter med nydiagnosticerad AIDS kan serologi och likvorfynd vara avvikande och svårtolkade.

LP rekommenderas i dessa fall frikostigt och bör alltid utföras vid neurologiska symtom, inklusive syn- eller hörselpåverkan.

Behandling ges som till hiv-negativ patient.

Serologisk uppföljning är viktig och långsammare nedgång av antikropps nivåer kan ses. I CDC:s behandlingsriktlinjer rekommenderas tätare serologisk uppföljning av hiv-positiva patienter: efter 3, 6, 9, 12 och 24 mån vid tidig syfilis samt 6, 12, 18 och 24 mån efter behandling av sen syfilis.

### **Gravida med syfilis - praktisk handläggning**

**Behandling** ges som till icke-gravid kvinna med motsvarande serologi. Vid tidig syfilis skall dock två injektioner Tardocillin® övervägas.

Kopplat till Jarisch-Herxheimer reaktionen kan prematurt värkarbete och påverkan på fostret förekomma. Risken för denna reaktion är störst vid behandling av tidig syfilis. Behandlingen kan då ges ineliggande och fosterövervakning kan övervägas utifrån graviditetslängd om förlossning är ett alternativ vid allvarlig fosterpåverkan / hotande fosterdöd.

Kvinna som är behandlad och kontrollerad för en syfilisinfektion före aktuell graviditet behöver inte erhålla ny behandling.

**Utredning:** Gravid kvinna med syfilis diagnostiserad senare än första trimestern, rekommenderas ultraljudundersökning vid fostermedicinsk enhet (finns på KK på större regionsjukhus) för att bedöma tecken på fetal infektion där bl a hepatosplenomegali, hydrop eller förstorad placenta, ascites och fetal hydrops talar för infektion.

Kongenital syfilis kan orsaka fetal anemi, vilket ska bedömas genom dopplerundersökning av maxhastigheten i arteria cerebri media.

Upprepade fosterultraljud rekommenderas då infektionen också kan orsaka fetal tillväxthämning och förloppet därför bör följas.

Vid behandling under graviditeten brukar symtom hos fostret såsom anemi, fetal hydrops, hepatosplenomegali samt placentamegali gå i regress över tid.

Start av behandling skall inte fördröjas i väntan på ultraljudsundersökning.

#### **Uppföljning efter behandling av gravid kvinna:**

Återbesök och kontroll av serologin 2 månader efter avslutad behandling (om kvinnan behandlats före vecka 25) samt i samband med förlossningen. Om behandling ges vecka 25 eller senare så rekommenderas uppföljande provtagning enbart vid partus.

Efter partus kan mamman erbjudas ett återbesök på STI-mottagning för information om syfilis, given behandling och att ingen risk för smitta finns till barnet vid nästa graviditet (om mamman inte smittas på nytt).

Barnet följs upp på barnklinik, i samråd med venereolog.

**Remiss** utfärdas till förlossningsavdelningen (vid behov kopia till mamman att ta med till förlossningen). I remissen informeras om

- mammans syfilisserologi samt given behandling
- att hon inte är smittsam, dvs inga speciella hygienrutiner krävs
- att man i samband med partus tar blodprov (VDRL / RPR, IgM för syfilis samt sedvanliga specifika syfilistester) på både mamma och barn, och att man på barnets remiss anger att kopia på svaret skickas till aktuell barnklinik.  
TPHA rekommenderas ej tas på barnet enligt CDC då svaret kan vara svårt att tolka och antikropparna kan kvarstå länge (12–15/18 mån). Enligt IUSTI/europeiska riktlinjer bör dock TPHA analyseras.
- att barnläkare som undersöker barnet vid utskrivningen från kvinnokliniken utfärdar remiss till barnkliniken för uppföljning. Det är viktigt att ha tillgång till mammans serologi för att bedöma om eventuellt påvisade syfilisantikroppar hos barnet avspeglar aktuell infektion hos barnet eller är passivt överförda antikroppar från mamman. Om barnet har påvisbara antikroppar mot syfilis som man tror är passivt överförda från mamman, rekommenderas att man följer barnet till seronegativitet.
- vid misstanke om kongenital syfilis vid födelsen ska placenta skickas för perinatalpatologisk undersökning.

#### **Kongenital syfilis**

Kongenital syfilis är ett problem i många länder och man har sett en ökning av antal fall i till exempel USA de senaste åren. Infektionen är dock fortfarande mycket ovanlig i Sverige.

Fostret smittas främst genom transplacentär överföring av treponemer. Smittan kan ske under hela graviditeten, men sällan före andra trimestern. Man räknar att behandling före graviditetsvecka 16–20 förhindrar kongenital syfilis i nästan alla fall.

Risken för överföring är avhängig av mammans syfilisstadium. Obehandlad tidig syfilisinfektion under graviditet överförs i nästan alla fall till barnet (i 70–100 % vid primär och sekundär syfilis, samt i 40 % vid tidig latent syfilis), medan smittorisken vid obehandlad sen syfilis anges till 10 % eller lägre. Det finns data som tyder på att risken för överföring till barnet är minimal om mamman är negativ i VDRL redan innan behandlingen.

Penicillin passerar placenta och eventuell infektion hos fostret botas i allmänhet även om behandling ges senare i graviditeten.

Vid misstanke om kongenital syfilis vid födelsen ska placenta skickas för perinatalpatologisk undersökning.

### **Diagnos hos det nyfödda barnet**

Barnet har vid födelsen syfilis IgG-antikroppar som överförs från mamman och som oftast försvinner inom loppet av 6 mån (VDRL / RPR) eller efter upp till 12–15 (18) mån vid analys av TPHA.

Diagnosen av eventuell infektion hos barnet baseras på en samlad bedömning av barnets klinik och serologi i kombination med infektionsstatus, given behandling och serologin hos mamman. En gravid kvinna som har blivit behandlad under aktuell graviditet och hennes barn skall kontrolleras vid födelsen av barnläkare, som vid behov samråder med venereolog.

Venblod från barnet och mamman undersöks både med ospecifika syfilistester samt ev specifika tester. OBS! navelsträngsblod medför risk för kontamination med moderns blod.

Om *T. pallidum* specifik IgM-aktivitet kan påvisas hos barnet eller om de ospecifika testerna (VDRL, RPR) är två titersteg (dvs fyra gånger) högre hos barnet än hos mamman talar det för att infektionen förts över till barnet. Detta gäller enligt IUSTI även vid bedömning av specifika tester (TPHA). Ett negativt test för specifikt IgM utesluter *inte* infektion då testen har låg sensitivitet.

### **Infektion hos fostret och barnet**

Medfödd syfilis är ett allvarligt tillstånd. Följande kliniska bilder kan ses:

- 1) Sent missfall p.g.a massiv fosterinfektion.
- 2) Dödfött fullgånget barn med tecken på generell syfilis (ofta med en klinisk bild av svår anemi och generell svullnad, så kallad fetal hydrops). Placenta är då också stor och hydrops.
- 3) Infektion hos fostret. Med ultraljud kan man se hepatosplenomegali (80%), placentamegali (27%), polyhydramnios och fetal hydrops (10%). Även fetal anemi (33%) och fetal tillväxthämning förekommer. En normal ultraljudsundersökning utesluter dock inte kongenital infektion utan förekommer i 12-15% vid undersökning. Fostervattenprov för analys med NAAT/PCR kan då övervägas.
- 4) Tidig syfilis (från födelse till 2 års ålder): Infektionen är utlöst av hematogen transplacentär spridning av bakterien och symtomen liknar delvis de vid sekundär syfilis hos vuxna. Vid partus har hälften av barnen inga symtom, utan dessa uppträder vanligen 3:e-8:e levnadsveckan. Placenta är stor. Barnet är ofta underviktigt och för tidigt fött. Hud- och slemhinneförändringar som vid sekundär syfilis, men även bullösa förändringar speciellt i handflator och fotsulor, kan förekomma. Syfilitisk snuva. Pseudoparalys av en extremitet, osteokondrit och andra skelettförändringar. Hydrops, ikterus, hepatosplenomegali och anemi är vanliga fynd.
- 5) Sen syfilis (efter 2 års ålder): Ett barn som smittats under fosterlivet av en låginfektös moder föds i allmänhet med latent syfilis och utvecklar senare, ofta först efter 5 års ålder, syfilitiska symtom som vid tertiär syfilis. Några av de mest klassiska symtomen är interstitiell keratit, Hutchinson tänder (övre incisiver breda vid basen och urgröpta i mitten av distala randen) och dövhet (Hutchinsons triad). Andra manifestationer är periostit, sadelnäsa och symtom från nervsystemet.

Nedanstående **utrednings- och behandlingsförslag** är baserat på CDC:s rekommendationer.

### **1) Barn med säkerställd / sannolik kongenital syfilis med klinik och / eller serologi talande för syfilis (ospecifik serologisk titer hos barnet är $\geq$ två titersteg över mammans titer)**

#### **Provtagning / utredning**

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)

- Blodbild inklusive B-diff (differentialräkning av leukocyter) och trombocyter
- Röntgen långa rörben. Andra tester som kan vara kliniskt indicerade är hjärt-lungröntgen, leverprover, ultraljud buk (hepatosplenomegali), ögonundersökning, hjärnstamsaudiometri.
- Vid hud-/slemhinnelesioner görs PCR för att påvisa *T. pallidum*.

#### **Behandling**

Bensylpenicillin 60-90 mg/kg (100.000–150.000 enheter/kg) iv dagligen. Till prematurer och barn yngre än en vecka fördelas dygnsdosen på två injektioner beroende på den förlängda halveringstiden hos dessa patienter. Därefter fördelas dygnsdosen på 3 injektioner/dygn till totalt 10 dagars behandling. (Alternativ vid normal likvor är procainpenicillin 50.000 enheter/kg im 1 gång dagligen i 10 dagar).

#### **2) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. Mamman inte adekvat behandlad eller adekvat behandlad men där behandling påbörjades <30 dagar före partus**

##### **Provtagning / utredning**

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff och trombocyter
- Röntgen långa rörben

##### **Behandling**

Bensylpenicillin enligt ovan. Om denna behandling ges kan man avstå från ovan nämnda provtagning och utredning.

Om all provtagning ovan utförs och är normal finns följande behandlingsalternativ: Tardocillin® 50.000 enheter/kg im i engångsdos (eller Procainpenicillin 50.000 enheter/kg im 1 gång dagligen i 10 dagar).

#### **3) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. Mamman adekvat behandlad under aktuell graviditet, med behandlingsstart >30 dagar före partus**

Uppföljning med blodprov på barnet för syfilisserologi vid dag 0 (även på mamman vid partus), 1, 3, 6 och 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet). Om påvisade antikroppar är passivt överförda blir VDRL / RPR oftast negativ inom 6 mån, om TPHA analyserats kan antikroppar finnas kvar längre. Om uppföljning inte är möjlig rekommenderas behandling av barnet vid partus (Tardocillin enl ovan).

#### **4) Barn utan kliniska eller serologiska tecken på syfilis vid partus. Om mamman är adekvat behandlad och kontrollerad för en syfilisinfection före aktuell graviditet behöver barnet inte följas upp**

##### **Uppföljning efter behandling av kongenital syfilis**

Hur täta kontrollerna ska vara efter behandling är beroende av klinik och serologi.

Blodprov för VDRL / RPR rekommenderas vid 1–3, 6 och 12 månaders ålder (eller tills seronegativitet). I CDC:s rekommendationer föreslås testning var 2-3:e månad tills seronegativitet och här noteras att VDRL / RPR förväntas ha blivit negativ vid 6 månaders ålder. Om TPHA också analyserats kan antikropparna kvarstå längre (12–15 (18) mån).

Även om lumbalpunktionen var avvikande initialt krävs inte rutinmässig LP vid uppföljning. Förnyad LP rekommenderas dock om barnet har kvarstående ospecifik icke-treponemal reaktivitet i blodet vid 6–12 månaders ålder.

##### **Handläggning av barn med kongenital syfilis efter nyföddhetsperioden**

Om det är möjligt inhämtas uppgift om mammans serologi vid partus.

##### **Provtagning/utredning**

- Lumbalpunktion (VDRL, celler och protein)
- Blodbild inklusive B-diff och trombocyter

- Utredning utifrån kliniken (t ex röntgen långa rörben, hjärt-lungröntgen, ultraljud buk, ögon-, öronundersökning)

#### **Behandling**

Bensylpenicillin 120-180 mg/kg (200.000–300.000 enheter/kg) iv dagligen, fördelat på 4-6 injektioner/dygn i 10 dagar. Därefter kan 1-2 inj med Tardocillin® ges (se dos ovan) för att få en förlängd period med penicillinemi (jmf behandlingstiden med tiden för penicillinemi vid tre injektioner Tardocillin).

Vid behandling efter nyföddhetsperioden kan en långsammare nedgång av antikroppar ses.

**SSDV / Sektionen för venerologi och genital dermatologi / Petra Tunbäck 2025**