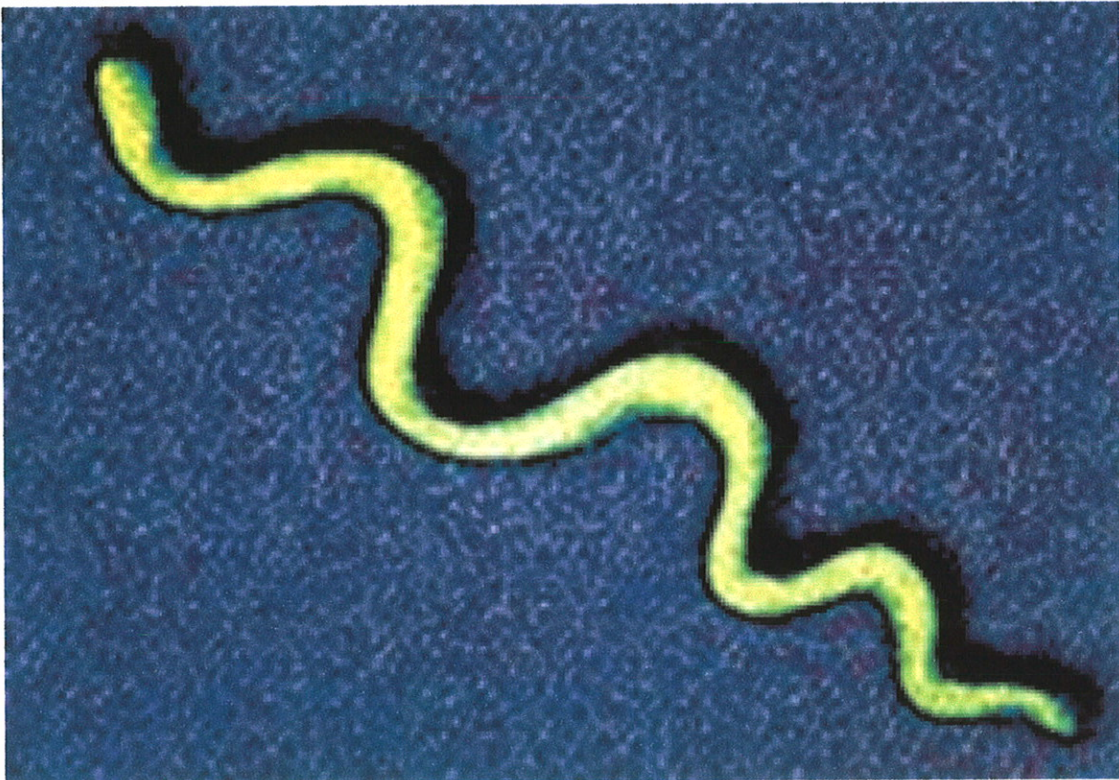


SYFILIS SCREENING AV GRAVIDE KVINNER I ARKHANGELSK, RUSSLAND



5.årsoppgave i Stadium IV- medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Aina Knygh Brekk kull-00

Hege Sivertsen kull-00

Veileder: Vegard Skogen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, UNN

Tromsø 15. september 2005

INNHOOLD:

Innhold.....	side 2
Resymè.....	side 3
Introduksjon.....	side 3
• Historisk bakgrunn.....	side 3
• Bakterien.....	side 4
• Laboratoriediagnostikk.....	side 5
• Kliniske manifestasjoner.....	side 6
• Kongenital syfilis.....	side 8
Forebygging og behandling.....	side 10
Epidemiologi.....	side 11
Hensikt med oppgaven.....	side 13
Materiale og metode.....	side 13
Resultater.....	side 14
Diskusjon.....	side 16
Figurer/bilder.....	side 20
Referanser.....	side 22

RESYMÈ

Fra 1990-tallet har det i Russland vært en formidabel økning i insidensen av seksuelt overførbare sykdommer, deriblant syfilis. Dette har ført til en tilsvarende økning i forekomsten av kongenital syfilis. Med bakgrunn i dette har vi i denne oppgaven ønsket å validere serologiske tester for syfilisdiagnostikk brukt i screeningprogram for gravide i Arkhangelsk, Russland. Vi ønsker ut fra resultatene å kunne diskutere hvorvidt disse testene er tilfredsstillende, og å se på om endring/bedring av screeningprogram på sikt vil kunne bidra til å redusere insidensen av kongenital syfilis i Russland. Oppgaven baserer seg på en prospektiv studie der vi har samlet inn sera fra 471 gravide fra tre lokale sykehus i Arkhangelsk. Sera fra disse kvinnene ble undersøkt med de metodene som inngikk i det nasjonale screening programmet for syfilis, før de ble frosset ned og transportert til Norge for re-analysering ved UNN og Nasjonalt Folkehelesinstitutt.

Resultatene viser at metodene som ble brukt i Russland (non-treponemale tester) fant kun en reaktiv prøve, mens vi i Norge fant 22 reaktive, hvorav 21 var latente og en var mulig aktuell. Resultatene sier oss at de serologiske testene som brukes i det russiske screeningprogrammet gir mange falske negative, og er dermed for dårlige til å påvise latensstadium/sene stadier av infeksjonen. I vår studiepopulasjon hadde 4,67 % av kvinnene positiv serologisk test på syfilis (ved testing i Norge), tatt i betraktning at det i tidligere undersøkelser er påvist en høy andel frafall fra screeningprogrammer for kvinner som har sykdommen, er dette en forholdsvis stor prosentandel. Vi har i tillegg belyst andre vesentlige områder for bekjempelse av kongenital syfilis, blant annet viktigheten av deltakelse i svangerskapsoppfølging for å kunne diagnostisere infeksjon og igangsette behandling tidlig i graviditeten. Generell forebygging av seksuelt overførbare sykdommer inkludert syfilis vil på sikt være det viktigste tiltaket i forebyggingen av kongenital syfilis.

INTRODUKSJON

HISTORISK BAKGRUNN

Syfilis var ukjent som kjønnsykdom i Europa før oppdagelsen av Amerika i 1492 (1). Sykdommen spredte seg raskt som en seksuelt overførbart sykdom i Europa på 1500 og 1600 tallet som en konsekvens av kriger, økende befolkningstetthet, endret seksuell atferd og mer

omfattende handelsvirksomhet. I Norge ble det første tilfellet av seksuelt overført syfilis beskrevet i 1518 (1). Bakterien som forårsaker syfilis ble påvist i primærlesjon og nærliggende lymfeknuter i 1905 av Schaudinn og Hofmann, den ble opprinnelig kalt *Spirochaeta pallidum* (2).

BAKTERIEN

Treponema familien inkluderer fire humane patogen og minst seks humane ikke-patogener (3). Syfilis forårsakes av spiroketen *Treponema pallidum*, de resterende humane patogener er *T.pallidum pertenuae*, *T.carateum* og *T.pallidum endemicum* (bejel), som klinisk forårsaker ikke-venerologiske infeksjoner, henholdsvis yaws, pinta og bejel. De patogene treponematoser er nært beslektet morfologisk, ved antigen, gjennom DNA-homologi og ved deres evne til å addhere til mammalske celler (4). En skiller primært mellom de ulike treponematoser via deres patogenese hos mennesker og forsøksdyr (3).

T.pallidum er en slank, coilet, unicellulær organisme med helix formede celler, lengden er fra 5-15 μm og den har en diameter fra 0,09-0,18 μm . Organismens cytoplasma er omgitt av en trilaminær membran bestående av peptidoglycanlag, indre mucopeptid lag (periplast) og ytre lipoproteinmembran inneholdende lipopolysakkarid (4). Morfologisk er bakterien sammensatt av regulære helixer, 6-14 stk per celle, den beveger seg med en karakteristisk driftende korketrekkerbevegelse der den roterer rundt sin egen akse. Bevegelsen er betinget i dens flageller i begge ender som strekker seg gjennom cellekroppen i det periplasmiske rom (3).

T.pallidum er en obligat human patogen og har ikke noe kjent dyre- eller miljøreservoar (3). De virulente treponematoser inkludert *T. pallidum* kan ikke dyrkes in vitro (4). Organismen er meget følsom for tørke og varme, transmisjon foregår kun via nærkontakt mellom mennesker da den ikke kan overleve utenfor kroppen (5). Overføring skjer horisontalt ved seksuell kontakt (inkludert oralsex) via kontaktsmitte gjennom slimhinner, den overføres sjelden gjennom hudlesjoner og kyssing. Bakterien kan også overføres vertikalt via placentær spredning fra mor til foster, og forårsaker da kongenital syfilis (1).

Sykdommen er seksuelt smitteførende i primær-, sekundær- og tidlig latentstadium med en transmisjonsrate på 20-30% ved eksponisjon (vertikal overføring forekommer også i senere stadier av sykdommen) (1). Bakterien deler seg transversalt ca hver 30 time (2), klinisk lesjon

oppstår når konsentrasjonen av bakterien har nådd $\sim 10^7$ organismer per gram vev (4). Inkubasjonstiden er direkte proporsjonal med størrelsen av inokulasjonsstedet, den er gjennomsnittlig på ca 3 uker, men kan variere fra 3-90 dager (4). Innen timer etter bakterien har penetrert slimhinnen vandrer den inn i lymfe- og blodstrøm og spres gjennom kroppen, bakterien kan invadere tilnærmet alle organer i kroppen. Verten utvikler en intens cellulær respons, og den resulterende inflammasjonen er ansvarlig for de fleste av de kliniske manifestasjoner (4).

LABORATORIE DIAGNOSTIKK

Da *T. pallidum* ikke kan dyrkes in vitro består laboratorie diagnostikken av mørkefelts mikroskopi og serologiske tester. I tidlig primærstadium av infeksjon kan mørkefeltsmikroskopi av eksudat være det eneste diagnostiske hjelpemiddelet, men negativ funn kan ikke ekskludere diagnosen syfilis (1, 3). Serologiske tester inndeles i ikke-treponema spesifikke (non-treponemale), og treponema-spesifikke tester som påviser antistoffer i pasientens serum (5).

Ikke-spesifikke tester (non-treponemale): Ved de ikke-treponemale testene påvises uspesifikke reagentstoffer IgG og IgM rettet mot et lipoidalt antigen (cardiolipin), som resultat av interaksjonen mellom vertsvevet og *T. pallidum* (4). I dagens tester brukes cardiolipin-cholesterol-lecithin antigen (4). Cardiolipin finnes i treponemer og i den indre membranen i celler hos pattedyr (6). Eksempler på denne typen tester er Wassermann, Rapid Plasma Reagin test (RPR) og VDRL. Disse testene er billige, hurtige, nyttige som en indikator på sykdomsaktivitet og ble tidligere hyppig brukt som screening tester (4). Testene blir positive fra 4-6 uker etter infeksjon (1-2 uker etter primærchankeren har oppstått), titren vil dog synke i sene stadier av sykdommen og ved effektiv antibiotikabehandling (5), de er derfor også nyttige for monitorering av behandlings effekt (7). RPR-testen skal bli ikke-reaktiv ett år etter vellykket antibiotikabehandling ved primær syfilis, og etter to år ved sekundær syfilis, positiv RPR-respons etter dette indikerer persisterende infeksjon, re-infeksjon eller biologisk falsk respons (4). RPR-testen har en sensitivitet på ca 80 % ved primær syfilis og nesten 100 % i stadium II (2). I sene stadier av sykdommen, spesielt ved cardio- og neurosyfilis, vil derimot disse testene normaliseres til tross for at sykdommen er forblitt ubehandlet (2), og testens sensitivitet faller til ca 70 % (3). Minimum 25 % av alle ubehandlede personer med

syfilis vil etter hvert bli VDRL eller RPR negative (4). Et problem ved denne typen tester som en kan se hos 2 % er det såkalte prozonefenomen, spesielt ved sekundær syfilis og hos gravide, som betyr at infiserte personer med særlig høye RPR-titer kan få negative prøvesvar (4).

Treponema spesifikke tester: Denne type tester bruker T.pallidum som antigen og påviser antitreponemale antistoffer rettet mot antigener på T.pallidum eller andre treponemer (6). Eksempler på denne type tester er TPPA, TPHA, FTA-ABS og EIA-IgG og EIA-IgM (1). Testene er spesifikke bare for arten Treponema, og vil også være positive hos pasienter med ikke-venerologiske infeksjoner som yaws og pinta (8). Testene har en varierende sensitivitet for påvising av tidlig primær syfilis, og testene blir positive ett par dager til en uke etter de non-spesifikke testene (2). Testene forblir positive gjennom alle stadier, og har en sensitivitet på 100 % i sekundær og latensstadium (3). I tertiærstadiet har testene en sensitivitet på 94-96 % (3). De kan altså være de eneste typer tester som vil gi positivt utslag hos en pasient med syfilis i et sent stadium, men vil også forbli vedvarende positive etter tilfredsstillende antibiotikabehandling, og kan dermed ikke brukes som indikator på terapeutisk respons (5). Testene er mer kompliserte å utføre og er mer kostbare enn de non-treponemale testene, men har de senere år tatt over for non-treponemale tester som screening tester i den vestlige verden (3).

Et problem med den serologiske diagnostikken er falskt positive svar, dette forekommer særlig blant pasienter der det samtidig foreligger et sterkt immunologisk stimulus (eks: akutt bakteriell eller viral infeksjon, vaksinasjon eller HIV infeksjon) (4). En ser også falske positive tester ved intravenøs stoffmisbruk, autoimmune sykdommer og bindevevssykdommer, spesielt lupus erythematosus (4). En falsk positiv non-treponemal test kan oftest verifiseres ved en negativ treponema spesifikk test, men i noen tilfeller vil den samme tilstanden som forårsaker den falske positive non-treponemale testen også kunne resultere i en positiv treponema spesifikk test reaksjon (4).

KLINISKE MANIFESTASJONER

Syfilis kan inndeles i fire stadier; primær-, sekundær-, latent (tidlig og sen latent) og tertiær stadiet (9). Sykdommen smitter i primær-, sekundær og tidlig latensstadiet, disse stadiene varer sjelden mer enn to år (maksimalt fire år), vertikalt smitter sykdommen også i senere

stadier (2). Latensstadiene kan vare fra 5-50 år (2). Ikke alle pasienter går gjennom alle stadier, en stor andel er sykdomsfri etter gjennomgått primær- eller sekundær stadiet av infeksjonen (8). Oslo studien har vist at ca 60 % av alle pasienter med ubehandlet syfilis vil bli friske uten noen form for behandling (4).

Primær stadiet: Mellom 2-10 uker etter initial infeksjon (median inkubasjonstid på ca 3 uker) utvikles primær chancre på inokulasjonsstedet (Figur 1). Chankeret oppstår som en regulært formet, smertefri (hvis ikke sekundær infisert), hard og knappeformet ulcerasjon som kan måle opp til en centimeter i diameter, ulcerasjonen er ofte omgitt av en tynn rød kant (2). Primær chankeret forsvinner vanligvis i løpet av noen få uker selv om sykdommen ikke behandles, ubehandlet vil ca 1/3 progrediere til kroniske stadier (9).

Sekundær stadiet: Dette stadiet utvikles 2-8 uker etter primærchancren oppstår, varigheten av stadiet er svært varierende (4). Stadiet karakteriseres av en influensalignende tilstand med hodepine, myalgier, generalisert smertefri lymfadenopati og nedsatt allmenntilstand (8). I tillegg ses det oftest et rødt maculært, maculopapulært, papulære eller pustulært utslett over hele kroppen inkludert håndflater og fotsåler, utslettet varer vanligvis fra noen dager til 8 uker (Figur 2). Utslettet er symmetrisk og klør ikke. En kan i tillegg ha en rekke andre symptomer som lettgradig feber, pharyngitt/laryngitt, anorexi og vekttap, artralgi etc. (4). I sekundærstadiet kan det i noen tilfeller forekomme CNS-afteksjon med abnormalitet i CSF (eks. økt celledtall/proteiner i 15 % av tilfellene). Iridocyclitt, nefritt, hepatitt og splenomegali kan også forekomme (2). Sekundærstadiet kan etterfølges av en latensperiode på 3-30 år (5).

Latens stadier (tidlig og sen): Latens stadier defineres som at pasienten har positive serologiske tester for syfilis uten noen form for kliniske manifestasjoner på sykdommen, og med normale funn i cerebrospinalvæsken (CSF) (4). Anamnesticke opplysninger vedrørende tidligere symptomer, eksposisjon etc vil understøtte diagnosen (2). Latens stadiene kan inndeles i tidlig og sen latens, der tidlig latens defineres som at det ikke er gått mer en to år fra start av infeksjon (2). I tidlig latensstadium er pasienten fortsatt infeksiøs, og der er forholdsvis stor sjans for tilbakefall av sykdommen. 90 % av tilbakefall skjer i løpet av det første året av latens stadiet (4). Sen latent syfilis er assosiert med at verten er blitt motstandsdyktig for tilbakefall og for re-infeksjon, sykdommen vil dog fortsatt kunne overføres vertikalt fra mor til foster (4). Studier har vist at ca 1/3 av syfilis pasienter forblir i latent stadiet livet ut uten å utvikle videre tegn på sykdom (3).

Tertiær stadiet: Ubehandlet vil ca 30 % av pasientene utvikle tertiær syfilis (9).

Symptomene i dette stadiet er meget varierte, og multiple organer kan affiseres (8). Tertiær stadiet oppstår vanligvis 15-30 år etter ubehandlet infeksjon (9). Dette stadiet deles vanligvis inn i neurosyfilis, kardiovaskulær syfilis og gummatøs syfilis (4).

Bakterien kan invadere sentralnervesystemet, og ca 3-7 % av personer med ubehandlet syfilis utvikler neurosyfilis (9). Neurosyfilis inndeles vanligvis i asymptomatisk og symptomatisk fase, der diagnosen asymptomatisk neurosyfilis medfører at en har CSF-abnormalitet uten å ha kliniske symptomer på nevrologisk affeksjon (4). Symptomatisk neurosyfilis omfatter tilstander som vaskulitt, n.opticus atrofi og meningomyelitt, generaliserte pareser og tabes dorsalis . Første tegn på neurosyfilis er ofte asymptomatisk meningitt, ved diagnostisering og behandling i den asymptomatiske fase kan man unngå utvikling av nevrologisk skade (7).

Cardiovaskulær syfilis kan medføre komplikasjoner i form av aortitt (oftest asymptomatisk), angina, aorta insufficiens, coronar ostie stenoser og aorta aneurysmer (hovedsakelig thoracale) (10). Underliggende patologiske lesjoner for kardiovaskulær syfilis er endarteritis obliterans som i dette tilfellet inkluderer vaso vasorum av aorta (4).

Gummatøs syfilis dreier seg om uspesifikke, granulomatøslignende lesjoner som vanligvis finnes i skjelett, hud og mucocutant vev, deres kliniske viktighet skyldes hovedsakelig den lokale destruksjon de kan forårsake. Disse lesjonene ses sjelden i dag (4).

KONGENITAL SYFILIS

Kongenital syfilis er et resultat av ubehandlet eller utilfredstillende syfilisbehandling hos mor (11). Smitterisikoen er størst i tidlige stadier av maternal syfilis (11). Kongenital syfilis smittes enten transplacentært, gjennom blodsmitte, ved kontakt med lesjon, eller via fostervann og placenta som er infeksjøs hos en ubehandlet kvinne (12).

Transplacentær smitte kan skje gjennom hele graviditeten, og smitterisikoen er økt desto kortere tid det er siden kvinnen selv ble infisert. Ved primær og sekundær syfilis er det 70-100% risiko for fostersmitte, dette medfører i opp til 1/3 av tilfellene intrauterin fosterdød (10). Hos kvinner som har tidlig latent syfilis vil vertikal smitte forekomme i ca. 40 % av graviditetene, og i ca. 10 % ved seint latent sykdom (12). Ved tertiær syfilis smittes ca. 10 %

av barna, og den perinatale dødeligheten er nesten 10 ganger høyere enn hos en frisk gravid kvinne (12). Kvinner som tidligere har gjennomført adekvat behandling for syfilis kan betraktes som smittefrie, og trenger ikke ny behandling under graviditeten. Ved adekvat behandling før 16. svangerskapsuke er det i praksis ingen risiko for smitte av fosteret, tilfredstillende behandling senere i graviditeten fører også til sykdomsfrihet i opptil 97 % av tilfellene (5, 12). Antibiotikabehandlingen av syfilis under svangerskapet må være fullført en måned før barnet blir født før den regnes som adekvat (13).

Symptomer: Sykdommen kan manifestere seg fra å være asymptomatisk til å ha multiorgan affeksjon. Spedbarn kan ha symptomer ved fødsel, men som oftest ser en symptomer fra andre leveuke til tre måneder etter fødselen (14). Eksempler på akutte og tidlige symptomer er intrauterin fosterdød, prematuritet, hudutslett (generalisert makulopapuløst og kondylomatøse lesjoner), vesiculobulløse erosjoner, feber, hepatosplenomegali, ikterus, anemi og føtal vekstretardasjon (14).

De fleste barna som overlever de første 6-12 månedene ubehandlet vil senere i livet få latent og tertiær syfilis. Symptomer i sene faser av kongenital syfilis vil være misdannelser i bein, tenner, øyne (blindhet), ører (døvhet) og hjerne. Disse symptomene manifesterer seg helst etter to års alder. I seie faser av kongenital syfilis kan også hydrocephalus, mental retardasjon, gummatøs- og neurosyfilis oppstå (14).

Diagnostikk og utredning: Sikker diagnose på kongenital syfilis stilles ved mikroskopi av prøvemateriale tatt fra lesjoner, lymfeknuter, navlestreng etc. Dette er imidlertid meget vanskelig i praksis og mikroskopi kan gi falsk negativt svar (12). Viktigst i diagnostikken er derfor serologiske tester. Påvisning av IgM er den viktigste metoden (5, 11), men RPR (non-spesifikk) og TPPA (treponema spesifikk) er også valide og reliable tester i syfilis diagnostikken. Screening hos gravide er funnet kostnadseffektivt i Norge (12).

FOREBYGGING OG BEHANDLING

Syfilis er en sykdom som er lett kurerbar ved adekvat behandling, men kan gi fatale konsekvenser for pasienten selv, hans/hennes partner og for et eventuelt barn dersom tilstanden forblir ubehandlet/ikke behandles tilfredsstillende. Risikoen for smitte til seksualpartner er 46-60 % (10), risiko for fostersmitte er 70-100 % ved ubehandlet sykdom (10). Det er derfor svært viktig med tilfredsstillende behandling av alle syfilispasienter, i tillegg til godt forebyggende arbeid for å unngå nye tilfeller av sykdommen (14).

Primær forebygging av syfilis vil være reduksjon av antall seksualpartnere, og ved bruk av beskyttelse (kondom) ved genital og oral sex. Seksualopplysning i nærmiljøet, da spesielt i høyrisiko grupper er svært viktig i forebyggingsarbeidet. Enkeldose antibiotika behandling til dem som har vært utsatt for smitte kan hindre inkubasjon av treponemabakterien (14). Det er i USA påpekt at ved å behandle andre seksuelt overførbare sykdommer som for eksempel gonore, med treponemicidal antibiotika, vil man samtidig også behandle en eventuell begynnende syfilisinfeksjon (14), dette er derimot ikke praksis verken i Norge eller Russland.

Sekundær forebygging består av tidlig diagnostisering, tidlig behandling og smitteoppsporing (14). Det er viktig å melde fra til partner for å fange opp eventuell sykdom. Etter diagnostisering og behandling er det svært viktig med informasjon og opplysning i tillegg til tett oppfølging av pasienten (14).

Syfilis behandles med antibiotika, primært penicillin. Behandlingstid og administrasjonsform avhenger av sykdommens stadium og alvorlighetsgrad. Generelt regner man at et penicillinnivå $>0,018$ mg/l vil være baktericid for *T. Pallidum* (10). Ut fra gjeldende europeiske retningslinjer for syfilisbehandling vil behandlingen av primær, sekundær og tidlig latent syfilis bestå av enkeltdose parenteral langtidsvirkende penicillin G benzathine (10). Hos barn vil dosen være 50 000 IE/kg intramuskulært (i.m.), og hos voksne 2,4 millioner IE i.m. Ved penicillinallergi hos voksne gis enten Doxycycline 100mg per os to ganger om dagen i 14 dager, eller tetracycline 500 mg per os, fire ganger om dagen i 14 dager (10). Dette regimet gis ikke til gravide.

Barn med sein latent, eller latent syfilis av ukjent varighet skal ha penicillin G 50 000 IE/kg opp til voksen dose på 2,4 millioner IE i.m. Administreres som 3 enkeltdoser med en ukes intervaller. Voksne med sein latent eller som tertiær syfilis behandles med 3 enkeltdoser penicillin G med en ukes intervaller (10). Ved penicillinallergi gis Doxycycline og tetracycline i samme doser som ovenfor, men i 4 uker. Hos pasienter med neurosyfilis gis primært intravenøs (i.v) behandling. Barn behandles med penicillin G 200 000-300 000 IE/kg/dag som gis hver 4-6 time i 10-14 dager, dosen skal ikke overstige voksendose (10). Voksne med neurosyfilis skal behandles med penicillin G 18-24 millioner IE/dag, dette administreres i doser på 3-4 millioner IE hver 4. time i 10-14 dager. Dersom i.v. behandling ikke lar seg gjennomføres gis penicillin G procaine, 2,4 millioner IE i.m. en gang daglig i tillegg til probenecid, 500 mg per os 4 ganger om dagen. Behandlinger varer i 10-14 dager (10). Centers of Disease Control (CDC) anbefaler også behandling av asymptomatiske barn hvis mor har ubehandlet syfilis, til tross for negativ utredning hos barnet (12).

Kontroll/oppfølging: Det er som tidligere nevnt svært viktig med oppfølging for å stadfeste adekvat behandling og avdekke en eventuell reinfeksjon. Dette gjøres ved monitorering av klinisk og serologisk respons (10). For tidlig syfilis vil klinikk og gjentatt serologisk testing være adekvat oppfølging. Serologi tas månedlig de første tre månedene etter behandlingsstart, deretter 6 og 12 måneder etter behandlingsstart(10). I sein latent syfilis er serologisk respons ofte fraværende og oppfølging er ikke indisert (10). Oppfølging med spinalpunksjon bør gjøres 1-2 år etter behandling av neurosyfilis. Ved reinfeksjon bør observert behandling gjennomføres for å sikre compliance, og seksualpartner bør re-screenes (10).

EPIDEMIOLOGI

Til tross for tilgjengelighet av effektiv terapi er syfilis stadig en vanlig seksuelt overførbart sykdom i mange deler av verden (3). I følge tall fra WHO oppstod det i 1999 ca 12 millioner nye tilfeller av venerologisk syfilis, mer enn 90 % i utviklingsland (15). Til felles med andre bakterielle seksuelt overførbare infeksjoner er sykdommen mest vanlig i fattige populasjoner med manglende kunnskap om beskyttelse og dårlig tilgang til behandling, og i samfunnsgrupper med hyppig skifte av seksualpartnere (15).

Som et resultat av oppbruddet av Sovjetunionen har Russland gjennomgått store endringer de siste tiår, en har fra 1990 tallet sett ett oppbluss av seksuelt overførbare sykdommer inkludert syfilis (16). Insidensen av syfilis (alle stadier) var i 1980 22,98 per 100 000 innbyggere, gradvis fallende gjennom 80-tallet til 4,3 tilfeller per 100 000 i 1989 (17). Fra 1990 har en sett en kraftig økning av nyoppstått tilfeller til en peak-insidens på 275,38 tilfeller per 100 000 innbygger i 1997. De siste årene har en sett et lite fall i insidensen igjen til 120,67/100 000 i 2002 (Figur 3) (17). Fallet i insidensen av syfilis fra slutten av 1990-tallet er delvis forklart ut fra manglende registrering av nye tilfeller, skifte fra bruk av offentlig helsevesen mot mer private helsetjenester (der ikke tilfeller blir rapportert) kan også ha vært med på å bidra til fallet i insidensen (13). Den største økningen i insidensen har vært for primær og sekundær syfilis blant tenåringer/unge voksne.

I den samme tidsperioden har en også kunnet se en økning i kongenital syfilis (17). Fra 1991 til 1998 kan en se en 29-dobling av antall registrerte tilfeller kongenital syfilis i Russland, fra en innsidens på 0,02 per 100 000 i 1990 til 0,58/100 000 i 1998 (Figur 4) (17). Denne økningen av kongenital syfilis gjenspeiler økningen en ser i insidensen av syfilis for kvinner over 18 år i samme periode (13). Fra en peak-insidens av registrerte tilfeller i 1998 har antall tilfeller falt noe til en innsidens på 0,4/100 000 i 2001 (17). De russiske kriteriene for at et tilfelle skal bli rapportert som kongenital syfilis er at det nyfødte barnet er symptomatisk, persisterende serologiske abnormaliteter, eller intrauterin fosterdød betinget i syfilis (sammenfaller ikke med WHO klassifikasjonen for kongenital syfilis) (13). Kravet om kliniske og/eller serologiske funn for rapportering kan være med på å underdiagnostisere/registrere kongenital syfilis i Russland, slik at den reelle insidensen muligens er noe høyere (13).

Årsakene til økningen av seksuelt overførbare sykdommer (SOS) er sannsynligvis multifaktoriell, og inkluderer økt fattigdom og arbeidsledighet, spesielt blant kvinner, reduksjon i statlig helseservice og økt folkevandring etter åpning av grensene. En kan også se på endret seksuell adferd blant unge som en annen årsak til den økende insidensen av SOS (13).

HENSIKT MED OPPGAVEN

Denne oppgaven er et ledd i et større prosjekt som omhandler forebygging/bekjemping av HIV gjennom kontroll av seksuelt overførbare infeksjoner (gonorè, chlamydia og syfilis). Prosjektet er initialt tredelt i klinikk, diagnostikk og folkehelse perspektiv. Som beskrevet tidligere har en fra 1990 tallet sett en økende innsidens av seksuelt overførbare sykdommer i Russland, inkludert syfilis, dette har igjen ført til en økende innsidens av kongenital syfilis.

Målet med denne oppgaven vært å validere de ulike serologiske metoder for syfilis diagnostikk brukt i screening programmet for gravide i Russland sett i forhold til serologiske metoder (non-spesifikke og treponema spesifikke tester) brukt i Norge, ved henholdsvis Universitetssykehuset i Nord-Norge og Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Vi ønsker ut fra resultatene å kunne diskutere hvorvidt de testene som til nå er blitt brukt i svangerskaps-screeningen i Russland er tilfredsstillende, og å se på om endring/bedring av screening program på sikt vil kunne bidra til å redusere insidensen av kongenital syfilis i Russland.

MATERIALE OG METODE

Studiepopulasjonen har bestått av 471 gravide kvinner rekruttert fra bestående screeningprogram for gravide. Disse kvinnene deltok i svangerskapsoppfølging ved tre ulike sykehus i Arkhangelsk, Russland hvor de også hadde fødeavdeling. Under innsamlingsperioden fra 25.02.04 til 09.04.04 ble det samlet inn sera fra de gravide kvinnene. Alle sera ble analysert i Arkhangelsk med tilgjengelige serologiske metoder etter det opprinnelige russiske screeningprogrammet for syfilis. Disse metodene bestod hovedsakelig av non-treponemal testing med RPR, Wassermann (cardiolipin) og en treponemal Wassermann-metode som bare blir brukt i Russland. Dersom noen av disse non-treponemale testene viste reaktivitet, sier de russiske retningslinjene at sera skal undersøkes videre med treponemale metoder (Tot Ig, IgM og TPPA). Treponemale metoder ble etter det vi vet ikke gjennomført i Russland i vår studie. Sera fra alle 471 kvinnene ble etter testing i Arkhangelsk frosset ned til -20 grader og transport til Norge. Ved mikrobiologisk avdeling ved UNN ble det utført en serologisk test, enzygnost syphilis (Dade Behring), som er en total-

Ig EIA-test. Det er denne testen som blir brukt i screeningundersøkelser av gravide i Norge. Ved UNN er referanseverdi for reaktivitet ved denne testen er 0,700. De sera som ved UNN ble tolket som reaktive ved enzygnost-testen ble sendt til Nasjonalt Folkehelseinstitutt i Oslo for videre analysering. Metodene som ble brukt i Oslo var RPR Color, (*Electra- Box Diagnostica, Spania, lot.052*), KBR, (*egenprodusert ved Folkehelseinstituttet, Norge*), TPPA, (*Euro Diagnostics, Fuji Rebio inc., Finland, lot.VN50201*), ICE GM, (*Orion Diagnostics, Abbot Murex, lot.H993610*), Bouty IgM, (*Boule Norge AS, lot.D5007D*).

På grunn av håndskrevne journaler og vanskeligheter med oversetting har det ikke vært mulig å innhente anamnesticke opplysninger om de gravide kvinnene som er med i studien.

RESULTATER

Med de metodene som ble brukt i Arkhangelsk fant man at 1 av 471 sera var reaktiv. Ved analysering av de samme sera ved mikrobiologisk avdeling, UNN fant vi at 23 av 471 sera var reaktiv. Etter videre analysering av disse 23 reaktive prøvene ved Folkehelsa fant vi at det var 1 mulig aktuell, 1 uspesifikk som ble tolket som negativ og 21 latente. Den ene reaktive prøven som ble funnet i Russland var WC 256, (se tabell 1 under). I Norge ble denne prøven tolket å være i latens fasen. Ved de serologiske metodene som brukes i Norge fant vi at forekomsten av mulig aktuell og latent syfilis var hele 4,67 % i vår studiepopulasjon. Resultatene fra Folkehelsa (se tabell 1 under) viser oss at RPR Color testen var negativ i hele 17 av 21 sera som ble tolket å være i latens fasen.

Tabell 1.

	RPR Color	KBR	TPPA	ICE GM	Bouty IgM	Enzyg- nost	Vurdering
WC078	neg	<2	80	478	27	0,698	Latent
WC090	neg	<2	1280	>1224	130	0,193	Latent
WC118	16	32	10240	>1224	85	0,069	Mul.aktuell
WC124	neg	<2	320	>1224	27	0,271	Latent
WC150	neg	<2	<80	175	39	0,700	Uspes (neg)
WC174	neg	<2	160	1027	30	0,329	Latent
WC185	neg	<2	1280	>1224	36	0,091	Latent
WC189	neg	<2	80	390	28	0,465	Latent
WC222	neg	<2	80	>1224	24	0,265	Latent
WC252	2	4	160	>1224	59	0,155	Latent
WC256	4	4	5120	>1224	51	0,060	Latent
WC282	2	<2	640	>1224	67	0,154	Latent
WC295	neg	<2	80	368	29	0,621	Latent
WC297	neg	- serum	640	- serum	30	0,193	Latent
WC326	neg	- serum	320	>1224	42	0,258	Latent
WC330	neg	<2	160	313	35	0,634	Latent
WC336	8	2	5120	>1224	27	0,060	Latent
WC387	neg	<2	1280	>1224	26	0,171	Latent
WC392	neg	<2	320	>1224	43	0,238	Latent
WC397	neg	<2	160	453	73	0,391	Latent
WC445	neg	- serum	320	1169	25	0,234	Latent
WC446	neg	- serum	1280	>1224	35	0,102	Latent
WC464	neg	<2	2560	>1224	41	0,093	Latent
Pos.ktr.kit	2		640				
Neg.ktr	Neg	<2	<80				
Intern ktr.	titer 8	titer 8	titer 320	277 %	513 %		

KBR, negativ test <2

TPPA, negativ test <80

Bouty IgM, positiv test >100 %

Enzygnost, negativ test >0,700

Mørk skygge viser verdier av enzygnost test som ligger i grenseverdier for negativ verdi

WC (women case)

DISKUSJON

Som beskrevet tidligere har en fra begynnelsen av 1990-tallet sett en generell økning av seksuelt overførbare sykdommer i Russland inkludert syfilis (16). Insidensen av syfilis nådde en topp rundt 1998 og har siden dette falt noe. Det kan diskuteres om dette skyldes et reelt fall i antall tilfeller, eller om det heller skyldes et resultat av mangelfull registrering/rapportering av infeksjon (13). Den dramatiske økningen av syfilistilfeller har ført med seg en tilsvarende økning i insidensen av kongenital syfilis, der infeksjonen overføres vertikalt fra mor til barn. Hensikten med denne oppgaven har vært å validere de serologiske syfilis tester som til nå er blitt brukt i svangerskaps-screeningen i Arkhangelsk, som ledd i forebygging av kongenital syfilis i Russland.

Av de serologiske testene utført i Arkhangelsk var kun 1 av 471 sera reaktive, ved analysering i Norge (UNN og Folkehelse) ble 1 sera funnet mulig aktuell, 21 ble tolket å være i latens fase av infeksjon og 1 var uspesifikk (negativ). I vår undersøkelse har vi altså ved re-testing med de serologiske metoder brukt i Norge (treponema spesifikke tester) funnet at hele 21 sera analysert i henhold til de russiske retningslinjer for svangerskaps screening har vist seg å være falske negative. Disse kvinnene vil da etter all sannsynlighet ikke få diagnostisert sykdommen, og dermed ikke motta adekvat behandling med mindre dette ikke har blitt administrert tidligere. Testene brukt i det russiske screening programmet har altså vært for dårlige til å fange opp spesielt latente stadier av sykdommen (da vi ikke har hatt tilgang på anamnesticke opplysninger vedrørende de 471 kvinnene vil vi ikke kunne si om de tidligere har fått påvist syfilis og er blitt behandlet på et tidligere tidspunkt).

I det russiske screening programmet for gravide brukes i hovedsak non-spesifikke tester (RPR). I sene stadier av ubehandlet sykdom (inkludert latensstadium) har disse testene en fallende sensitivitet, og testene vil kunne gi falske negative resultater. Prozoefenomenet som også kan forekomme hos gravide kan medføre falske negative resultater ved eks RPR-screening (4), dette fenomenet er kjent i Russland, og fortynning av sera utføres før analysering slik at dette neppe er en aktuell årsak. Ved bruk av treponema-spesifikke tester vil en bedre kunne påvise sene stadier av infeksjon, da disse testene har en sensitivitet på 100 % i sekundær- og latensstadiet (også forholdsvis høy sensitivitet i tertiær stadiet) (3). Dette så vi også ved vår undersøkelse da de spesifikke testene utført i Norge var reaktive hos 22 kvinner, mens en kun klarte å fange opp en av disse ved analysering i Russland.

Da de ulike testenes sensitivitet endres gjennom de ulike stadier av ubehandlet sykdom vil det alltid være nødvendig å utføre en kombinasjon av tester for å kunne oppnå en nøyaktig diagnostikk av infeksjonens faktiske status (18). Tilnærmet 71 % av pasienter med infeksjon i et sent stadium vil ha reaktive non-treponemale tester, mens de treponema-spesifikke testene så å si alltid vil være reaktive i dette stadiet (3). For syfilis-screening er det anbefalt en kombinasjon av treponemale og non-treponemale tester, da de spesifikke testene vil sikre spesifisiteten og fange opp infeksjonen i latente- og sene stadier, mens de non-spesifikke testene kan gi informasjon om infeksjonens aktivitet (18).

Etter dette studiet ble gjennomført ble det gjort en "Ringtest/kvalitetskontroll", hvor russerne analyserte 10 kjente sera fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt. I denne testen viste de russiske testene at de fungerte (personlig meddelelse: V.Skogen og E. Alexandersen). Dette bekrefter altså det vi tidligere har påpekt, at testene som brukes i Russland i seg selv er funksjonelle, men at de er for dårlige til å fange opp latente og sene stadier av syfilis, og dermed ikke er velegnet til bruk i et screeningprogram.

Blant de 471 gravide kvinnene som deltok i screeningprogrammet i perioden fra 25.02.04 til 09.04.04 hadde 4,67 % av studiepopulasjonen positive serologiske tester på syfilis (etter analysering i Norge). Som tidligere beskrevet kan vi ikke si noe om hvorvidt noen av disse kvinnene tidligere har fått diagnostisert sykdommen eller gjennomgått behandling for infeksjon. Tatt i betraktning av at vår populasjon har bestått av kvinner som på eget initiativ deltar i et svangerskapsoppfølgingsprogram er dette meget høye tall, spesielt med tanke på at andre undersøkelser utført i Russland har vist at 40 % av gravide kvinner med aktiv syfilis ikke deltar i noen form for svangerskapsomsorg (13).

Vi har altså sett at bedring av syfilis diagnostikken blant gravide, da spesielt med tanke på diagnostikk av latent syfilis, vil kunne bidra til forebygging av kongenital syfilis. Tidlig diagnostikk og adekvat behandling av den gravide vil kunne føre til sykdomsfrihet hos barnet i opptil 97-100 % av tilfellene (avhengig av tid for behandlingsstart) (10). Et problem i forebyggingen av kongenital syfilis vil være de kvinnene som ikke deltar i svangerskapsomsorgen, og dermed heller ikke gjennomgår screening for syfilis. Vi kan ikke si noe sikkert om andelen av gravide kvinner som deltar i svangerskapsoppfølging/screening i Russland, men data fra en studie støttet av Russian Women's Reprodutive Health Survey

indikerer at det bare er 5 % av den generelle kvinnelige befolkningen som ikke mottar noen form for svangerskapsomsorg gjennom graviditeten(13). Som beskrevet tidligere har en annen retrospektiv studie på kongenital syfilis i Russland utført av Tikhonova m.fl for The Congenital Syphilis Investigation Team (der studiepopulasjon besto av 850 kvinner med syfilis i svangerskapet), vist at 40 % av gravide kvinner med aktiv syfilis ikke har deltatt i noe form for svangerskapsomsorg (13). Disse tallene taler i retning av at det er en stor forskjell mellom den generelle populasjonen (gravide), og gravide i høy-risiko gruppen for syfilis infeksjon når det gjelder deltakelse i svangerskapsomsorgen og screening-program. Det er nærliggende å tro at en stor andel av kvinnene som ikke deltar i svangerskapsprogrammer kommer fra lave sosiale kår, hvor fast bopel, dårlig beskyttelse mot SOS og inadekvat behandling/manglende oppfølging er en realitet. Blant disse kvinnene vil det nok etter all sannsynlighet også være en høyere forekomst av seksuelt overførbare sykdommer inkludert syfilis, slik at det er nettopp disse kvinnene som det er viktig å fange opp i screening programmene, for på et tidligst mulig stadium i graviditeten kunne diagnostisere mulig infeksjon og starte behandling.

I studien utført av Tikhonova m.fl ble det vist at 86 % av kvinnene med syfilis som ikke deltok i noen form for svangerskapsoppfølging fødte barn med kongenital syfilis, mens av de som kom tidlig inn i oppfølgingsprogram (før svangerskapsuke 28) var antallet som fødte barn med kongenital syfilis mer enn halvert (41 %) (13). Dette gjenspeiler igjen viktigheten av inklusjon i svangerskapsoppfølging og screening program for tidlig diagnostisering (forutsetter tilfredsstillende serologiske metoder) og adekvat behandling tidlig i svangerskapet for å kunne bekjempe kongenital syfilis.

Andre medvirkende faktorer som kan spille inn både når det gjelder risikofaktorer for maternal syfilis, og også frafall fra screening programmer vil være alkohol- og/eller stoffmisbruk (risikoatferd og økt hyppighet av SOS). I den overnevnte studien hadde det ikke vært mulig å finne fram til anamnesticke opplysninger på dette området, men det kan være rimelig å tenke seg at dette kan være medvirkende faktorer.

Grunnet vanskeligheter med det russiske journalsystemet (håndskrevne journaler, mangelfull registrering og oversettelsesproblematikk) har det som nevnt ikke vært mulig å innhente anamnesticke opplysninger vedrørende kvinnene i vår studiepopulasjon. Vi kan dermed ikke si noe om mulig risikoatferd eller sosioøkonomisk status til de kvinnene som har deltatt i dette

screeningprogrammet. Det ville i så måte vært interessant å sammenligne anamnestic bakgrunn hos de kvinnene som fikk påvist latent syfilis med tanke på overnevnte faktorer. Vi har i vårt materiale heller ikke klart å hente inn opplysninger vedrørende de 471 gravide kvinnene der sera er undersøkt, med tanke på om noen av de 22 kvinnene med positive serologiske tester i etterkant har gjennomgått behandling for syfilis, eller om noen av de har født barn med kongenital syfilis.

Som en oppsummering kan en altså si at det er flere viktige faktorer som spiller inn for å kunne bekjempe kongenital syfilis i Russland. Vi har funnet at de serologiske metoder brukt i det russiske screening programmet gir en stor andel falske negative, testene som til nå er blitt brukt har vært for dårlige til å fange opp spesielt latente og sene stadier av sykdommen. Tatt i betraktning den høye risikoen (70-100 %) for vertikal smitte fra mor til foster hos en ubehandlet kvinne (10), vil dette kunne være en medvirkende årsak til den høye forekomsten av kongenital syfilis i Russland. Serologiske metoder brukt til screening av gravide i Russland må altså forbedres for også å klare å fange opp mødre i latensfasen/sene faser, dette for å sikre tidlig adekvat behandling dersom infeksjon ikke tidligere er påvist og behandlet. Det russiske screeningprogrammet har den senere tid blitt endret (etter denne undersøkelsen ble utført), og inneholder nå også treponema-spesifikke tester, slik at en bedre vil kunne fange opp kvinner i latensstadiet og i sene stadier av infeksjon. I vår studiepopulasjon hadde 4,67 % av kvinnene positiv serologisk test på syfilis, dette er et oppsiktsvekkende resultat tatt i betraktning av at andre undersøkelser har vist at en stor andel av gravide kvinner med syfilis ikke deltar i svangerskaps screeningen. Dette kan tale i retning av en forholdsvis høy prevalens av syfilis blant russiske kvinner (latente stadier), dette var dog ikke utgangspunktet for denne oppgaven, og vi vil ikke kunne konkludere med at kvinnene i vår populasjon er representative for å trekke konklusjoner vedrørende den generelle prevalensen av syfilis blant gravide kvinner i Russland.

Bedret deltakelse i svangerskapsomsorg og screening vil være et annet viktig område i forebyggingsarbeidet. Som forventet er det også vist at økningen i insidensen av kongenital syfilis det siste tiåret følger den totale økningen i insidensen av syfilis (17). Forebygging av seksuelt overførbare sykdommer (inkludert syfilis) i form av opplysning, bedret beskyttelse, diagnostikk/behandling og smitteoppsporing vil på sikt være det aller viktigste tiltaket i prosessen for forebygging av kongenital syfilis.

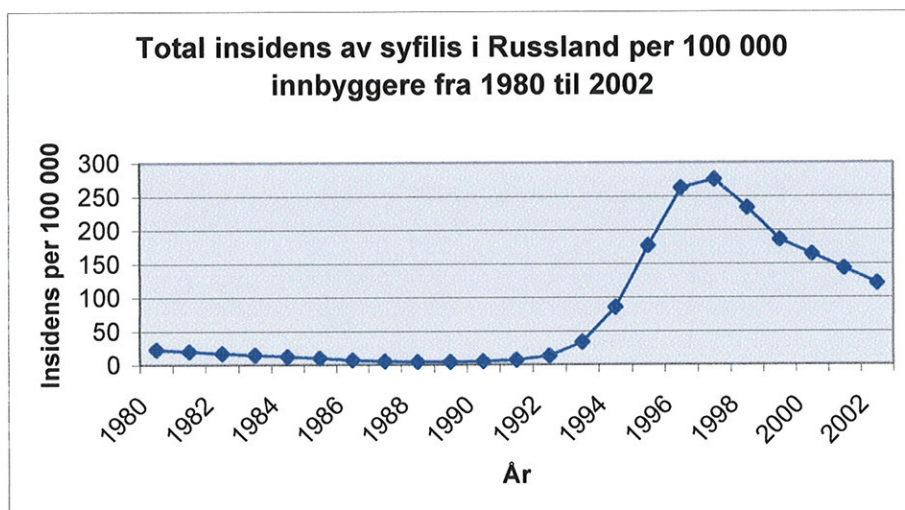
FIGURER/BILDER



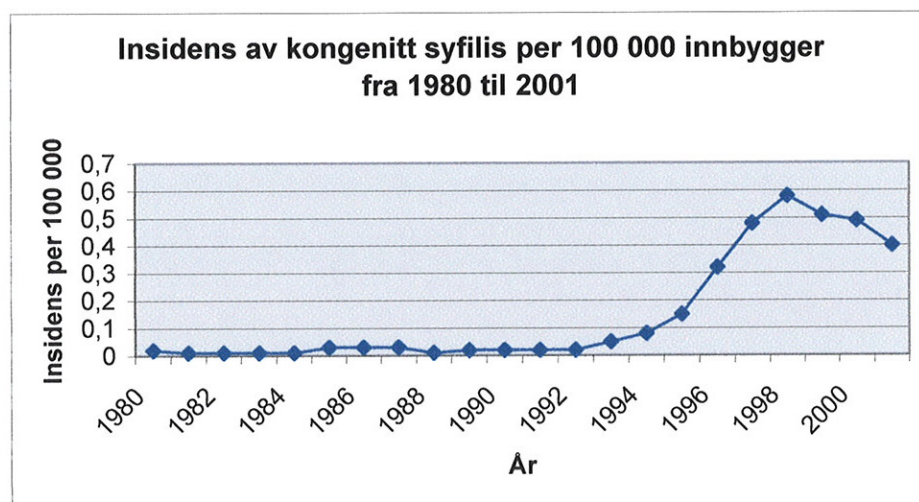
Figur 1.; Primær stadiet av syfilis; Primær chancer på glands penis.



Figur 2; Sekundær stadiet; Makulært hudutslett (klassisk for dette stadiet).



Figur 3 (12)



Figur 4 (12)

REFERANSER

1. **Nasjonalt folkehelseinstitutt.** www.fhi.no. Syfilis. 16.11.2004.
2. **Rook/Wilkinson/Ebling.** Textbook of Dermatology Volum 2, sixth edition, Blackwell Science Ltd, London.1998. 30:1237-1265
3. **Murway, Baron, Pfaller, Tenover, Yollen eds.** Manual of Clinical Microbiology, 7th edition. AS...Press, Washington D.C. 1999. 54:759-773.
4. **Mandell, Douglas & Bennetts.** Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition. Churchill Livingstone, Pennsylvania. 2000. 227:2474-2489.
5. **Mimms, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams.** Medical Microbiology, 2nd edition. Mosby International Limited, London. 1998. 19:229-234.
6. **Andersen, From, Thestrup-Pedersen & Wulf.** Klinisk dermatologi og venerologi, 1. utgave. Munksgaard Danmark, København. 2001. 13:233-240.
7. **S. Bekkelund, O. Grønli, S. Johnsen.** Syfilisscreening av nevrologiske pasienter. Tidsskrift Nor Lægeforening 2001; 121: 786-8 utg.
8. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/mbiology/ug/ugteach/icu8/std/syphilis.html>. Genito-urinary Infections: Syphilis. 16.05.2005.
9. <http://herpes-coldsores.com/std/syphilis.htm>. Sexually Transmitted Diseases, Syphilis.16.05.2005.
10. **B.T Goh & P.C van Voorst Vader.** European guideline for the management of syphilis. International Journal of STD & AIDS 2001; 12 (suppl.3): 14-26.
11. **S. Rawstron, S. Mehta, K. Bromberg.** Evaluation of a Treponema pallidum Specific IgM Enzym Immunoassay and Treponema pallidum Western Blot Antibody Detection in the Diagnosis of Maternal and Congenital Syphilis. Journal of the American Sexually Transmitted Disease Association, Volum 31 (2); February 2004, pp 123-126.
12. **Klingenberg, Kaaresen, Dahl & Fredriksen.** Metodebok i Nyfødtmedisin, Barneavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2 utg. Juni 2003.
13. **L. Thikonova, E. Salakhov, K. Southwick, A. Shakarishvili, C. Ryan & S. Hillis for the Congenital Syphilis Investigation Team.** Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants and consequences. Sex Transm Infect 2003; 79:106-110.
14. **J.W Little.** Syphilis: An update. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, Volume 100, Issue 1, July 2005, p 3-9.

15. <http://www.who.int/tdr/dw/syphilis2004.htm>. Disease Watch: Syphilis. 24.08.2005.
16. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. www.fhi.no. H.Blystad & S. Andersen. Smittsomme sykdommer i Nordvest-Russland. Divisjon for smittevern. 05.12.2003.
17. <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=53394>. WHO. Sexually transmitted infections. 03.09.2005.
18. P. Elsner & A. Eichmann. Sexually Transmitted Diseases. Advances in Diagnosis and Treatment. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger 1996, vol 24, 1-11.