

# Syfilisscreening av neurologiske pasienter

Bakgrunnen for undersøkelsen er at alle pasienter innlagt ved neurologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø, gjennom mange år rutinemessig har fått utført laboratorieundersøkelse for å avdekke syfilis. Vi ønsket derfor å undersøke nytteverdien av en slik screeningprosedyre. Antall pasienter som fikk diagnostisert syfilis samt kostnadene ved prøvetakingen ble derfor registrert i en tiårsperiode (1990–99). I denne perioden var i alt 8 710 pasienter innlagt ved avdelingen. Blant disse pasientene ble fem registrert med diagnosen syfilis, hvorav én med neurosyfilis. Denne pasienten hadde neurologiske symptomer og tegn som krevde omfattende utredning, og diagnosen neurosyfilis ble mistenkt etter påvisning av høye serologiske titre både i serum og spinalvæske. Bortsett fra denne pasienten ble ingen nyoppdagede tilfeller med syfilis i primært, sekundært eller tertiært stadium registrert. Den laboratoriemessige screening av neurologiske pasienter for syfilis i denne perioden ble ifølge normaltariffen refundert med ca. 17 000 kroner i gjennomsnitt for hvert år.

Selv om syfilisscreening er en relativt rimelig prosedyre å utføre, viser denne undersøkelsen at sannsynligheten for å avdekke nye sykdomstilfeller er svært liten. Vi finner derfor ikke grunn til å anbefale rutinemessig undersøkelse av neurologiske pasienter for å avdekke syfilis.

Syfilis er en sykdom som skyldes infeksjon med bakterien *Treponema pallidum*. Denne bakterien er bare patogen blant mennesker, og smitter ved seksuell kontakt og gjennom placenta – sjelden som følge av blodoverføringer eller ved laboratorieuhell. Sykdommen er meldepliktig i Norge. Frem til 1991 ble alle tilfeller meldt summarisk, og deretter anonymt enkeltvis. Det ble registrert i alt 299 nye tilfeller av syfilis i tiårsperioden 1990–99 (Statens institutt for folkehelse, personlig meddelelse).

Primær syfilis medfører ulcerasjoner på inokulasjonsstedet hos de infiserte. Sekundær syfilis kjennetegnes av eksantem samt lymfadenopati og condyloma lata. Sympto-

---

Svein Ivar Bekkelund

nevsib@rito.no

Ole Grønli

Stein Harald Johnsen

Neurologisk avdeling  
Regionsykehuset i Tromsø  
9038 Tromsø

---

Bekkelund SI, Grønli O, Johnsen SH.

**Serologic screening for neurosyphilis.**

**An analysis of cost-efficiency.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 786–8.*

*Background.* Syphilis serology is analysed in all patients admitted as in-patients to the Department of Neurology in Tromsø. In this study we examined the utility of performing routine laboratory testing for syphilis in neurological patients.

*Material and methods.* We registered all in-patients in the Department of Neurology with a confirmed diagnosis of syphilis during a ten-year period (1990–1999). Additionally, we calculated the cost of performing laboratory tests of all hospitalised patients in this period.

*Results.* From a total of 8,637 patients, we identified five patients with syphilis, one of them with neurosyphilis. This patient had impaired cognitive functions at the time of admittance and a broad spectrum of neurological deficits suggesting a serious neurological disease. A positive syphilis serology confirmed the diagnosis and treatment was initiated. The mean cost for *Treponema pallidum* serological screening in neurological patients during 10 years was calculated to be about NOK 17,000 per year.

*Interpretation.* Tertiary syphilis is a serious disease with symptoms often mimicking other diseases. Although the laboratory tests for syphilis have been performed in every in-patient admitted to the neurological ward, a speedier diagnosis of neurosyphilis could not be detected in any patient in a ten-year hospital material. Routine serological examination for syphilis in neurological patients is therefore not recommended in this geographical area.

---

mer på systemisk spredning, inklusive neurologiske symptomer, kan forekomme både i tidlige og i senere stadier av sykdommen. I omtrent en tredel av tilfellene vil infeksjonen ubehandlet medføre alvorlig gumma og kardiovaskulære og neurologiske komplikasjoner (1, 2). Blant ubehandlede pasienter i primær og sekundær fase vil man kunne påvise antistoffer i spinalvæsken mot *Treponema pallidum* hos ca. en tredel (3). Første tegn på neurosyfilis er ofte asymptomatisk meningitt. Deretter utvikler pasientene neurologiske komplikasjoner i ulike former. Neurosyfilis omfatter tilstander som vasku-

littisk syfilis, n. opticus-atrofi og meningo-myelitt, generaliserte pareser og tabes dorsalis (spinal syfilis) (1).

Dersom sykdommen kan diagnostiseres og behandles i den asymptomatiske fase, kan man unngå utvikling av neurologisk skade. Dette, sammen med sykdommens mange ulike kliniske manifestasjoner, er bakgrunnen for at pasienter som blir innlagt ved neurologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø, gjennomgår screeningundersøkelse. Nyttverdien av en slik prosedyre i denne pasientgruppen har, så langt vi vet, ikke vært evaluert i Norge tidligere. Hem og medarbeidere rapporterte tre tilfeller av neurosyfilis blant pasienter i en akuttpsykiatrisk avdeling i løpet av en fireårsperiode. Resultatene av undersøkelsen er tidligere publisert i Tidsskriftet (4). Til tross for dette mente forfatterne at syfilisscreening blant psykiatriske pasienter ikke var nødvendig (4).

Hensikten med denne undersøkelsen var å evaluere nytteverdien av å gjennomføre rutineundersøkelse for syfilis blant neurologiske pasienter.

## Materiale og metode

Ut fra sykehusets dataarkiv registrerte vi antall innleggelse ved neurologisk avdeling i tidsrommet 1990–99 (ti år). Det var ikke mulig å skille ut pasienter som ble reinnlagt ved avdelingen. Vi har derfor anvendt det totale antall innleggelse ved beregningen av kostnadene ved å utføre syfilisscreening av neurologiske pasienter i undersøkelsen. Siden alle innlagte pasienter ved Neurologisk avdeling ved Regionsykehuset i Tromsø i hele denne perioden rutinemessig hadde fått utført serologisk undersøkelse med tanke på syfilis, kunne vi ved å registrere antall pasienter med sykdommen fastslå forekomsten av sykdom diagnostisert gjennom denne rutineundersøkelsen. Frem til 1999 ble sykdommer registrert gjennom det internasjonale klassifikasjonssystemet ICD-9 (5). I 1999 ble ICD-10 (6) innført ved sykehuset. For å fange opp alle sykdomstilfeller måtte vi derfor anvende begge klassifikasjonssystemene. Vi søkte etter pasienter ved å anvende alle registrerte sykdomskoder for de ulike stadier av syfilis.

Ved ikke-treponemale tester (f.eks. RPR (rapid plasma reagin test)) påvises uspesifikke reagentantistoffer. RPR-testen har en sensitivitet på ca. 80% ved primær syfilis og nesten 100% i stadium 2. I sene sykdomsstadier vil ofte RPR-nivået normaliseres, til tross for at sykdommen er ubehandlet (7).

Hos pasienter som får behandling i sene sykdomsfasen, vil RPR-nivået normaliseres langsommere (7). Et annet problem med testen som forekommer i omtrent 2 % av tilfellene, er det såkalte prosonefenomenet. Det betyr at infiserte personer med særlig høye RPR-titer kan få negative prøvesvar (7).

TPPA-testen (*Treponema pallidum*-partikkel agglutinasjonstest) er vanligvis vedvarende positiv etter smitte, også om behandling er gitt. I ubehandlede tilfeller vil TPPA-resultatet forbli forhøyet, mens RPR-nivået kan falle og eventuelt normaliseres. RPR-testen er derfor velegnet til å monitorere effekt av behandlingen. Ved sykdoms- mistanke bør derfor begge testene anvendes (8). Et annet problem med syfilistestene er forekomsten av falskt positive svar. Særlig forekommer dette blant pasienter med autoimmune sykdommer og infeksjonssykdommer, som for eksempel HIV (9, 10). Egenskapene ved de serologiske tester for diagnostikk av syfilis ser likevel ut til å tilfredsstillende de krav som stilles til screeningprosedyrer anvendt i klinisk praksis så langt vi kan bedømme. I tillegg er testene relativt rimelig å utføre.

Vi har i denne undersøkelsen valgt å bruke refusjonstaksten i henhold til normaltariffen som mål på kostnader for de ulike tester som er anvendt. Vi kartla refusjonstakster for hele det aktuelle tidsrommet. Hensikten med det var å korrigere for prisendringer dersom takstene endret seg. I tidsrommet frem til august 1999 ble RPR-testen brukt hos alle innlagte pasienter. Dette, som er en uspesifikk serologisk syfilistest, ble refundert med kr 22,50 de sju første år, mens taksten sank til kr 12 for hver analyse f.o.m 1997. De siste fem måneder av registreringsperioden gikk avdelingen over til å bruke TPPA-testen som screeningundersøkelse. Denne analysen ble refundert med kr 72 for hver analyse i den aktuelle tidsperiode. Etter at pasientene var identifisert, innhentet vi pasientjournalene ved sykehuset for å analysere nærmere i hvilken grad denne screeningprosedyren faktisk hadde medført tidligere diagnostikk av sykdommen blant pasientene.

I tillegg til å innhente opplysninger om kostnader og antall innleggelser ved avdelingen, registrerte vi også antall pasienter med positiv test (RPR eller TPPA). Hensikten med dette var å undersøke hyppigheten av positiv test også blant pasienter som ikke hadde aktiv behandlingstrengende syfilis.

## Resultater

Antall innlagte pasienter ved neurologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø, og antall pasienter med ulike former for syfilis er gjengitt i tabell 1. Vi registrerte i alt fem pasienter med diagnosen syfilis blant totalt 8 710 pasienter (0,6 %) (tab 1). Av disse var det kun én pasient som fikk bekreftet diagnosen nevrosyfilis. Vi gir nedenfor et resymé av sykehistorien til denne pasienten.

**Tabell 1** Antall pasienter med syfilis blant innlagte pasienter ved neurologisk avdeling

År	Antall innlagte pasienter	Antall syfilistilfeller	Diagnose
1990	782	1	Tidlig symptomgivende syfilis
1991	703	0	
1992	780	0	
1993	853	2	Nevrosyfilis (én), latent syfilis (én)
1994	912	1	Latent syfilis
1995	949	0	
1996	861	1	Latent syfilis
1997	976	0	
1998	973	0	
1999	921	0	
1990–99	8 710	5	

*Pasient 1.* En 62 år gammel mann ble innlagt i neurologisk avdeling på grunn av akutt forvirring. Han var ute av stand til å gjøre rede for seg. Mannen var tidligere uføretrygdet etter yrkesskade og hadde vært innlagt ved medisinsk avdeling ett år tidligere på grunn av vekttap. Det ble ikke påvist tegn til sykdom etter utredning. Syfilistest ble på det tidspunktet ikke utført. Etter innleggelse ved neurologisk avdeling fikk han flere krampeanfallet med bevissthetstap, og fikk derfor antiepileptisk behandling. Ved klinisk undersøkelse fant man uttalt demens og unormal tretthet. Det var også opphevet lysrefleks, men bevart pupillkontraksjon ved undersøkelse på nærinnstilling, forenlig med Argyll Robertsons pupill. I tillegg hadde han invertert plantarrefleks samt systolisk bilyd ved auskultasjon av hjertet. Blodprøver: TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutinasjonstest) viste en titer på 10 240, RPR var 128. Spinalvæskeundersøkelse: Totalprotein 4 036 mg/l, IgG 15,5 mg/l, celletall 103 (hovedsakelig polynukleære celler). TPHA var 40 960, mens RPR viste en verdi på 128. Respiratorisk syncytialvirus (RSV)-ratio, utført av Folkehelse, var 160, hvilket ble tolket som ingen eller liten svikt i blod-hjerne-barrieren. Cerebral magnetomografi (MR) viste kontrastoppladning i høyre temporallapp. Tilstanden ble oppfattet som tertiær syfilis, og pasienten ble behandlet med Benzyl krystallinsk penicillin, 5 mill × 4 i ti dager, og deretter benzatinpenicillin en gang ukentlig i tre uker. Senere kontroller av spinalvæsken og serum viste fallende verdier for RPR. Det ble ikke registrert nevneverdig endring i det kliniske bildet etter behandlingen. Etter utskrivningen har pasienten hatt behov for permanent institusjonsopphold og har vært helt ute av stand til å ta vare på seg selv.

De øvrige fire pasientene hadde enten latent syfilis eller symptomgivende tidlig syfilis (tab 1). I alle disse tilfellene var diagnosen erkjent før innleggelsen ved neurologisk avdeling. Hensikten med innleggelsen var å utføre spinalvæskeundersøkelse som ledd i videre utredning av pasientene. Ingen av dem hadde kliniske tegn til nevrosyfilis. I tillegg identifiserte vi i alt 15 pasienter som hadde positiv syfilisserologi og som tidligere hadde vært behandlet med penicillin. Disse tolket vi som serologiske arr etter gjennomgått infeksjon. Ingen av disse hadde ut fra gjennomlesing av pasientjournalene tegn til aktiv sykdom i noen stadier.

Dersom man legger refusjonstakstene til

grunn for analysen av screeningstestenes kostnader, ble den totale sum beregnet til kr 170 466 for hele perioden, hvilket utgjør ca. kr 17 000 per år.

## Diskusjon

Etter en gjennomgang av alle pasienter innlagt ved neurologisk avdeling i en tiårsperiode ble diagnosen nevrosyfilis stilt bare hos en av pasientene. Dette utgjør omtrent 0,1 % av hele pasientgruppen. Denne pasienten hadde imidlertid uttalte neurologiske utfall og mentale symptomer. Blant de neurologiske funn ble det påvist pupillforandringer karakteristisk for nevrosyfilis (Argyll Robertsons pupill), hvilket innebærer en kombinasjonen av miøse og lysstive pupiller med bevart pupillkontraksjon ved nærinnstilling. Selv om dette kliniske tegn også forekommer ved andre lidelser, som f.eks. hjerne- svulster, vaskulære sykdommer i hjernen og Wernickes encefalopati, er Argyll Robertsons pupill betraktet som patognomonisk for nevrosyfilis. Da dette funn ble påvist hos vår pasient, ville syfilistest mest sannsynlig blitt rekvirert uansett. Vi kan derfor ikke med sikkerhet hevde at syfilisscreening blant neurologiske pasienter har medført frem- skyndet diagnose hos noen av pasientene som var inkludert i studien.

Hensikten med screening er å hindre utvikling av sykdom blant friske mennesker eller redusere sykkelighet og/eller dødelighet ved å gi tidlig behandling. Sykdommens alvorlighetsgrad og latensperiode før symptomdebut eller overgang til alvorligere stadier er viktige forutsetninger for at en sykdom skal være egnet til screening. I tillegg vil høy forekomst av sykdommen være viktig med tanke på kostnadene ved gjennomføringen av screeningprogrammet. Når det gjelder testens egenskaper, er det i tillegg til at den er billig, lett å administrere og uten ubehag for pasienten viktig at den er valid (dvs. at testen faktisk måler det den skulle måle) og reliabel (dvs. at testen gir konsistente funn ved gjentatte målinger) (11). Ar-

gumenter mot å screene pasienter for å avdekke nevrosyfilis er først og fremst at tilstanden er sjelden. Argumenter som taler for å utføre en slik test er at den er rimelig og medfører lite ubehag for pasienten. I tillegg er testene (RPR og TPPA) valide og reliable.

Forekomsten av syfilis varierer betydelig mellom ulike geografiske områder. Høyere insidens av sykdommen (over 0,1‰) er rapportert i større byer i USA samt blant grupper med risikoatferd. Det er i litteraturen ikke anført noen grense for når eventuelt hele befolkningsgrupper anbefales å gjennomgå rutineundersøkelse for å påvise syfilis. I områder med lavere sykdomshyppighet anbefales imidlertid ikke syfilisscreening (12, 13). Syfilisscreening av den generelle norske befolkning har på grunn av den lave sykdomsinsidens aldri vært på tale. Det er heller ikke holdepunkt for å hevde at antall tilfeller av syfilis er i ferd med å øke i Norge, for eksempel som følge av økt kontakt med innbyggere i Russland, der det er registrert en økning av seksuelt overførbare sykdommer (14). Nylig var det en syfilisepidemi med utgangspunkt i det homofile miljøet i Oslo (15). Dersom en gravid kvinne har fått påvist syfilis, er det økt risiko for fetal og perinatal død av barnet. Syfilisscreening blir derfor anbefalt utført blant alle gravide i Norge. Selv om forekomsten av syfilis blant gravide er lav, er screeningundersøkelse beregnet å være kostnadseffektivt (16).

Etter å ha registrert forekomsten av nevrosyfilis retrospektivt i et sykehusmateriale gjennom en tiårsperiode, er det, til tross for at testen er relativt rimelig og har høy validitet, liten klinisk nytteverdi å utføre den blant uselekterte nevrologiske pasienter.

#### Litteratur

1. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 6. utg. USA: McGraw-Hill, 1997: 722–8.
2. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 1964; 48: 613–23.
3. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109: 855–62.
4. Hem E, Small T, Opjordsmoen S. Nevrosyfilis – fortsatt aktuell differensialdiagnose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2469–71.
5. Klassifikasjon av sykdommer, skader og dødsårsaker. Norsk utgave av international classification of diseases, ninth revision (ICD-9). Oslo: Statistisk sentralbyrå, 1990.
6. Den internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD-10). Norsk utgave. Oslo: Statens helsetilsyn, Erlanders Förlag, 1998.
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2127–8.
8. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986; 104: 368–76.
9. Murphy FT, George R, Kubota K, Fears M, Pope V, Howard RS et al. The use of Western blotting as the confirmatory test for syphilis in pa-

tients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999; 26: 2448–53.

10. Herrera GA, Lackritz EM, Janssen RS, Raimondi VP, Dodd RY, Aberle-Grasse J et al. Serologic test for syphilis as a surrogate marker for human immunodeficiency virus infection among United States blood donors. *Transfusion* 1997; 37: 836–40.

11. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Epidemiology in medicine. 1. utg. New York: Little, Brown, 1994: 327–47.

12. Division of STD/HIV Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 1994. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995.

13. Snyder GF. Syphilis screening in primary care. *J Fam Pract* 1991; 33: 61–4.

14. Aavitsland P. Gonoré og syfilis fra Russland til Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 1487–9.

15. Statens institutt for folkehelse. MSIS 1999, nr. 39.

16. Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 167–72.

## Summaries in English



- 775 Mangschau A, Bendz B, Eritslund J, Stavnes S, Müller C, Brekke M, Kløw N-E  
**Clinical results, hospital and 30 days' mortality in 100 patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty**
- 780 Kløw N-E, Bendz B, Eritslund J, Hoffman P, Stavnes S, Stensæth KH, Søvik E, Brekke M, Mangschau A  
**Angiographic results of primary angioplasty of acute myocardial infarction**
- 786 Bekkelund SI, Grønli O, Johnsen SH  
**Serologic screening for neurosyphilis. An analysis of cost-efficiency**
- 790 Tønnessen T, Carlsen E  
**Perforated peptic ulcer – 84 patients operated at Ullevål Hospital 1992–97**
- 794 Berstad J, Undseth S, Kunz R, Schanke A-K, Christensen S, Andersson S  
**Heavy brain injured patients after the initial phase – vegetative state or remaining cognitive functions**
- 799 Karlsen B, Vedeler CA  
**Neuromuscular complications of sepsis**
- 802 Hovda OA, Myhr K-M, Kråkenes J, Vedeler CA  
**Neurological complications of myxoma**
- 805 Kristiansen B-E, Jenkins A, Tveten Y, Karsten B, Line Ø, Bjøersdorff A  
**Human granulocytic ehrlichiosis in Norway**
- 807 Ormaasen V, Brantsæter AB, Moen EW  
**Tick-borne encephalitis in Norway**
- 812 Kehlet H  
**Accelerated surgical stay programs – a professional and administrative challenge**
- 817 Waaler BA  
**Distribution of left ventricular output**
- 822 Handeland M  
**Inborn errors of metabolism: diagnosis and treatment**
- 827 Bucher A, Sorknes N, Lundqvist K, Rønning K  
**Infections and antibiotic usage in long-term facilities**
- 832 Lærum OD  
**Magnus Haaland – a pioneer in international cancer research**
- 836 Carlsen K-H  
**Asthma, a condition of our time – a condition in change (?)**