

Europejskie zalecenia diagnostyczne i lecznicze dotyczące kiły 2014

2014 European guideline on the management of syphilis*

M. Janier¹, V. Hegyi², N. Dupin³, M. Unemo⁴, G.S. Tiplica⁵, M. Potočnik⁶, P. French⁷, R. Patel⁸¹STD Clinic, Hôpital Saint-Louis AP-HP and Hôpital Saint-Joseph, Paris, France²Department of Pediatric Dermatovenereology, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic³Syphilis National Reference Center, Hôpital Tarnier-Cochin, AP-HP, Paris, France⁴WHO Collaborating Centre for Gonorrhoea and other Sexually Transmitted Infections, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden⁵2nd Dermatological Clinic, Carol Davila University, Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania⁶Department of Dermatovenereology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia⁷The Camden Primary Care Trust and University College, London, UK⁸Department of Genitourinary Medicine, the Royal South Hants Hospital, Southampton, UK

Przegl Dermatol 2015, 102, 459–475

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

kiła, diagnostyka, leczenie, zalecenia europejskie.

KEY WORDS:

syphilis, diagnosis, treatment, European guideline.

Wprowadzenie. Kiła pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego w Europie (zarówno w Europie Wschodniej – od lat 90. ubiegłego wieku, jak i w Europie Zachodniej – od końca lat 90. ubiegłego wieku i początku 2000).

Metody. Niniejsze Zalecenia są uaktualnieniem Europejskich zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia kiły z 2008 r. opracowanych przez *European Guideline Editorial Board* (http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf) i *EDF Guideline Committee*.

Wyniki. Zalecenia zawierają rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia kiły w Europie. Najważniejsze uaktualnienia to: 1) szersze zastosowanie PCR, badania immunohistochemiczne, subtypowanie czynnika etiologicznego – *Treponema pallidum subspecies pallidum*, nowe odczyny krętkowe, testy *point-of-care* (POC) wykrywające przeciwciała swoiste (krętkowe) i nieswoiste, 2) bardziej elastyczne podejście do zastosowania odczynów serologicznych w badaniach przesiewowych (odczyn krętkowy, niekrętkowy lub oba odczyny) i 3) penicylina prokainowa nie jest już leczeniem pierwszego rzutu w żadnym okresie kiły i została zastąpiona przez długo działającą penicylinę benzatynową G (BPG), która jest lekiem z wyboru w kile wczesnej i kile późnej utajonej.

Wnioski. Kiła jest schorzeniem stosunkowo łatwo wykrywalnym przy zastosowaniu odpowiednich odczynów serologicznych, ale wszystkie wyniki powinny być interpretowane w kontekście danych klinicznych i danych z wywiadu epidemiologicznego. Kiłę można również stosunkowo łatwo wyleczyć, stosując BPG. Kłopoty z dostępnością BPG w wielu krajach europejskich mogą stanowić zagrożenie dla skuteczności działań w celu eradykacji kiły w Europie.

AUTOR DO KORESPONDENCJI:

M. Janier MD, PhD

e-mail: michel.janier@sls.aphp.fr

*Przedrukowano i przetłumaczono z Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 (2014) „2014 European guideline on the management of syphilis” s. 1581-1593, Copyright 2014, za zgodą © 2014 European Academy of Dermatology and Venereology.

Reprinted and translated from Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 (2014) “2014 European guideline on the management of syphilis” pp. 1581-1593, Copyright 2014 with permission © 2014 European Academy of Dermatology and Venereology.

ABSTRACT

Background. Syphilis remains a major public health problem in Europe (both in Eastern Europe since the 1990's and in Western Europe since the re-emergence of the disease in the late 1990's-early 2000's).

Methods. This guideline is an update of the IUSTI: 2008 European guideline on the management of syphilis and is produced by the European Guideline Editorial Board (http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf) and EDF Guideline Committee.

Results. It provides recommendations concerning the diagnosis and management of syphilis in Europe. Major advances include (1) broader use of PCR, immunohistochemistry, subtyping of the etiological agent *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, new treponemal tests, and rapid-point-of-care (POC) tests detecting both treponemal and non-treponemal antibodies, (2) more flexible options for screening (TT-treponemal test – first or NTT – non treponemal test – first or both TT and NTT), and (3) procaine penicillin is no longer the first line therapy option in any phase of the disease, i.e. long acting penicillin G (i.e. benzathine penicillin G-BPG) is the only first line therapy regimen in early syphilis and in late latent syphilis.

Conclusions. Syphilis is a disease that is relatively easy to detect by appropriate serological tests, however, all laboratory results should be considered together with clinical data and sexual risk anamnesis. Syphilis is also easy to treat with BPG. A major concern about the supply of BPG in many European countries could threaten the efficacy of the policies of eradication of the disease in Europe.

WPROWADZENIE

Kiła jest układową chorobą występującą u ludzi wywoływaną przez krętek blady – *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (*T. pallidum*). Klasyfikowana jest jako kiła nabyta lub wrodzona. Kiła nabyta (najczęściej poprzez kontakt seksualny) dzieli się na wczesną i późną. Kiła wczesna obejmuje kiłę pierwszego, drugiego okresu i wczesną utajoną. Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) definiuje kiłę wczesną (kiłę zakaźną) jako chorobę trwającą ≤ 1 roku, a Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) jako chorobę trwającą ≤ 2 lat [1, 2]. Kiła późna obejmuje kiłę późną utajoną oraz kiłę trzeciego okresu (kilakową, sercowo-naczyniową i kiłę ośrodkowego układu nerwowego – OUN). Według ECDC kiła późna trwa ponad 1 rok, a według WHO ponad 2 lata [1, 2]. Kiła wrodzona dzieli się na kiłę wczesną (pierwsze 2 lata) i późną, w tym znamiona kiły wrodzonej.

Obecne zalecenia są uaktualnieniem zaleceń IUSTI z 2008 r. (IUSTI: 2008 *European Guidelines on the Management of Syphilis*) [3].

IDENTYFIKACJA PRZYPADKÓW KIŁY

Rutynowo w kierunku kiły powinny być badane kobiety w ciąży, krwiodawcy, dawcy narządów oraz osoby z grup podwyższonego ryzyka nabycia kiły: wszyscy pacjenci z nowo zdiagnozowanym zakażeniem przenoszonym drogą płciową (ZPDP), osoby zakażone HIV, pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, pacjenci z podejrzeniem wczesnej kiły układu nerwowego (np. z nagłą utratą wzroku lub słuchu o niewyjaśnionej etiologii, zapaleniem opon o nieznannej etiologii), osoby, których obyczaj seksualne zwiększają ryzyko nabycia ZPDP (np. mężczyźni orientacji homoseksualnej, osoby świadczące usługi seksualne i wszyscy inni o dużym ryzyku nabycia ZPDP). Badania przesiewowe w kierunku kiły należy zaproponować wszystkim pacjentom poradni dermatologiczno-wenerologicznych.

DIAGNOSTYKA

Obraz kliniczny

Definicja okresów kiły jest oparta na obrazie klinicznym, rozpoczynają się one od pojawienia się

owrzodzenia. Okresy kiły zachodzą na siebie. Kiła drugiego okresu rozwija się u 1/3 nieleczonych pacjentów, kiła trzeciego okresu – u 10%. Pacjenci są uznawani za zakaźnych dla partnera seksualnego głównie w ciągu pierwszego roku (kiła pierwszego i drugiego okresu). W późniejszym okresie kiły do zakażenia zwykle dochodzi innymi drogami (wertikalnie lub przez donację tkanek).

Okres inkubacji obejmuje 10–90 dni od kontaktu (głównie seksualnego) do powstania owrzodzenia.

Kiła pierwszego okresu objawia się owrzodzeniem, zazwyczaj z towarzyszącą miejscową limfadenopatią. Owrzodzenie jest początkowo płytkie, pojedyncze, niebolesne, ma twardą podstawę, dno wypełnione czystą, surowiczą treścią. Zlokalizowane jest w okolicy anogenitalnej. Nigdy nie tworzy się pęcherz. Owrzodzenia są często nietypowe: mnogie, bolesne, głębokie i opryszczkopodobne [4–6]. Każde owrzodzenie w okolicy anogenitalnej powinno być traktowane jako owrzodzenie kiłowe, dopóki się tego nie wykluczy. U kobiet i homoseksualnych mężczyzn owrzodzenia są zwykle zlokalizowane w miejscach, gdzie są trudne do zdiagnozowania. Początkowo badania laboratoryjne mogą nie pozwolić na pewne wykluczenie kiły, dlatego badania serologiczne należy powtórzyć po 1, 2 i 6 tygodniach, chociaż opóźnienie rozpoczęcia leczenia może być w niektórych środowiskach ryzykowne, szczególnie gdy pacjent może nie zgłosić się na badanie kontrolne.

W kile drugiego okresu występuje bakteriemia prowadząca do zmian wielonarządowych w pierwszym i ewentualnie drugim roku trwania zakażenia. Osutka przebiega zazwyczaj bez świądu (jest plamista 2–3 miesiące od powstania owrzodzenia, następnie grudkowa), zmiany skórno-słuzówkowe występują u 90% pacjentów. Może pojawić się podwyższona ciepłota ciała, uogólniona limfadenopatia, zapalenie wątroby, powiększenie śledziony, zapalenie okostnej, zapalenie stawów i zapalenie kłębuszków nerkowych [7–11]. Może dojść do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, porażenia nerwów czaszkowych, zaburzeń dotyczących narządu słuchu lub wzroku (zapalenia naczyńki, siatkówki, zapalenia ucha, poszerzenia źrenic), zmian mózgowo-naczyniowych (udar, zapalenie rdzenia kręgowego). Zmiany te są objawami wczesnej kiły OUN.

W kile utajonej wyniki odczynów serologicznych są dodatnie, ale nie występują objawy kliniczne zakażenia krętkiem. Arbitralnie dzieli się ją na wczesną (w pierwszym roku zakażenia) i późną (lub o nieznanym czasie trwania) – ponad rok. Mianem kiły utajonej wczesnej określa się przypadki z dodatnimi wynikami odczynów serologicznych w kierunku kiły, gdy: wyniki badań serologicznych były ujemne w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoznanie kiły lub miano przeciwciał niekrętkowych wzro-

śło 4-krotnie (o dwa rozcieńczenia) lub więcej, lub istnieje jednoznaczny dowód na nabycie zakażenia w ciągu ostatniego roku (na podstawie obrazu klinicznego u pacjenta i partnerów) [12].

Kiła trzeciego okresu:

- kiła kilakowa: guzki lub zmiany naciekowe, lub owrzodzenia (w skórze, błonach śluzowych i narządach wewnętrznych),
- kiła późna OUN – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, dysfunkcja nerwów czaszkowych, kiła oponowo-naczyniowa (udar, zapalenie rdzenia kręgowego), kiła mięszzowa OUN (porażenie postępujące, wiąd rdzenia),
- kiła sercowo-naczyniowa – niedomykalność zastawki półksiężycowatej aorty, zwężenie ujść naczyń wieńcowych [5], tętniak aorty (zwykle w odcinku piersiowym).

Kiła OUN – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, dyfunkcja nerwów czaszkowych – może wystąpić w okresie kiły wczesnej (w kile drugiego okresu) lub później (trzeciego okresu).

Diagnostyka laboratoryjna

Wykrywanie krętka bladego

- Metody diagnostyki bezpośredniej umożliwiają pewne rozpoznanie kiły.
- Badanie w ciemnym polu widzenia (CPW) mikroskopu świetlnego wydzielin z dna owrzodzenia lub ze zmian skórnych przebiegających z ubytkami naskórka umożliwia postawienie szybkiej diagnozy, ale jest to metoda pracochłonna, subiektywna i dająca wyniki fałszywie dodatnie i (liczne) fałszywie ujemne [13, 14].
- Polimerazowa reakcja łańcuchowa (ang. *polymerase chain reaction* – PCR) jest najlepszą metodą diagnostyki zmian w jamie ustnej i innych okolicach, w których znajdują się krętki saprofityczne. Materiałem do badań mogą być tkanki, płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR), krew (metoda o niskiej czułości) itp. [14–20]. Nie istnieje na świecie jedna platforma PCR zaakceptowana do diagnostyki kiły, dlatego należy używać tylko metod poddanych dokładnej walidacji i z zastosowaniem odpowiedniej kontroli jakości.
- Algorytmy zastosowania metody CPW i PCR w konkretnych sytuacjach klinicznych w znacznym stopniu zależą od doświadczenia lokalnego i możliwości laboratorium i nie są omawiane w niniejszych zaleceniach.
- Metoda immunohistochemiczna z zastosowaniem poliklonalnych przeciwciał przeciwko *T. pallidum* może być skuteczna w identyfikacji krętków w zmianach skórnych, słuzówkowych lub w narządach wewnętrznych [19, 20].
- Hybrydyzacja w tkankach.

- Metoda barwienia srebrem (Warthin-Starry) jest skomplikowana i w większości przypadków nieprzydatna.
- Subtypowanie krętka bladego (metodą *PCR-restriction fragment length polymorphism* – RFLP i/lub przez sekwencjonowanie DNA) może być wykonane w różnym materiale klinicznym, ale jego zdolność różnicująca jest nieduża (w Europie i na świecie dominuje podtyp 14d) [21–24].
- (Metoda immunofluorescencji bezpośredniej jest uznawana za przestarzałą).

Odczyny serologiczne w kile [14, 25–37]

Odczyny serologiczne umożliwiają prawdopodobne rozpoznanie kiły.

Żaden odczyn serologiczny nie pozwala na zróżnicowanie kiły i krętkowic niewenerycznych (malinicy – *T. pallidum* subsp. *pertenue*, kiły endemicznej – *T. pallidum* subsp. *endemicum*, piny – *T. carateum*). Te patogeny są morfologicznie i antygenowo podobne i mogą być zróżnicowane tylko na podstawie różnic w sposobie transmisji, epidemiologii, objawów klinicznych zakażenia, a niektóre z nich, od niedawna, poprzez sekwencjonowanie DNA [38]. Osoba mająca dodatnie wyniki odczynów serologicznych powinna być zbadana i leczona jak osoba z kiłą, chyba że udokumentowana jest historia leczenia jej w przeszłości.

- Odczyny niekrętkowe (ang. *non-treponemal tests* – NTT): w odczynach tych jako antygeny używa się mieszaniny kardiolipiny, lecytyny i cholesterolu (odczyny lipoidowe, reaginowe), np. *Venereal Diseases Research Laboratory test* (VDRL), *Rapid Plasma Reagin test* (RPR), *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) itp. W odczynach tych wykrywa się mieszaninę heterofilnych IgM i IgG, nie mogą one być zautomatyzowane, są natomiast tanie, proste w wykonaniu i mają dość wysoką czułość przy zapewnieniu dobrej jakości wykonania. Odczyny niekrętkowe pozytywizują się 10–15 dni od chwili pojawienia się owrzodzenia pierwotnego (około 6 tygodni po zakażeniu). Przy braku leczenia najwyższe miana osiągają między pierwszym a drugim rokiem po zakażeniu i pozostają dodatnie, w niskich mianach, w bardzo późnym okresie choroby [14]. Spontaniczna serorewersja NTT w kile trzeciego okresu jest niezwykle rzadka (o ile w ogóle istnieje). Miana NTT w przybliżeniu korelują z aktywnością choroby, dlatego wyniki tych odczynów należy podawać ilościowo. Jako takie służą one monitorowaniu aktywności choroby i skuteczności leczenia.
- Odczyny krętkowe (ang. *treponemal tests* – TT): *T. pallidum Haemagglutination test* (TPHA), *Micro-Haemagglutination Assai for T. pallidum* (MHA-TP), *T. pallidum Passive Particle Agglutination test* (TPPA), *Fluorescent Treponemal Antibody absorp-*

tion test (FTA-abs), *Treponemal Enzyme Immunoassay* (EIA), *Chemiluminescence Immunoassay* (CIA), IgG immunoblot dla *T. pallidum*. W większości powyższych testów stosuje się rekombinantowe antygeny krętkowe, a wykrywają one przeciwciała w klasie IgM i IgG. Odczyn FTA-abs jest pracochłonny, kosztowny, trudny w odczycie wyniku i staje się przestarzały. Odczyny TPHA i TPPA są wykonywane ręcznie, mogą występować indywidualne różnice w odczycie wyników, ale są tanie i szeroko stosowane w Europie. Odczyny EIA i CIA są zautomatyzowane, ale często kosztowne, a także nieoptymalnie ewaluowane i standaryzowane [14]. Odczyny krętkowe pozytywizują się w pierwszym, drugim tygodniu trwania owrzodzenia pierwotnego. Miana odczynów krętkowych niewiele wnoszą do diagnostyki lub kontroli po leczeniu kiły (z możliwym wyjątkiem w kile wrodzonej). Odczyny krętkowe nie powinny być stosowane do oceny aktywności choroby ani kontroli po leczeniu, pozostają dodatnie do końca życia u większości pacjentów [14].

- Odczyny krętkowe wykrywające przeciwciała IgM: EIA/IgM, 19S-IgM-FTA-abs, IgM immunoblot dla *T. pallidum*. Czułość tych odczynów jest niska w aktywnej kile. Przeciwciała klasy IgM nie są przydatne w określaniu okresu kiły i nie powinny być brane pod uwagę w podejmowaniu decyzji co do długości leczenia. Przydatne są przede wszystkim do badań u noworodków oraz badania PMR [14].
- W ciągu ostatnich 20 lat opracowano szereg szybkich testów „przyłózkowych” (ang. *point-of-care* – POC) z zastosowaniem antygenów krętkowych. Początkowo testy te miały niską czułość w porównaniu z odczynami tradycyjnymi, ale najnowsze charakteryzują się zdecydowanie wyższą czułością [35, 39]. Testy te nie wykrywały przeciwciał antykardiolipinowych (czyli wypadły ujemnie u pacjentów w zakaźnym aktywnym okresie kiły). Nowe testy POC są skuteczne w wykrywaniu zarówno przeciwciał niekrętkowych, jak i krętkowych [40–44]. Testy POC są istotne w strategii WHO mającej na celu globalną eliminację kiły wrodzonej oraz zapobieganie przenoszeniu kiły i HIV od matki do dziecka, gdyż umożliwiają wykrycie i leczenie zakażenia na terenie pozbawionym dostępu do laboratorium. W Europie ten typ testów do diagnostyki kiły nie jest zalecany.

Odczyny do badań przesiewowych [3, 14, 35–37, 45, 46] (tabela 1)

- Odczyny krętkowe: TPHA, MHA-TP, TPPA, EIA/CIA. Odczyny te, zwłaszcza zautomatyzowane odczyny EIA/CIA, są stosowane do badań przesiewowych w wielu dużych laboratoriach o wysokim

stopniu referencyjności w Europie, są szczególnie przydatne do badań przesiewowych dużej liczby osób bez objawów klinicznych i do badania krwiodawców. Za pomocą tych odczynów wykrywa się przypadki skutecznie leczone w przeszłości oraz przypadki kiły nielezionej. Są one skuteczniejsze niż odczyny niekrętkowe w wykrywaniu kiły najwcześniejszego okresu. W populacjach o niskiej zapadalności na kiłę odczyny krętkowe stosowane do badań przesiewowych mogą dawać dużo wyników fałszywie dodatnich (mają niską pozytywną wartość predykcyjną).

- Odczyny niekrętkowe (RPR lub VDRL), najlepiej w modyfikacji ilościowej (aby wykryć zjawisko prozonalne w zakaźnym okresie kiły), są zalecane do badań przesiewowych w USA i niektórych krajach europejskich. Za pomocą tych odczynów wykrywa się tylko przypadki czynnej (zakaźnej) kiły. Przy zastosowaniu odczynów niekrętkowych częściej niż przy użyciu odczynów krętkowych zdarza się niewykrycie kiły w bardzo wczesnym okresie.
- Odczyny krętkowe i niekrętkowe. Ten algorytm jest szczególnie przydatny przy podejrzeniu bardzo wczesnego okresu kiły (niedawno powstałe owrzodzenie, badanie kontaktów pacjentów z kiłą itp.).

Odczyny potwierdzające dodatni wynik wyjściowego odczynu przesiewowego [3, 14, 35–37, 45, 46] (tabela 1)

Potwierdzenie dodatniego wyniku wyjściowego przesiewowego odczynu krętkowego i wykluczenie wyniku fałszywie dodatniego może mieć znaczenie dla poradnictwa, zgłaszania przypadków i ze względów psychologicznych, chociaż ma małe znaczenie dla decyzji o podjęciu leczenia.

- Jeśli w badaniu przesiewowym zastosowano tylko odczyn krętkowy, do potwierdzenia jego dodatniego wyniku należy zastosować inny odczyn krętkowy w tej samej porcji surowicy (np. TPPA/TPHA, jeżeli odczynem przesiewowym był EIA/CIA, lub odczyn EIA/CIA, jeśli odczynem przesiewowym był TPPA/TPHA) oraz dodatkowo wykonać ilościowy odczyn niekrętkowy, jeżeli odczyn potwierdzenia wypada dodatnio. Jeśli krętkowy odczyn potwierdzający jest dodatni, a odczyn niekrętkowy ujemny, u pacjentów z podejrzeniem bardzo wczesnego okresu kiły można wykonać odczyn EIA-IgM, ale leczenie należy rozpocząć w każdym przypadku.
- Jeżeli do badania przesiewowego zastosowano tylko odczyn niekrętkowy, do potwierdzenia dodatniego wyniku należy zastosować odczyn krętkowy oraz wykonać ilościowy odczyn niekrętkowy, gdy wcześniej nie był wykonany.
- Jeśli do badania przesiewowego zastosowano zarówno odczyn krętkowy, jak i niekrętkowy (np.

TPHA/TPPA i VDRL/RPR), należy wykonać ilościowy odczyn niekrętkowy (szczególnie gdy odczyn krętkowy jest dodatni). Jeżeli odczyn niekrętkowy wypadł ujemnie, można dodatkowo wykonać odczyn krętkowy (EIA/CIA lub immunoblot), aby wykluczyć wynik fałszywie dodatni, chociaż nie ma to praktycznego znaczenia (należy rozpocząć leczenie w przypadku ujemnego wyniku odczynu niekrętkowego, jeśli istnieje podejrzenie wczesnego okresu kiły, np. obecność owrzodzenia w okolicy anogenitalnej, a u pacjentów bez objawów choroby, u których odczyny niekrętkowe są stale ujemne, nie podejmuje się zazwyczaj leczenia).

- IgG immunoblot dla *T. pallidum* nie ma większej wartości niż pozostałe odczyny krętkowe, jest kosztowny, a interpretacja wyników jest niejasna (obecność 1 do 4 linii).

Odczyny do serologicznej oceny aktywności kiły i do monitorowania skuteczności leczenia

- Ilościowe odczyny VDRL lub RPR mogą być stosowane do monitorowania progresji choroby i skuteczności leczenia podczas wizyt kontrolnych.
- Miano wyjściowe należy określić pierwszego dnia leczenia, aby móc śledzić jego obniżanie.
- Surowicę do badań należy pobrać po 1 miesiącu, po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, najlepiej wykonać ten sam odczyn niekrętkowy w tym samym laboratorium. Badania należy kontynuować tak długo, aż odczyn niekrętkowy będzie negatywny lub osiągnie *plateau* w niskim mianie (1 : 1 – 1 : 4 utrzymujące się przez rok przy braku ryzyka reinfekcji) [IV; C, zobacz załącznik]. Pacjenci z wyższymi mianami powinni nadal pozostawać pod kontrolą.

Tabela 1. Odczyny do badań przesiewowych w kierunku kiły w Europie

Table 1. Syphilis screening in Europe

Wyjściowe badanie przesiewowe
opcja 1: odczyn krętkowy (TPHA, MHA-TP, TPPA lub EIA/CIA)
opcja 2: odczyn klasyczny (najlepiej ilościowy) (RPR lub VDRL)
opcja 3: odczyn krętkowy i klasyczny
Odczyny potwierdzające w tej samej próbce surowicy, jeśli którykolwiek odczyn wyjściowy wypadł dodatnio
opcja 1: inny odczyn krętkowy niż zastosowany w badaniu wyjściowym i ilościowy odczyn klasyczny, jeśli odczyn potwierdzenia wypada dodatnio
opcja 2: odczyn krętkowy
opcja 3: koniecznie ilościowy odczyn klasyczny

Diagnostyka laboratoryjna: fałszywie ujemne wyniki odczynów serologicznych [3, 14, 25, 26]

- Wszystkie odczyny (TT i NTT) są ujemne przed pojawieniem się owrzodzenia pierwotnego oraz w ciągu 5–15 dni trwania owrzodzenia. Różnice w wynikach mogą być następujące: dodatni TT i ujemny NTT (2/3 przypadków w kile pierwszego okresu), ujemny TT i dodatni NTT (1/3 przypadków w kile pierwszego okresu). Ujemny odczyn niekrętkowy (lub utrzymujący się w niskim mianie – patrz wyżej) wraz z dodatnim odczynem krętkowym jest regułą w kile leczonej i wyleczonej. W kile późnej odczyny niekrętkowe często pozostają dodatnie mimo odpowiedniego leczenia. Negatywizacja odczynów niekrętkowych jest najlepszym kryterium wyleczenia kiły.
- Fałszywie ujemne wyniki odczynów krętkowych w przebiegu kiły są bardzo rzadkie i zazwyczaj wynikają z problemów technicznych lub pomylenia surowic.
- Fałszywie ujemne wyniki odczynów niekrętkowych (z dodatnimi wynikami odczynów krętkowych) można uzyskać we wczesnym okresie kiły w wyniku reakcji prozonalnej (przy nadmiarze przeciwciał), jeśli odczyn wykonuje się z nierozcieńzoną surowicą. W każdym przypadku dodatniego wyniku odczynu krętkowego odczyn niekrętkowy należy wykonać z surowicą rozcieńczoną.
- W dawnych podręcznikach opisywano fałszywie dodatnie wyniki odczynów niekrętkowych w bardzo późnym okresie aktywnej kiły (reakcja Bordeta-Wassermanna). Jest to sytuacja niezwykle rzadka, o ile w ogóle istnieje [47].
- Przejściowo ujemne wyniki odczynów niekrętkowych i krętkowych (dodatnie w następnym badaniu) obserwowano czasami w kile drugiego okresu (tzw. kiła złośliwa). Diagnostykę laboratoryjną należy oprzeć na wyniku badania w CPW mikroskopu świetlnego, PCR, histologii i badaniu histochemicznym.
- U pacjenta bez objawów choroby w przypadku rozbieżnych wyników należy powtórzyć odczyn krętkowy i niekrętkowy w drugiej porcji surowicy. W kile pierwszego okresu (najlepiej potwierdzonej dodatnim wynikiem CPW lub PCR) u każdego pacjenta powinno się wdrożyć leczenie (gdy dodatni jest odczyn krętkowy i niekrętkowy, różne wyniki odczynu krętkowego i niekrętkowego, ujemny odczyn krętkowy i niekrętkowy), aby wykluczyć ryzyko, że chory nie zgłosi się na badania kontrolne lub że terapia będzie opóźniona.

Diagnostyka laboratoryjna: fałszywie dodatnie wyniki odczynów serologicznych [3, 14, 25, 26, 48]

- Biologicznie mylne (ang. *biological false positive* – BFP) wyniki odczynów niekrętkowych występu-

ją w różnych stanach, ich częstość ocenia się na 0,2–0,8% wszystkich odczynów (według niektórych badań występują nawet częściej). Mogą być podzielone na ostre (≤ 6 miesięcy) i przewlekłe (> 6 miesięcy). Ostre BFP można spotkać po szczepieniu, we wczesnym zawale mięśnia sercowego i w wielu chorobach zakaźnych przebiegających z gorączką (np. w malarii, zapaleniu wątroby, ospie wietrznej, odrze i innych) oraz prawdopodobnie w ciąży. Przewlekłe BFP mogą wystąpić u osób stosujących dożylnie środki odurzające, w chorobach autoimmunizacyjnych, zakażeniu HIV, przewlekłych zakażeniach, takich jak trąd, w chorobach nowotworowych, przewlekłym uszkodzeniu wątroby i u osób w starszym wieku. Czasami BFP odczyny krętkowe (częściej w przypadku FTA-abs niż TPHA/MHA-TP/TPPA) można obserwować w chorobach autoimmunizacyjnych oraz w ciąży i w tych sytuacjach można je wykluczyć za pomocą IgG immunoblot dla *T. pallidum*. Miano BFP odczynów niekrętkowych wynosi zwykle $\leq 1 : 4$. Dodatni wynik odczynu niekrętkowego należy potwierdzić poprzez badanie kolejnej porcji surowicy i wykonanie odczynu krętkowego.

- Biologicznie mylne odczyny krętkowe można spotkać w chorobach tkanki łącznej, boreliozie z Lyme, zwłaszcza odczyn FTA-abs. Wszystkie odczyny krętkowe odczytywane ludzkim okiem (FTA-abs, TPHA, TPPA) mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie w niskich mianach. Taki wynik należy zweryfikować, badając kolejną porcję surowicy, jeśli odczyn niekrętkowy wypada ujemnie.

Badania laboratoryjne w celu potwierdzenia lub wykluczenia kiły ośrodkowego układu nerwowego [49–59]

U każdego pacjenta z dodatnimi odczynami kilowymi należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, okulistyczne i laryngologiczne. Uważa się jednak, że u chorych bez objawów klinicznych badania takie rzadko są przydatne [60].

- Przed punkcją łędźwiową powinno się zlecić badanie dna oka. W przypadku odchyień w badaniu neurologicznym należy wykonać tomografię komputerową OUN.
- Badanie PMR nie jest wskazane w kile wczesnej (u osób HIV-dodatnich ani HIV-ujemnych) przy braku odchyień w badaniu neurologicznym, okulistycznym lub laryngologicznym.
- Badanie PMR powinno się wykonać:
 - w przypadku odchyień w badaniu neurologicznym, okulistycznym lub laryngologicznym bez względu na okres kiły,
 - w kile trzeciego okresu (kiła sercowo-naczyniowa, kilakowa).

- Definicja bezobjawowej kiły OUN jest niezwykle trudna i pozostaje kwestią sporną. Nie ma zgodności co do definicji bezobjawowej kiły OUN, większość z nich opiera się na połączonych wynikach badania PMR (stężenie białka, pleocytoza, wyniki odczynów krętkowych i niekrętkowych).
 - Pomimo że po iniekcji penicyliny benzatynowej G (BPG) stężenie penicyliny nie osiąga wartości krętkobójczej, progresja kiły bezobjawowej w kiłę objawową OUN zdarza się bardzo rzadko. Ze względu na fakt, że punkcja lędźwiowa jest zabiegiem obciążonym ryzykiem, badania PMR nie zaleca się u większości pacjentów bez objawów choroby.
 - Chociaż nie ma na to pewnych dowodów, badanie PMR w celu wykluczenia bezobjawowej kiły układu nerwowego może być wskazane także u pacjentów bez objawów klinicznych w następujących sytuacjach:
 - u pacjentów HIV-dodatnich z kiłą późną i liczbą komórek CD4+ $\leq 350/\text{mm}^3$ i/lub mianem odczynu VDRL/RPR w surowicy $> 1 : 32$,
 - przy braku odpowiedniej odpowiedzi serologicznej po leczeniu,
 - w przypadku zastosowania leczenia alternatywnego (tetracyklin) w kile późnej.
 - Badanie PMR musi obejmować: stężenie białka, liczbę komórek jednojądrowych, odczyny krętkowe (TPHA/MHA-TP/TPPA) i niekrętkowe (VDRL – najlepiej lub RPR):
 - w kile OUN stężenie białka może być prawidłowe,
 - liczba komórek jednojądrowych w PMR może być prawidłowa w kile OUN, szczególnie w kile mięsaszowej (wiądzie rdzenia i porażeniu postępującym) [49, 50]; odwrotnie, duża liczba komórek jednojądrowych może wystąpić w innych sytuacjach, w tym w zakażeniu HIV u osób wolnych od kiły,
 - dodatni odczyn VDRL w PMR obserwuje się tylko w około 1/3 przypadków kiły OUN, ale dodatni wynik przy braku znaczącej obecności krwi w płynie może świadczyć o kile OUN u pacjentów z kiłą późną; w kile wczesnej znaczenie dodatniego odczynu VDRL w PMR jest mniej jasne,
 - dodatni wynik odczynu krętkowego (TPHA/TPPA) w PMR nie stanowi potwierdzenia kiły OUN, ale wynik ujemny jest mało prawdopodobny w kile OUN [11],
 - opracowano różne wskaźniki, uwzględniające stan bariery krew – PMR (np. albuminowy), w celu oceny intratekalnej produkcji immunoglobulin, ale żaden nie znalazł rzeczywistego zastosowania w praktyce.
 - Wykrywanie *T. pallidum* metodą PCR w PMR w celu diagnostyki kiły OUN uznaje się obecnie za mało przydatne, ponieważ dostępne testy charakteryzują się niską czułością i swoistością [17, 61].
 - W przypadku odchyień w badaniu PMR (duże stężenie białka i/lub wysoka cytoza) badanie należy powtórzyć po leczeniu (od 6 tygodni do 6 miesięcy).
- ### Badania w celu rozpoznania kiły sercowo-naczyniowej
- Odczyny serologiczne w kierunku kiły powinno się wykonać u każdego pacjenta z objawami niewydolności aorty lub tętniakiem aorty piersiowej.
 - Każdego pacjenta z kiłą utajoną późną lub kiłą trzeciego okresu należy osłuchać. Prześwietlenie klatki piersiowej rzadko jest przydatne [62].
- ### Badania w celu rozpoznania kiły narządu wzroku
- Odczyny serologiczne w kierunku kiły powinno się wykonać u każdego pacjenta z nagłą utratą wzroku o nieustalonej przyczynie.
 - Badanie okulistyczne należy wykonać u każdego pacjenta z kiłą drugiego okresu, kiłą wczesną utajoną, kiłą późną – utajoną i trzeciego okresu; w przypadku odchyień w klinicznym badaniu okulistycznym konieczne jest badanie dna oka.
 - Badanie PMR w tym przypadku jest kontrowersyjne, ponieważ w leczeniu kiły narządu wzroku i tak należy zastosować penicylinę krystaliczną (dożylnie). Badanie PMR może być przydatne w następujących powodów: wykluczenie innych patologii w diagnostyce różnicowej, a w przypadku stwierdzenia odchyień w badaniu PMR i rozpoznania kiły OUN – zapewnienie odpowiedniej kontroli po leczeniu aż do momentu, gdy parametry wrócą do normy.
- ### Badania w celu rozpoznania kiły narządu słuchu
- Odczyny serologiczne w kierunku kiły należy wykonać u każdego pacjenta z nagłą utratą słuchu o nieustalonej przyczynie.
- ## LECZENIE
-
- Pacjenci z kiłą mają większe ryzyko nabycia innych ZPDP. Wszyscy pacjenci z kiłą powinni mieć wykonane badania w kierunku zakażenia HIV i HCV, jeśli istnieją czynniki ryzyka (na podstawie oceny lokalnej sytuacji epidemiologicznej). Wszystkich pacjentów z kiłą należy zbadać w kierunku innych ZPDP. Powinno się rozważyć badanie i szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
- ### Uwagi ogólne [63–69]
- Należy dążyć do osiągnięcia krętkobójczego stężenia penicyliny w surowicy, a w przypadku kiły OUN – także w PMR. Za krętkobójcze uznaje się stężenie powyżej 0,018 mg/l, ale jest to wartość

znacznie niższa niż maksymalne skuteczne stężenie *in vitro* (0,36 mg/l).

- Czas utrzymania stężenia krętkobójczego powinien wynosić co najmniej 7–10 dni, aby objąć kilka kolejnych podziałów krętków (30–33 godziny). Dłuższy czas leczenia jest potrzebny w miarę trwania zakażenia (po krótko trwających terapiach kiły później obserwowano częstsze nawroty), być może ze względu na wolniejszy podział krętków w kile późnej. Stwierdzono, że krętki mogą przetrwać mimo pozornie skutecznego leczenia [64]. Znaczenie tego zjawiska, o ile istnieje, jest nieznane.
- Długo działająca BPG w dawce 2,4 miliona jednostek (mln j.) jest leczeniem z wyboru, zapewnia stężenie krętkobójcze we krwi do 21–28 dni. Margines bezpieczeństwa podczas leczenia penicyliną prokainową wynosi 10–14 dni w kile wczesnej i 10–21 dni w kile późnej. Brakuje jednak danych klinicznych na temat optymalnej dawki, czasu leczenia i długotrwałej skuteczności antybiotyków, także penicyliny, opartych na kontrolowanych badaniach klinicznych.
- Zalecenia dotyczące leczenia oparte są głównie na danych laboratoryjnych, ocenie właściwości biologicznych, rozważaniach praktycznych, opiniach ekspertów, opisach przypadków i dotychczasowym doświadczeniu klinicznym.
- Leczeniem z wyboru jest penicylina podawana parenteralnie, a nie doustnie, ponieważ podanie parenteralne zapewnia nadzór nad terapią i gwarantuje biodostępność antybiotyku. Tym niemniej doustna amoksycylina wraz z probenecydem wydaje się skuteczna i osiąga stężenie krętkobójcze w PMR [69].
- Badano antybiotyki inne niż penicylina, w tym tetracykliny (doksycyklina – najlepsza z tej grupy, charakteryzująca się dobrą penetracją do PMR) i erytromycynę (oba przyjmowane doustnie) [70]. Erytromycyna jest mniej skuteczna, nie przekracza bariery krew – PMR i nie przechodzi przez łożysko w dostatecznym stopniu. Nowe antybiotyki krętkobójcze to m.in. ceftriakson podawany domięśniowo lub dożylnie [71, 72]. Ceftriakson dobrze penetruje do PMR, ale wymagane są wielokrotne iniekcje, dawki i czas leczenia nie są wystandaryzowane i nie ma on przewagi nad pojedynczą dawką BPG [73]. Podobnie jak doksycyklina, ceftriakson podawany codziennie dożylnie lub podskórnie może być alternatywą u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia. Stosowanie ceftriaksonu u pacjentów z alergią na penicylinę może być niebezpieczne, chociaż reakcje krzyżowe nie są częste. Anafilaksja na penicylinę jest bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania ceftriaksonu [45]. Stwierdzono dobrą aktywność przeciwkrętkową azytromycyny w badaniach na zwierzętach i w wielu kontrolowanych badaniach u ludzi, głównie w Afryce. Łatwo jednak dochodzi do rozwoju oporności na ten lek i w kilku badaniach opisano przypadki niepowodzeń leczenia [23, 74–79].
- Odpowiedź immunologiczna organizmu odgrywa istotną rolę, gdyż u 60% nieleczonych pacjentów nie rozwijają się inne objawy kliniczne niż owrzodzenie pierwotne [80]. Zażycie OUN jest częste w kile wczesnej [49, 57]. Pomimo że zarówno penicylina benzatynowa, jak i prokainowa stosowane w standardowych dawkach nie osiągają stężenia krętkobójczego w PMR [51, 58], zachorowalność na kiłę późną, w tym kiłę późną OUN, jest niska, co wskazuje, że leczenie jest skuteczne, i sugeruje, że w kile wczesnej podstawową rolę odgrywa odpowiedź immunologiczna gospodarza.
- Penicylina benzatynowa jest szeroko stosowana, ponieważ jest skuteczna, a schemat terapeutyczny okazuje się prosty. Zastąpienie części rozpuszczalnika taką samą objętością 1-procentowego roztworu lidokainy może zmniejszyć dolegliwości bólowe przy iniekcji [81] i w kile późnej może zapewnić dobrą współpracę podczas drugiej i trzeciej iniekcji. W Wielkiej Brytanii wykazano, że współpraca z pacjentami podczas codziennych iniekcji penicyliny prokainowej jest dobra [82]. Kontrola kiły w ciągu ostatnich 50 lat była bardzo dobra w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem penicyliny. Późne powikłania kiły i/lub niepowodzenia leczenia są rzadkie, nawet u chorych z towarzyszącym zakażeniem HIV.
- Nie ma ustalonego powiązania pomiędzy immunosupresją a ciężkością przebiegu kiły. U pacjentów z kiłą i zakażeniem HIV można zalecić częstsze kontrole (tzn. w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu), szczególnie gdy liczba komórek CD4 wynosi $\leq 350/\text{mm}^3$ i/lub pacjent nie otrzymuje leczenia antyretrowirusowego. Nie wydaje się, aby współistnienie zakażenia HIV zwiększało ryzyko rozwoju kiły wczesnej o bardziej agresywnym przebiegu. Opublikowano prace na temat różnic niedużego stopnia, dotyczących częstszego: (i) występowania mnogiego objawu pierwotnego, (ii) współistnienia owrzodzenia pierwotnego i osutki kiły drugiego okresu oraz (iii) częstszej reakcji Herxheimera u osób zakażonych HIV. Ryzyko rozwoju kiły narządu wzroku lub kiły OUN nie jest większe u pacjentów zakażonych HIV w okresie kiły wczesnej. Badanie PMR jest wskazane tylko u pacjentów z oczywistymi objawami ze strony narządu wzroku, słuchu lub układu nerwowego (z tych samych wskazań co u pacjentów bez współistniejącej infekcji HIV) [45, 46, 57]. Brakuje danych dotyczących kiły późnej. Niektórzy specjaliści zalecają ru-

tynowe badanie PMR u pacjentów HIV-dodatnich z kiłą późną w celu wykluczenia bezobjawowej kiły OUN, pomimo że nie ma pewnych danych na potwierdzenie takiego postępowania. Niektórzy eksperci ograniczają badanie PMR u HIV-dodatnich pacjentów z kiłą późną i z liczbą komórek CD4+ $\leq 350/\text{mm}^3$ i/lub mianem odczynu VDRL/RPR w surowicy powyżej 1 : 32 [56], chociaż nie ma pewnych danych na potwierdzenie takiego postępowania.

Zalecane leczenie [2, 3, 46, 54, 61, 83] (tabela 2)

Kiła wczesna (pierwszego, drugiego okresu i wczesna utajona – nabyta ≤ 1 roku)

Leczenie I rzutu:

- BPG w dawce 2,4 mln j. domięśniowo (*i.m.*) – jedna iniekcja po 2,4 mln j. lub 2 iniekcje po 1,2 mln j. w każdy pośladek – jednorazowo [Ib; A].

Zastąpienie części roztworu (0,5–1 cm³) rozpuszczalnika przez 1-procentowy roztwór lidokainy bez epinefryny może zmniejszyć dyskomfort iniekcji [84]. Jest to niemożliwe w przypadku preparatów BPG gotowych do iniekcji w strzykawkach.

Po iniekcji pacjent powinien być pod obserwacją przez 30 minut.

Leczenie II rzutu:

- Penicylina prokainowa w dawce 600 000 j./dobę *i.m.* przez 10–14 dni, gdy niedostępna jest BPG [III; B].

Schorzenia z zaburzeniami krzepnięcia:

- ceftriakson w dawce 0,5–1,0 g podskórnie lub dożylnie (*i.v.*) przez 10 dni [III; B],
- doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 \times 100 mg lub 1 \times 200 mg) doustnie przez 14 dni [III; B],
- azytromycyna w dawce 2 g doustnie jednorazowo [I; B].

Alergia na penicylinę lub odmowa leczenia parenteralnego:

- doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 \times 100 mg lub 1 \times 200 mg) doustnie przez 14 dni [III; B],
- azytromycyna w dawce 2 g doustnie jednorazowo [I; B].

Kiła późna (nabyta > 1 roku lub o nieznanym czasie trwania), kiła sercowo-naczyniowa i kilakowa

Leczenie I rzutu:

- BPG w dawce 2,4 mln j. *i.m.* – jedna iniekcja po 2,4 mln j. lub 2 iniekcje po 1,2 mln j. w każdy pośladek – dzień 1., 8. i 15. [III; B].

Zastąpienie części roztworu (0,5–1 cm³) rozpuszczalnika przez 1-procentowy roztwór lidokainy bez epinefryny może zmniejszyć dyskomfort iniekcji.

Tabela 2. Leczenie kiły w Europie

Table 2. Treatment of syphilis in Europe

Kiła wczesna (pierwszego, drugiego okresu, wczesna utajona, tzn. nabyta ≤ 1 roku)

leczenie I rzutu:

penicylina benzatynowa G (BPG) w dawce 2,4 miliona (mln) j. domięśniowo (*i.m.*) – jedna iniekcja po 2,4 mln j. lub 2 iniekcje po 1,2 mln j. w każdy pośladek – jednorazowo [Ib; A]

alergia na penicylinę lub odmowa leczenia parenteralnego:

doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 \times 100 mg lub 1 \times 200 mg) doustnie przez 14 dni [III; B] lub azytromycyna w dawce 2 g doustnie jednorazowo [I; B]

Kiła późna utajona (nabyta > 1 roku lub o nieznanym czasie trwania), kiła sercowo-naczyniowa, kiła kilakowa

leczenie I rzutu:

BPG w dawce 2,4 mln j. *i.m.* – jedna iniekcja po 2,4 mln j. lub 2 iniekcje po 1,2 mln j. w każdy pośladek – dzień 1., 8. i 15. [III; B]

uczulenie na penicylinę lub odmowa leczenia parenteralnego:

odczulanie

lub doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 \times 100 mg lub 1 \times 200 mg) doustnie przez 21–28 dni [III; B]

Kiła ośrodkowego układu nerwowego, kiła narządu wzroku i słuchu

leczenie I rzutu:

penicylina benzylowa w dawce 18–24 mln j./dobę *i.v.* podawana po 3–4 mln j. co 4 godziny przez 10–14 dni [III; B]

leczenie II rzutu (w przypadku braku możliwości hospitalizacji i podania dożylnego penicyliny):

ceftriakson w dawce 1–2 g/dobę *i.v.* przez 10–14 dni [III; B]

penicylina prokainowa w dawce 1,2–2,4 mln j./dobę *i.m.* razem z probenecydem 4 \times 500 mg/dobę, oba leki przez 10–14 dni [Ib; B]

alergia na penicylinę:

odczulanie i podanie leczenia I rzutu [III; B]

Kiła w ciąży

kobiety w ciąży powinny otrzymać leczenie I rzutu zgodnie z okresem kiły, w przypadku uczulenia na penicylinę należy zastosować odczulanie

Kiła u osób zakażonych HIV

należy leczyć jak osoby HIV-ujemne, chociaż jest mało danych na temat leków II rzutu u tych pacjentów

Jest to niemożliwe w przypadku preparatów BPG gotowych do iniekcji w strzykawkach.

Po iniekcji pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 minut.

Leczenie II rzutu:

- Penicylina prokainowa w dawce 600 000 j./dobę *i.m.* przez 17–21 dni, gdy niedostępna jest BPG [III; B].

Alergia na penicylinę lub odmowa leczenia pararenteralnego:

Niektórzy specjaliści zalecają odczulanie, ponieważ dowody na skuteczność innych leków niż penicylina są słabe.

- Doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 × 100 mg lub 1 × 200 mg) doustnie przez 21–28 dni [III; B].

Kiła ośrodkowego układu nerwowego, kiła narządu wzroku lub słuchu

- Leczeniem z wyboru jest stosowanie antybiotyków osiągających stężenie krętkobójcze w PMR, najlepszą opcją jest leczenie dożylnie.
- Inne antybiotyki o słabo dowiedzionej skuteczności mogą osiągać stężenie krętkobójcze w PMR, np. połączenie penicyliny z probenecydem lub ceftriakson (*i.v.* lub *i.m.*). Problemem może być niedostępność probenecydu.
- Wczesna kiła narządu wzroku (np. *uveitis syphilitica* o krótkim czasie trwania) może być skutecznie leczona BPG, ale nie jest to postępowanie zalecane.

Leczenie I rzutu:

- Penicylina benzylowa (w Polsce znana jako kryształiczna – przyp. tłum.) w dawce 18–24 mln j./dobę *i.v.* podawana po 3–4 mln j. co 4 godziny przez 10–14 dni [III; B].

Leczenie II rzutu:

Gdy leczenie w warunkach szpitalnych i dożylnie podawanie penicyliny krystalicznej jest niemożliwe:

- ceftriakson w dawce 1–2 g/dobę *i.v.* przez 10–14 dni [III; B],
- penicylina prokainowa w dawce 1,2–2,4 mln j./dobę *i.m.* z probenecydem w dawce 500 mg 4 razy na dobę przez 10–14 dni [IIb; B].

Alergia na penicylinę:

- Odczulanie i podanie leczenia I rzutu [III; B].

Sytuacje szczególne

Ciąża

Okolo 70–100% dzieci urodzonych przez kobiety w ciąży z nieleczoną kiłą wczesną będzie zakażonych, a nawet 1/3 spośród nich rodzi się martwa [85, 86].

Jest mało prawdopodobne, aby kobiety, u których wyniki niekrętkowych odczynów serologicznych są stale ujemne, zakażyły w ciąży płód [87]. Większość płodów ulega zakażeniu po 20. tygodniu i leczenie

kobiet przed tym terminem zazwyczaj zapobiega kile wrodzonej [85]. Typowe leczenie jest skuteczne, ale ze względu na doniesienia o niedostatecznej odpowiedzi terapeutycznej u matki i dziecka niektórzy specjaliści zalecają leczenie bardziej agresywne. Kobiety w ciąży z alergią na penicylinę powinny być odczulane, a następnie leczone penicyliną.

Leczenie I rzutu kiły wczesnej u kobiet ciężarnych (nabytej w czasie ≤ 1 roku):

- BPG w dawce 2,4 mln j. *i.m.* – jedna iniekcja po 2,4 mln j. lub 2 iniekcje po 1,2 mln j. w każdy pośladek – jednorazowo [I; B].

Uwaga: niektórzy specjaliści zalecają dwie dawki BPG po 2,4 mln j. (dzień 1. i 8.), ale nie jest to postępowanie dostatecznie oparte na dowodach [88–90].

Po iniekcji pacjentka powinna być pod obserwacją przez 30 minut.

Leczenie II rzutu:

- Penicylina prokainowa w dawce 600 000 j./dobę *i.m.* przez 10–14 dni, gdy niedostępna jest BPG [III; B].

Zapobieganie kile wrodzonej poprzez przesiewowe badania serologiczne u kobiet w ciąży i profilaktyczne leczenie noworodków:

- Zalecenie: wszystkie kobiety w ciąży powinny mieć wykonane badanie przesiewowe w kierunku kiły podczas pierwszej wizyty prenatalnej (w pierwszym trymestrze). W zależności od ryzyka lub lokalnej sytuacji epidemiologicznej odczyn serologiczne należy powtórzyć.
- Część specjalistów zaleca, aby wszystkie noworodki urodzone przez kobiety, u których odczyn serologiczne są dodatnie, otrzymały jednorazową dawkę BPG 50 000 j./kg m.c. *i.m.*, niezależnie od tego, czy matka była leczona w ciąży czy nie.

Kiła wrodzona [85, 86, 91]

Rozpoznanie pewne:

Wykazanie *T. pallidum* metodą CPW lub PCR w łożysku, materiale autopsyjnym, zmianach skórno-słuzówkowych lub w płynach, np. w wydzielinie z nosa.

Rozpoznanie prawdopodobne:

- noworodek martwo urodzony z dodatnimi wynikami odczynów krętkowych,
- dziecko z dodatnimi wynikami odczynów krętkowych w połączeniu z co najmniej jednym z poniższych kryteriów:
 - długo utrzymujący się stan zapalny błony śluzowej nosa, obecność lepieży kiłowych, zapalenia kości, okostnej, kości i chrząstki, wodobrzusze, zmiany skórne i słuzówkowe, zapalenie wątroby, hepatosplenomegalia, zapalenie kłębuszków nerkowych, anemia hemolityczna,
 - zmiany radiologiczne kości długich typowe dla kiły wrodzonej,

- dodatni wynik odczynu RPR/VDRL w PMR,
- co najmniej czterokrotnie wyższe miano odczynu TPPA/TPHA w surowicy dziecka niż u matki (obie surowice pobrane jednocześnie podczas porodu),
- co najmniej czterokrotnie wyższe miano odczynu niekrętkowego w surowicy dziecka niż u matki (obie surowice pobrane jednocześnie podczas porodu),
- co najmniej czterokrotny wzrost miana odczynu niekrętkowego w surowicy dziecka w ciągu 3 miesięcy po urodzeniu,
- dodatni odczyn IgM EIA, 19S-IgM-FTA-abs i/lub krętkowy IgM immunoblot w surowicy dziecka,
- potwierdzenie kiły w ciąży i brak odpowiedniego leczenia przed ciążą lub w czasie ciąży.
- Dziecko powyżej 12. miesiąca życia z dodatnimi odczynami krętkowymi, po wykluczeniu przemoc seksualnej w stosunku do niego.

Kiła wrodzona późna:

- Śródmiażdżowe zapalenie rogówki, stawy Cluttona, zęby (siekacze) Hutchinsona, zęby Fourniera, gótyckie podniebienie, pęknięcia wokół ust, głuchota, czoło olimpijskie, skrócona szczeka, wywuklona żuchwa, nos siodełkowaty, objaw Higu-umenakisa, napadowa hemoglobinuria, zmiany neurologiczne, zmiany kilakowe.
- Odczyny serologiczne mogą być ujemne u dzieci zakażonych późno w ciąży i powinny być powtórzone. Jeśli kobieta otrzymała leczenie w trzecim trymestrze ciąży, może ono okazać się niedostateczne dla dziecka i dziecko może mieć kiłę wrodzoną.
- Wszystkie przypadki kiły wrodzonej muszą być zgłaszane (w Polsce państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu lub państwowemu granicznemu inspektorowi sanitarnemu – przyp. tłum.).

Badania:

- RPR/VDRL, TPPA/TPHA (ilościowy), przeciwciała przeciwkrętkowe w klasie IgM (IgM-EIA, 19S-IgM FTA-abs lub IgM immunoblot) we krwi dziecka, a nie we krwi pępowinowej, ponieważ możliwe są wówczas wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne.
- Krew: morfologia, parametry funkcji wątroby, stężenie elektrolitów.
- PMR: pleocytoza, stężenie białka, odczynu RPR/VDRL, TPHA/TPPA.
- RTG kości długich.
- Badanie okulistyczne, jeśli są wskazania.

Leczenie z wyboru:

- Penicylina krystaliczna w dawce 150 000 j./kg m.c./dobę *i.v.* (6 dawek co 4 godziny) przez 10–14 dni [IV; C].
- Przy braku zmian w PMR – sprawdzić wiek.
 1. Leczenie z wyboru – BPG w dawce 50 000 j./kg m.c. *i.m.* (pojedyncza dawka) do dawki 2,4 mln j. – jak u dorosłych [IV; C].

2. Leczenie drugiego rzutu – penicylina prokainowa w dawce 50 000 j./kg m.c./dobę *i.m.* przez 10–14 dni, gdy BPG jest niedostępna [IV; C].

Pacjenci zakażeni HIV

Uwagi ogólne [60, 61, 92–97]:

- Wyniki kilowych odczynów serologicznych u pacjentów zakażonych HIV są zasadniczo wiarygodne i można na ich podstawie ustalić rozpoznanie i ocenić odpowiedź terapeutyczną.
- U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV miano odczynu VDRL/RPR po leczeniu może się obniżać wolniej, ale nie należy tego interpretować jako niepowodzenia leczenia.
- Opisywano rzadkie przypadki odczynów fałszywie dodatnich, fałszywie ujemnych oraz opóźnienia odpowiedzi serologicznej.
- U pacjentów HIV-dodatnich z klinicznym podejrzeniem kiły, u których przesiewowe odczyny serologiczne wypadają kilkakrotnie ujemnie, należy wykonać inne badania: histopatologiczne, immunofluorescencyjne lub PCR w bioptacie zmian skórnych (śluzówkowych) oraz badanie CPW lub PCR w celu wykrycia krętków w wysięku ze zmian kiły wczesnej [45].
- Nie wydaje się, aby pacjenci HIV-dodatni z kiłą wczesną mieli większe ryzyko rozwoju kiły (wczesnej) OUN, kiły narządu wzroku lub niepowodzenia po leczeniu BPG.
- Brakuje danych na temat rozwoju kiły OUN u pacjentów HIV-dodatnich z kiłą późną, część specjalistów zaleca badanie PMR u pacjentów HIV-dodatnich z kiłą późną utajoną (lub o nieznanym czasie trwania).

Leczenie kiły u chorych z zakażeniem HIV:

- Leczenie powinno być takie samo jak u pacjentów HIV-ujemnych, chociaż są skąpe dane na temat leczenia drugiego rzutu.

Uwaga: bardzo ważna jest dokładna kontrola po leczeniu.

Kiła nabyta po przeszczepie organów

Leczenie I rzutu:

- BPG w dawce 2,4 mln j. *i.m.* (jednorazowo lub po 1,2 mln j. w każdy pośladek) dnia 1., 8. i 15. [III; B] [98].

Alergia na penicylinę:

- Doksycyklina w dawce 200 mg/dobę (2 × 100 mg lub w jednej dawce) doustnie przez 21–28 dni.

Reakcje na leczenie

Pacjentów należy ostrzec o możliwych reakcjach na leczenie. W gabinecie, w którym podawany jest lek, powinien być sprzęt do resuscytacji.

Reakcja Jarischa-Herxheimera:

- Ostra reakcja z gorączką, bólem głowy, mięśni i dreszczami, ustępująca w ciągu 24 godzin.
- Często w kile wczesnej, ale zwykle bez znaczenia klinicznego, z wyjątkiem pacjentów z kiłą OUN, kiłą narządu wzroku, noworodków i kobiet w ciąży, kiedy może być zagrożeniem dla płodu i wywołać przedwczesny poród.
- Rzadka w kile późnej, ale może stanowić zagrożenie dla życia przy zajęciu procesem chorobowym ujść naczyń wieńcowych, krtani, OUN.
- Prednizon może zapobiegać reakcji gorączkowej [99]. Pomimo że nie dowiedziono, aby kortykosteroidy zmniejszyły miejscową reakcję związaną z zakażeniem, to ich działanie biologiczne sugeruje, że mogą pomóc w zapobieganiu pogorszeniu podczas leczenia kiły wczesnej z zajęciem nerwu wzrokowego i błony naczyniowej oka.
- Leczenie:
 - w kile sercowo-naczyniowej i kile OUN (także w kiłowym zapaleniu nerwu wzrokowego) wskazana jest hospitalizacja,
 - zapobieganie reakcji Jarischa-Herxheimera: prednizon w dawce 20–60 mg/dobę przez 3 dni; leczenie przeciwkrętkowe należy zacząć po 24 godzinach od podania pierwszej dawki prednizonu [IV; C],
 - leki przeciwgorączkowe.

Reakcja prokainowa (psychoza prokainowa, mania prokainowa, zespół Hoignégo):

- Wiąże się z niezamierzonym podaniem penicyliny prokainowej do naczyń. Można tego uniknąć, stosując „technikę aspiracyjną” iniekcji.
- Charakteryzuje się uczuciem zagrażającej śmierci, mogą wystąpić halucynacje lub napad drgawek bezpośrednio po iniekcji. Trwa do 20 minut.
- Leczenie:
 - wykluczyć anafilaksję,
 - zapewnić spokój i uspokoić werbalnie (potrzebne opanowanie),
 - diazepam w dawce 5–10 mg doodbytniczo lub domięśniowo, lub dożylnie w przypadku drgawek.

Wstrząs anafilaktyczny:

- Preparaty do leczenia wstrząsu anafilaktycznego powinny być dostępne w gabinecie, w którym podawana jest penicylina, ponieważ jest ona jednym z leków, które najczęściej powodują wstrząs anafilaktyczny.
- Leczenie:
 - epinefryna (adrenalina) 1 : 1000 *i.m.* 0,5 ml, a następnie:
 - a) lek antyhistaminowy *i.m./i.v.*, np. chlorfenyramina w dawce 10 mg,
 - b) hydrokortyzon w dawce 100 mg *i.m./i.v.*

Badanie kontaktów, postępowanie w stosunku do partnerów i zgłaszanie przypadków kiły

- U wszystkich pacjentów z kiłą należy przeprowadzić wywiad dotyczący kontaktów seksualnych, potwierdzić powiadomienie kontaktów (powiadomienia przez pacjenta lub przez pracownika służby zdrowia), udzielić informacji na temat prozdrowotnych zachowań seksualnych oraz potwierdzić ewentualne leczenie w przeszłości. Dokładne informacje na ten temat będą dostępne na stronie IUSTI: <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>
- Wszyscy pacjenci z kiłą i ich kontakty seksualne powinni otrzymać klarowną informację, najlepiej na piśmie, np. „Informacja dla pacjenta” opracowana przez IUSTI: <http://iusti.org/regions/Europe/PatientInformation.htm> (dostępne w języku polskim także na stronie: www.ptderm.pl).
- Powiadamianie kontaktów seksualnych pomaga w ograniczeniu zachorowalności, w wykryciu przypadków bezobjawowych kiły oraz umożliwieniu identyfikację łańcuchów epidemiologicznych. Programy służące badaniu kontaktów podczas epidemii, charakteryzujących się wysokim odsetkiem osób, których nie udaje się zbadać, powinny stosować innowacyjne metody w celu wyszukania kontaktów, takie jak wykorzystanie internetu lub specjalnych aktywnych programów środowiskowych.
- Należy zbadać wszystkie kontakty seksualne, które z osobą zakażoną miały stosunki waginalne, oralne lub analne, niezależnie od tego, czy stosowano podczas nich fizyczne zabezpieczenie.
- W przypadku pacjentów z kiłą pierwszego okresu należy powiadomić i zbadać wszystkie kontakty z ostatnich 3 miesięcy, ponieważ okres inkubacji może trwać do 90 dni. W przypadku pacjentów z kiłą drugiego okresu i utajoną wczesną może być konieczne zbadanie kontaktów z ostatnich 2 lat. U pacjentów z kiłą późną okres ten należy wydłużyć.
- Prawdopodobieństwo, że wykryty kontakt seksualny pacjenta z kiłą wczesną, w tym kobieta w ciąży, jest zakażony, wynosi 46–60%.
- Należy rozważyć natychmiastowe leczenie epidemiologiczne kontaktów (szczególnie kobiet w ciąży!), chyba że kontakt może regularnie zgłaszać się na badania (kliniczne i serologiczne) w celu wykluczenia kiły.
- Badanie serologiczne kontaktów powinno być wykonane podczas pierwszej wizyty i powtórzone po 6 tygodniach i 3 miesiącach.
- Kiła podlega obowiązkowej zgłaszalności w większości krajów europejskich, zwłaszcza kiła wczesna i kiła wrodzona. W Unii Europejskiej za nadzór nad chorobami zakaźnymi, w tym kiłą, odpowiada ECDC.

Kontrola po leczeniu i dowód wyleczenia

Kontrola po leczeniu w celu upewnienia się co do wyleczenia, wykrycia ponownej infekcji lub nawrotu kiły polega na ocenie odpowiedzi klinicznej i serologicznej. Liczne badania na świecie potwierdzają, że kontrola po leczeniu kiły wypada słabo [92, 100].

- Po leczeniu kiły wczesnej kontrola kliniczna i serologiczna (VDRL/RPR) powinna nastąpić co najmniej w 1., 3., 6. i 12. miesiącu.
 - Po leczeniu kiły wczesnej miano odczynu klasycznego (VDRL i/lub RPR) powinno się obniżyć o dwa rozcieńczenia (4-krotnie) w ciągu 6 miesięcy [1, 3, 14]. Około 15% lub więcej pacjentów bez współistniejącego zakażenia HIV nie osiąga jednak 4-krotnego obniżenia miana po 6 miesiącach, znaczenie tego zjawiska jest nieznane.
 - Jeżeli miano odczynu klasycznego nie obniża się 4-krotnie po 6–12 miesiącach, niektórzy specjaliści zalecają dodatkowe leczenie PBG w dawce 2,4 mln j. 3-krotnie w odstępach tygodnia [IV; C].
 - U znacznej liczby pacjentów z kiłą wczesną (ale nie u wszystkich) odczyn klasyczny może się znegatywizować 1–2 lata po leczeniu. Negatywizacja odczynu klasycznego po leczeniu jest uznawana za najlepszy dowód wyleczenia (ang. *test of cure*).
 - Odczyn krętkowy po skutecznym leczeniu może pozostać dodatni do końca życia. W celu uniknięcia ponownego, zbędnego leczenia należy prowadzić bardzo dokładną dokumentację pacjenta.
- W kilie późnej (utajonej) często nie obserwuje się odpowiedzi serologicznej w odczynach klasycznych. U osób niezakażonych HIV z kiłą późną utajoną, jeśli odczyn klasyczny pozostaje dodatni w niskim mianie, dłuższa kontrola po leczeniu zasadniczo nie jest wskazana.
- Wzrost miana odczynu klasycznego o co najmniej dwa rozcieńczenia (4-krotnie) sugeruje ponowną infekcję lub reaktywację. Należy wdrożyć leczenie zgodnie z powyższymi zaleceniami. Terapia reinfekcji lub nawrotu kiły powinna być nadzorowana w celu zapewnienia właściwej współpracy pacjenta, należy też ponownie zbadać partnerów seksualnych.
- Po leczeniu kiły OUN powinno się ponownie zbadać PMR po 6 tygodniach do 6 miesięcy.

OŚWIADCZENIE KOŃCOWE

Jest możliwe, że powyższe zalecenia nie będą odpowiednie we wszystkich sytuacjach klinicznych. Decyzja co do postępowania zgodnie z zaleceniami

powinna być oparta na profesjonalnej ocenie danej sytuacji klinicznej przez klinicystę oraz na ocenie dostępnych środków. Dołożono wszelkich starań, aby w niniejszej publikacji znalazły się prawidłowe dawki i drogi podania antybiotyków, tym niemniej odpowiedzialność za dokładność i poprawność przepisywanego leczenia spoczywa ostatecznie na lekarzu.

Proponowana data uaktualnienia: 2018.

PODZIĘKOWANIA

Karol Nagyi i Viktoria Varkony wnieśli cenny wkład w przygotowanie zaleceń.

Aktualny skład European Guideline Editorial Board znajduje się na stronie http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf

Konflikt interesów

Autorzy nie mają konfliktu interesów związanych z niniejszymi zaleceniami.

Źródło finansowania – żadne.

Powyższe Zalecenia zostały opracowane w imieniu następujących organizacji: Europejskiej Gałęzi Międzynarodowej Unii do Zwalczenia Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (IUSTI Europe), Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (EADV), Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF), Unii Europejskich Specjalistów Medycznych (UEMS). Wkład w powstanie zaleceń miało Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Europejskie Biuro Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-Europe). Listę organizacji, które przyczyniły się do powstania zaleceń, można znaleźć na stronie: www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm

Piśmiennictwo

1. **European Union.**: European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>
2. **World Health Organization.**: Sexually transmitted infections management guidelines 1999. http://www.who.int/HIV_AIDS
3. **French P., Gomberg M., Janier M., Schmidt B., van Voorst Vader P., Young H.**: IUSTI: 2008 European guideline on the management of syphilis. *Int JSTD AIDS* 2009, 20, 300-309.
4. **Rompalo A.M., Lawlor J., Seaman P., Quinn T.C., Zenilman J.M., Hook E.W.**: Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001, 28, 448-454.
5. **Rompalo A.M., Joesoef M.R., O'Donnell J.A., Augenbraun M., Brady W., Radolf J.D. i inni.**: Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 1997, 28, 158-165.
6. **Hope-Rapp E., Anyfantakis V., Fouéré S., Bonhomme P., Louison J.B., de Marsac T.T. i inni.**: Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010, 37, 153-158.

7. Farhi D., Benhaddou N., Grange P., Zizi N., Deleuze J., Morini J.P. i inni: Clinical and serologic baseline and follow up features of syphilis according to HIV status in the post HAART era. *Medicine* 2009, 88, 331-340.
8. Parc C.E., Chahed S., Patel S.V., Salmon-Ceron D.: Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sex Transm Dis* 2007, 34, 553-556.
9. Villanueva A.V., Sahouri M.J., Ormerod L.D., Puklin J.E., Reyes M.P.: Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *Clin Infect Dis* 2000, 30, 479-485.
10. Mishra S., Walmsley S.L., Loutfy M.R., Kaul R., Logue K.J., Gold W.L.: Orosyphilis in HIV-coinfected individuals: a case series from Toronto, Canada. *AIDS Patient Care STDS* 2008, 22, 213-219.
11. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., Erbeling E.J., Zenilman J.M., Gebo K.A.: Neurosyphilis in a cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS* 2008, 22, 1145-1151.
12. MMWR: CDC case definitions for public health surveillance. Oct 19, 1990/vol.39/No.RR-13.
13. Wheeler H.L., Agarwal S., Goh B.T.: Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004, 80, 411-414.
14. Ballard R., Hook E.W. III.: Syphilis. [In]: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R. (eds.) *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland 2013, 107-129.
15. Grange P.A., Gressier L., Dion P.L., Farhi D., Benhaddou N., Gerhardt P. i inni: Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 2012, 50, 546-552.
16. Gayet-Ageron A., Ninet B., Toutous-Trellu L., Lautenschlager S., Furrer H., Piguet V. i inni: Assessment of a real time PCR to diagnose syphilis from diverse biological samples. *Sex Transm Infect* 2009, 85, 264-269.
17. Gayet-Ageron A., Lautenschlager S., Ninet B., Perneger T.V., Combescure C.: Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, 251-256.
18. Shields M., Guy R.J., Jeffreys N.J., Finlayson R.J., Donovan B.: A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis* 2012, 12, 353.
19. Buffet M., Grange P.A., Gerhardt P., Carlotti A., Calvez V., Bianchi A. i inni: Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 2345-2350.
20. Müller H., Eisendle K., Bräuninger W., Kutzner H., Cerioni L., Zelger B.: Comparative analysis of immuno-histochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 2011, 165, 50-60.
21. Grange P.A., Allix-Beguec C., Chanal J., Benhaddou N., Gerhardt P., Morini J.P. i inni: Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *Sex Transm Dis* 2013, 40, 641-644.
22. Peng R.R., Wang A.L., Li J., Tucker J.D., Yin Y.P., Chen X.S.: Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011, 5, e1273.
23. Ho E.L., Lukehart S.A.: Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest* 2011, 121, 4584-4592.
24. Cole M.J., Chisholm S.A., Palmer H.M., Wallace L.A., Ison C.A.: Molecular epidemiology of syphilis in Scotland. *Sex Transm Infect* 2009, 85, 447-451.
25. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H.: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995, 8, 1-21.
26. Nandwani R., Evans D.T.P.: Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology *Int J STD AIDS* 1995, 6, 241-248.
27. Young H.: Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000, 76, 403-405.
28. Hunter M., Robertson P.W., Post J.J.: Significance of isolated reactive treponemal chemiluminescence immunoassay results. *J Infect Dis* 2013, 207, 1416-1423.
29. Cole M.J., Perry K.R., Parry J.V.: Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26, 705-713.
30. Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O.: *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 1313-1317.
31. Wong E.H., Klausner J.D., Caguin-Grygiel G., Madayag C., Barber K.O., Qiu J.S. i inni: Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 528-532.
32. Busse C., Navid M.H., Strubel A., Schnitzler P.: Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab* 2013, 59, 523-529.
33. Marangoni A., Nardini P., Foschi C., Moroni A., D'Antonio A., Bacchi L. i inni: Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis system as a first-line method of reverse-sequence screening for syphilis diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2013, 20, 1084-1088.
34. Castro A., Jost H., Cox D., Fakile Y., Kikkert S., Tun Y. i inni: A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ Open* 2013, 3, e003347.
35. Seña A.C., White B., Sparling P.F.: Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010, 51, 700-708.
36. Park I.U., Chow J.M., Bolan G., Stanley M., Shieh J., Schapiro J.M.: Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 2011, 204, 1297-1304.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Discordant results from reverse sequence syphilis screening – five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011, 60, 133-137.
38. Pillay A., Chen C.Y., Reynolds M.G., Mombouli J.V., Castro A.C., Louvouezo D. i inni: Laboratory-confirmed case of yaws in a 10-year-old boy from the Republic of the Congo. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 4013-4015.
39. Herring A.J., Ballard R.C., Pope V., Adegbola R.A., Chagalucha J., Fitzgerald D.W. i inni: A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect* 2006, 82 (Suppl 5), v7-v12.
40. Castro A.R., Esfandiari J., Kumar S., Ashton M., Kikkert S.E., Park M.M. i inni: Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol* 2010, 48, 4615-4619.
41. Yin Y.P., Chen X.S., Wei W.H., Gong K.L., Cao W.L., Yong G. i inni: A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013, 56, 659-665.
42. Owusu-Edusei K., Gift T.L., Ballard R.C.: Cost-effectiveness of a dual nontreponemal/treponemal syphilis point of care test to prevent adverse pregnancy outcomes in Sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 997-1003.
43. Owusu-Edusei K., Koski K.A., Ballard R.C.: The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and

- non-treponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis* 2011, 38, 448-456.
44. **Owusu-Eduesei K., Peterman T.A., Ballard R.C.:** Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 1-7.
 45. **Stoner B.:** Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007, 44 (Suppl 3), S130-S146.
 46. **Workowski K.A., Berman S.:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010, 59, 1-110.
 47. **Wöhrl S., Geusau A.:** Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Derm Venereol* 2006, 86, 335-339.
 48. **Geusau A., Kittler H., Hein U., Dangl-Erlach E., Stingl G., Tschachler E.:** Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300 000 sera. *Int J STD AIDS* 2005, 16, 722-726.
 49. **Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W.:** Neurosyphilis: a study of 241 patients. *JAMA* 1972, 219, 726-729.
 50. **Löwhagen G.B., Andersson M., Blomstrand C., Roupe G.:** Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. *Acta Derm Venereol* 1983, 63, 409-417.
 51. **Wiesel J., Rose D.N., Silver A.L., Sacks H.S., Bernstein R.H.:** Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. *Arch Intern Med* 1985, 145, 465-468.
 52. **Lukehart S.A., Hook E.W. III, Bakerzander S.A., Collier A.C., Critchlow C.W., Handsfield H.H.:** Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988, 109, 855-862.
 53. **Wolters E.C., Hische E.A.H., Tutuarima J.A.:** Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J Neurol Sci* 1988, 88, 229-239.
 54. **vanVoorst Vader P.C.:** Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998, 16, 699-711.
 55. **Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M.:** Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000, 11, 224-234.
 56. **Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., Lukehart S.A., Rompalo A.M., Eaton M. i inni:** Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004, 189, 369-376.
 57. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men-fourcities, United States, January 2002 - June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, 56, 625-628.
 58. **Libois A., De Wit S., Poll B., Garcia F., Florence E., Del Rio A. i inni:** HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007, 34, 141-144.
 59. **Harding A.S., Ghanem K.G.:** The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012, 39, 291-297.
 60. **Dabis R., Radcliffe K.:** What is the role of a full physical examination in the management of asymptomatic patients with late syphilis? *Int J STD AIDS* 2012, 23, 901-902.
 61. **Rolfs R.T., Joeseof M.R., Hendershot E.F., Rompalo A.M., Augenbraun M.H., Chiu M. i inni:** A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997, 337, 307-314.
 62. **Dabis R., Radcliffe K.:** Is it useful to perform a chest X-ray in asymptomatic patients with late latent syphilis? *Int J STD AIDS* 2011, 22, 105-106.
 63. **Rolfs R.T.:** Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995, 20 (Suppl 1), S23-S38.
 64. **Dunlop E.M.C.:** Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985, 61, 293-301.
 65. **Löwhagen G.B., Brorson J.E., Kaijser B.:** Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venereol* 1983, 63, 53-57.
 66. **Goh B.T., Smith G.W., Samarasinghe L., Singh V., Lim K.S.:** Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without oral probenecid. *Br J Venereol Dis* 1984, 60, 371-373.
 67. **Van der Valk P.G.M., Kraai E.J., van Voorst Vader P.C., Haaxma-Reiche H., Snijder J.A.M.:** Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) during repository treatment regimen for syphilis. *Genitourin Med* 1988, 64, 223-224.
 68. **Schoth P.E.M., Wolters E.C.:** Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987, 37, 1214-1216.
 69. **Faber W.R., Bos J.D., Tietra P.J.G.M., Fass H., van Eijk R.T.W.:** Treponemicidal level of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration. *Sex Transm Dis* 1983, 10, 148-150.
 70. **Ghanem K.G., Erbeling E.J., Cheng W.W., Rompalo A.M.:** Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of syphilis. *Clin Infect Dis* 2006, 42, e45-e49.
 71. **Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C., Hurwitz S., Simpson P.A., Haslett J.A. i inni:** A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000, 30, 540-544.
 72. **Dowell M.E., Ross P.G., Musher D.M., Cate T.R., Baughn R.E.:** Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992, 93, 481-488.
 73. **Smith N.H., Musher D.M., Huang D.B., Rodriguez P.S., Dowell M.E., Ace W. i inni:** Response of HIV infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004, 15, 328-332.
 74. **Riedner G., Rusizoka M., Todd J., Maboko L., Hoelscher M., Mbanda D. i inni:** Single dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005, 353, 1236-1244.
 75. **Hook E.W., Behets F., Van Damme K., Ravelomanana N., Leone P., Sena A.C. i inni:** A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis* 2010, 201, 1729-1735.
 76. **Lukehart S.A., Godornes C., Molini B.J., Sonnett P., Hopkins S., Mulcahy F. i inni:** Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004, 351, 154-158.
 77. **Stamm L.V.:** Global challenge of antibiotic resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54, 583-589.
 78. **Zhou P., Li K., Lu H., Qian Y., Gu X., Gong W. i inni:** Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis* 2010, 37, 726-729.
 79. **Chen X.S., Yin Y.P., Wei W.H., Wang H.C., Peng R.R., Zheng H.P. i inni:** High prevalence of azithromycin resis-

- tance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19, 975-979.
80. **Gjestland T.:** The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1955, 35 (Suppl 34), 3-368, Annex I-LVI.
 81. **Amir J., Ginat S., Cohen Y.H., Marcus T.E., Keller N., Varasano I.:** Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis* 1998, 17, 890-893.
 82. **Crowe G., Theodore C., Forster G.E., Goh B.T.:** Acceptability and compliance with daily injections of procaine penicillin in the treatment of syphilis-treponemal infection. *Sex Transm Dis* 1997, 24, 127-130.
 83. **Wong T., Singh A.E., De P.:** Primary syphilis treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008, 121, 903-908.
 84. **Janier M., Libar E., Bonnet A., Meunier P., Tabet M., Mathourais M. i inni:** Treatment of late syphilis with 2.4 million units benzathine penicillin G (BPG): tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis* 2012, 39, 359-360.
 85. **Boot J.M., Oranje A.P., De Groot R., Tan G., Stolz E.:** Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 1992, 3, 161-167.
 86. **Kamb M.L., Newman L.M., Riley P.L., Mark J., Hawkes S.J., Malik T. i inni:** A road map for the global elimination of congenital syphilis. *Obstet Gynecol Int* 2010, 2010, 312798.
 87. **Peterman T.A., Newman D.R., Davis D., Su J.R.:** Do women with persistently negative nontreponemal test results transmit syphilis during pregnancy? *Sex Transm Dis* 2013, 40, 311-315.
 88. **Wendel G.D., Sheffield J.S., Hollier L.M., Hill J.B., Ramsay P.S., Sanchez P.J.:** Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002, 35, S200-S209.
 89. **Donders G.G., Desmyter J., Hooft J., DeWet H.:** Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in HIV-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997, 24, 94-101.
 90. **Walker G.J.A.:** Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 3, CD001143.
 91. **Herremans T., Kortbeek L., Notermans D.W.:** A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010, 29, 495-501.
 92. **Blank L.J., Rompalo A.M., Erbedding E.J., Zenilman J.M., Ghaem K.G.:** Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 2011, 87, 9-16.
 93. **Janier M., Chastang C., Spindler E., Strazzi S., Rabian C., Marcelli A. i inni:** A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatology* 1999, 198, 362-9.
 94. **Seña A.C., Wolff M., Martin D.H., Behets F., Van Damme K., Leone P. i inni:** Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 2011, 53, 1092-1099.
 95. **Ghanem K.G., Erbedding E.J., Wiener Z.S., Rompalo A.M.:** Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Infect* 2007, 83, 97-101.
 96. **Fröhlich-Knaute D., Graf N., Lautenschlager S., Weber R., Bosshard P.P.:** Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis* 2012, 55, 1615-1622.
 97. **Gonzalez-Lopez J.J., Fernandez-Guerrero M.L., Lujan R., Fernandez-Tostado S., de Gorgolas M., Requena L.:** Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis* 2009, 49, 1505-1511.
 98. **Cortes N.J., Afzali B., MacLean D., Goldsmith D.J., O'Sullivan H., Bingham J. i inni:** Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6, 2497-2499.
 99. **Gudjonsson H., Skog E.:** The effect of prednisolone on the Jarisch-Herxheimer reaction. *Acta Dermatol Venereol* 1968, 48, 15-18.
 100. **Katz K.A., Lee M.A., Gray T., Marcus J.L., Pierce E.F.:** Repeat syphilis among men who have sex with men-San Diego county, 2004-2009. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 349-352.
 101. **Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L., Sahi S.K., Lukehart S.A.:** Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004, 38, 1001-1006.

Otrzymano: 24 VI 2015 r.

Zaakceptowano: 22 IX 2015 r.

Tłumaczenie: dr hab. med. Agnieszka B. Serwin

ZAŁĄCZNIK

Strategia poszukiwań

Niniejsze zalecenia stanowią aktualizację zaleceń *IUSTI-Europe syphilis guideline* z 2008 r. [3]. Dowody dla obecnych Zaleceń zostały zebrane poprzez przeanalizowanie piśmiennictwa z Medline/Pubmed, Embase i Cochrane Library od 2008 r. do marca 2014 r. przy użyciu słów kluczowych: kiła, kiła układu nerwowego, kiła wrodzona, *Treponema pallidum*.

Poziomy dowodów i stopniowanie zaleceń

Poziomy dowodów	
Ia	Dowód otrzymany z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych.
Ib	Dowód otrzymany z przynajmniej jednego randomizowanego badania kontrolnego.
IIa	Dowód otrzymany z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania nierandomizowanego.
IIb	Dowód otrzymany z przynajmniej jednego innego rodzaju prawidłowo zaprojektowanego badania <i>quasi</i> -eksperymentalnego.
III	Dowód otrzymany z prawidłowo zaprojektowanych badań opisowych nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne oraz kliniczno-kontrolne.
IV	Dowód otrzymany z raportów i opinii komitetu ekspertów i/lub klinicznego doświadczenia szanowanych autorytetów.
Stopniowanie zaleceń	
A (poziom dowodu Ia, Ib)	Wymaga przynajmniej jednego randomizowanego badania kontrolnego, opublikowanego, o dobrej jakości i spójności, dotyczącego konkretnych zaleceń.
B (poziom dowodu IIa, IIb, III)	Wymaga prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych bez randomizacji na temat poruszany w zaleceniach.
C (poziom dowodu IV)	Wymaga dowodu z opinii komitetu ekspertów i/lub z doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań wysokiej jakości, które mogłyby służyć jako dowody.