

www.zorg-en-gezondheid.be

Inhoudstafel

1	Algemeen	3
2	Ziekte	4
2.1	Verwekker	4
2.2	Pathogenese	4
2.3	Incubatieperiode	5
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.4.1	<i>Definities</i>	5
2.4.2	<i>Primaire syfilis</i>	6
2.4.3	<i>Secundaire syfilis</i>	6
2.4.4	<i>Latente syfilis</i>	7
2.4.5	<i>Tertiaire syfilis</i>	7
2.4.6	<i>Neurosyfilis</i>	7
2.4.7	<i>Congenitale syfilis</i>	8
2.5	Verhoogde kans op ernstig verloop	9
2.6	Immuniteit	9
3	Diagnostiek	9
3.1	Serologie	9
3.1.1	<i>Treponemale antistoffen</i>	10
3.1.2	<i>Niet-treponemale testen</i>	10
3.2	Moleculaire diagnostiek	11
3.3	Donkerveldmicroscopie	11
3.4	Immunofluorescentie	11
3.5	Referentielaboratorium	12
3.6	Overige Diagnostiek	13
4	Besmetting	13
4.1	Reservoir	13
4.2	Besmettingsweg	13
4.3	Besmettelijke periode	13
4.4	Besmettelijkheid	14
5	Verspreiding	14
5.1	Risicogroepen voor een verhoogde kans op infectie	14
5.2	Verspreiding in de wereld	14
5.3	Voorkomen in België	15
6	Behandeling	15
7	Primaire preventie	16
7.1	Immunisatie	16
7.2	Algemene preventieve maatregelen	16
7.3	Preventie van congenitale syfilis	16
8	Maatregelen naar aanleiding van een geval	17

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

De verwekker van syfilis is *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, een spiraalvormige bacterie behorend tot de familie van Spirichaeataceae (spiraalvormigen).

Bij de mens zijn er vier pathogene en zes niet-pathogene treponema's bekend. Naast syfilis worden de non-venerische trepanomatosen zoals bejel, non-venerische of endemische syfilis (*T. pallidum* ssp. *endemicum*), yaws (*T. pallidum* ssp. *pertenue*) en pinta (*T. carateum*) veroorzaakt door verschillende treponema's. Deze treponemasoorten worden door huid-huidcontact overgedragen en veroorzaken huidinfecties op kinderleeftijd. Er bestaat een sterke immunologische kruisreactie tussen de verschillende soorten treponema's, wat de juiste interpretatie van serologische diagnostiek bemoeilijkt bij patiënten uit gebieden endemisch voor deze non-venerische trepanomatosen. Andere leden van het genus *Treponema* komen als commensaal voor in de mondholte, het maag-darmkanaal en de genitale regio van zowel mens als dier.

T. pallidum ssp. *pallidum* is een strikt anaeroob groeiend, obligaat humaan pathogeen en varieert in diameter van 0,10 tot 0,18 µm en van 6 tot 20 µm in lengte, te zwak gekleurd voor een lichtmicroscop, maar wel zichtbaar met donkerveldmicroscopie als een spiraalvormige bacterie met een kurkentrekkerachtige beweging. *T. pallidum* ssp. *pallidum* heeft 9-24 windingen en 6 flagellen^{1,2}. De bacterie groeit relatief traag (delingstijd elke 30-33 uur) en kan alleen gekweekt worden door inoculatie van proefdieren.

2.2 PATHOGENESE

Syfilis is een seksueel overdraagbare ziekte. De spirocheet *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* dringt waarschijnlijk de huid of mucosa binnen door microlaesies, ontstaan tijdens seksuele activiteit of pre-existent aanwezig. Vermoedelijk kunnen treponema's een intacte huid niet penetreren. Ook via bloed(-banken) kan de infectie worden overgebracht. Met de huidige routinematige screening van donoren is die route van transmissie echter bijna geheel uitgesloten. Na inoculatie binden treponema's zich aan gastheercellen, waarbij ze zich ook kunnen delen. Enkele uren na inoculatie kunnen treponema's migreren naar regionale lymfeklieren en daar groeien en zich vervolgens via de circulatie verspreiden naar verschillende organen. Het histopathologisch beeld wordt gekarakteriseerd door vasculaire veranderingen, met endarteritis en periarteritis en later de zogenaamde gummateuze ontstekingsreacties^{1,2}.

Het **klinisch verloop van syfilis** wordt ingedeeld in **primaire, secundaire, latente en tertiaire syfilis**. **Neurosyfilis** is geen klinisch stadium, maar kan voorkomen in alle bovenstaande stadia.

Bij **primaire syfilis** is er een primaire laesie (ulcus of sjanker) met hyperplasie van de epidermis, met fibrine exsudaat, necrose en infiltratie van polymorfonucleaire leukocyten en ook de beschreven vasculaire veranderingen. Bij primaire syfilis is er een primaire laesie, aanvankelijk in de vorm van een stug aanvoelende papel, die na enkele dagen in het centrum kapot gaat en dan overgaat in een stevig aanvoelend meestal pijnloos ulcus (ulcus durum). Al binnen enkele uren vindt verspreiding van spirocheten plaats via lymfe- en bloedvaten, zodat syfilis van meet af aan als een systemische infectie moet worden beschouwd. De bacterie kan vrijwel elk orgaan infecteren, ook het centrale zenuwstelsel. In de primaire laesie worden vaak ook spirocheten aangetroffen. Spontane genezing van de primaire laesie komt door een celgemedieerde immuunrespons waarbij treponema's gefagocyteerd en gedood worden door geactiveerde macrofagen



(spontaan binnen 4 tot 6 weken). Hierbij spelen lymfokines, interferon en interleukine een rol. De meerderheid van de treponema's wordt vernietigd, maar een klein aantal kan persisteren, mogelijk door veranderde oppervlakte-eigenschappen, waardoor de beschreven immuunreacties niet werken^{1,2}.

In **secundaire syfilis** spelen vasculaire veranderingen een belangrijke rol, maar er zijn ook histologische veranderingen in dermis en epidermis. Ook wordt neerslag van immuuncomplexen in de huid en in de nieren (glomerulonefritis) gezien.

In de **latente fase** worden treponema's vooral in de milt en in de lymfeklieren gevonden. Treponemale antistoffen zijn in deze fase wel aantoonbaar³. Spontane eradicatie van treponema's gebeurt waarschijnlijk niet. Ongeveer eenderde van de onbehandelde patiënten in deze fase evolueren naar tertiaire syfilis en circa twee derde blijft levenslang latent. De diagnose latente syfilis wordt vaak gesteld op basis van positieve syfilisdiagnostiek, terwijl anamnestic niets bekend is van een primaire of secundaire syfilis.

Progressie naar **tertiaire syfilis** treedt op na tientallen jaren en is waarschijnlijk een gevolg van het uitdoven van de immuunrespons. Treponema's invaderen nu centraal zenuwstelsel (neurosyfilis), huid, cardiovasculaire structuren en andere organen, waardoor ontstekingsreacties en een vertraagde hypersensitiviteitsreactie ontstaan. In het syfilitische aneurysma van de aorta worden treponema's in de aortawand gezien met ontstekingsinfiltraten rond de vasa vasorum (obliteratieve endarteritis), later gummata en verlittekening. Vasculaire veranderingen en lokale ontstekingsreacties liggen ook ten grondslag aan syfilitische meningitis en parenchymateuze neurosyfilis.

Bij zwangere vrouwen kan syfilis een **congenitale infectie** van de vrucht tot gevolg hebben.

Neurosyfilis kan voorkomen in alle stadia.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode is 10 tot 90 dagen, gemiddeld 3 weken voor het ontstaan van de primaire laesie. De periode is korter naarmate het inoculum van de besmetting hoger is geweest. De periode tussen besmetting en het ontstaan van secundaire syfilis is 6 weken (4 tot 8 weken na primaire laesie) tot 6 maanden. De periode voor het ontstaan van tertiaire syfilis is 2 tot 30 jaar na besmetting^{1,4,5}.

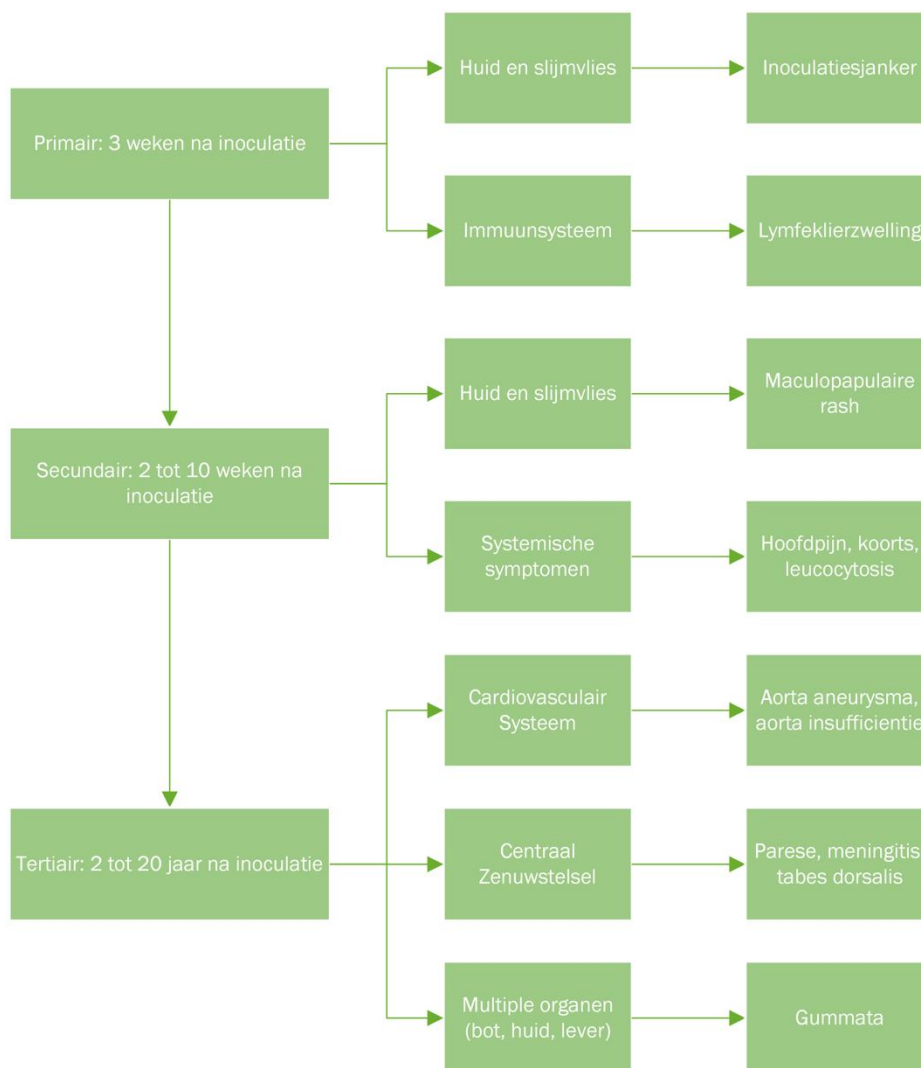
2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

2.4.1 Definities

Klinische syfilis wordt als volgt ingedeeld:

- > **Primaire syfilis:** symptomatisch, primaire laesie.
- > **Secundaire syfilis:** symptomatisch, gegeneraliseerd.
- > **Latente syfilis:** de asymptomatische latentieperiode tussen secundaire en tertiaire syfilis
 - Vroeg latente syfilis: volgens de meeste richtlijnen besmetting korter dan 1 jaar geleden
 - Laat latente syfilis of syfilis latens tarda: besmetting meer dan 1 jaar
 - Latente syfilis van onbekende duur: klinisch te beschouwen als syfilis latens tarda.
- > **Tertiaire syfilis:** symptomatisch, omvat onder andere cardiovasculaire syfilis, neurosyfilis en orgaansyfilis
- > **Neurosyfilis** kan overigens in elk stadium van syfilis optreden.
- > **Congenitale syfilis** door overdracht van moeder op foetus⁶





Afbeelding 1 Stadia en klinische manifestaties van syfilis

2.4.2 Primaire syfilis

De klassieke laesie van primaire syfilis is een solitair, pijnloos, schoon ulcus met of zonder een necrotisch beslag op de plaats van inoculatie, meestal de genitalia, maar soms ook anorectaal of in de mond. Zelfs op de vingers en andere plaatsen op de huid kunnen laesies voorkomen, afhankelijk van de primaire introductie van spirocheten. De laesies bevatten spirocheten en zijn besmettelijk. In 80% van de gevallen is er ook pijnloze regionale lymfeklierzwelling. Een solitaire laesie is klassiek, maar multiële laesies komen ook voor. Ook zonder behandeling verdwijnt het ulcus na drie tot zes weken^{1,2}.

2.4.3 Secundaire syfilis

Binnen enkele uren nadat de besmetting met syfilis heeft plaatsgevonden, volgt verspreiding van de bacterie door het gehele lichaam. Ongeveer drie tot zes weken na het ontstaan van de primaire laesie, die soms nog aanwezig is, ontwikkelt zich bij 60-90% van de onbehandelde patiënten het ziektebeeld van secundaire syfilis met symptomen zoals huid- en/of slijmvliesafwijkingen. Meest prominent is een maculopapuleus, niet jeukend exantheem op de romp en extremiteiten, inclusief handpalmen en voetzolen. Soms verschijnen ook parelgrijze verheven hyperkeratotische laesies aan de anus of genitaliën: de zogenaamde condylomata lata. Deze bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate besmettelijk. Ook de slijmvliesen kunnen laesies vertonen. Opvallend is

ook de zogenaamde ‘moth-eaten’ alopecia van de hoofdhuid. Alle laesies bevatten spirocheten en zijn in theorie infectieus. Echter bij intacte huid vindt in het dagelijks verkeer geen transmissie plaats. Vaak is er sprake van koorts, malaise, spierpijn en kan botpijn ten gevolge van periostitis en artritis optreden. Ook kunnen in het kader van secundaire syfilis neurologische verschijnselen optreden zoals hersenzenuwuitval ten gevolge van syfilitische meningitis. Hierbij kan plotselinge slechthoofdpijn door retinitis, slechthoofdpijn of eenzijdige aangezichtsverlamming optreden. Verder kan secundaire syfilis gepaard gaan met lever- en nierfunctiestoornissen. Nog zeldzamer is syfilis maligna, gekenmerkt door multipole gedissemineerde ulceratieve afwijkingen die elk lijken op een primair affect^{1,2}.

2.4.4 Latente syfilis

Na de infectieuze periode met syfilis I en II volgt een periode van latentie zonder klinische verschijnselen³.

2.4.5 Tertiaire syfilis

Twee tot vier jaar na besmetting kan ‘vroeg’ tertiaire orgaansyfilis ontstaan met als kenmerk tuberculoïde nodeuze of ulcererende afwijkingen in huid, slijmvliezen, botten en vrijwel elk inwendig orgaan, de zogenaamde **gummata**. Het zijn chronisch proliferatieve ontstekingsprocessen (lijkend op granulomen). De symptomen zijn afhankelijk van de getroffen organen. Door het antibioticumgebruik is tertiaire syfilis in de westerse wereld een zeldzaamheid geworden. De veelheid van klinische syndromen kan worden ingedeeld in **neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis en late benigne syfilis**⁷.

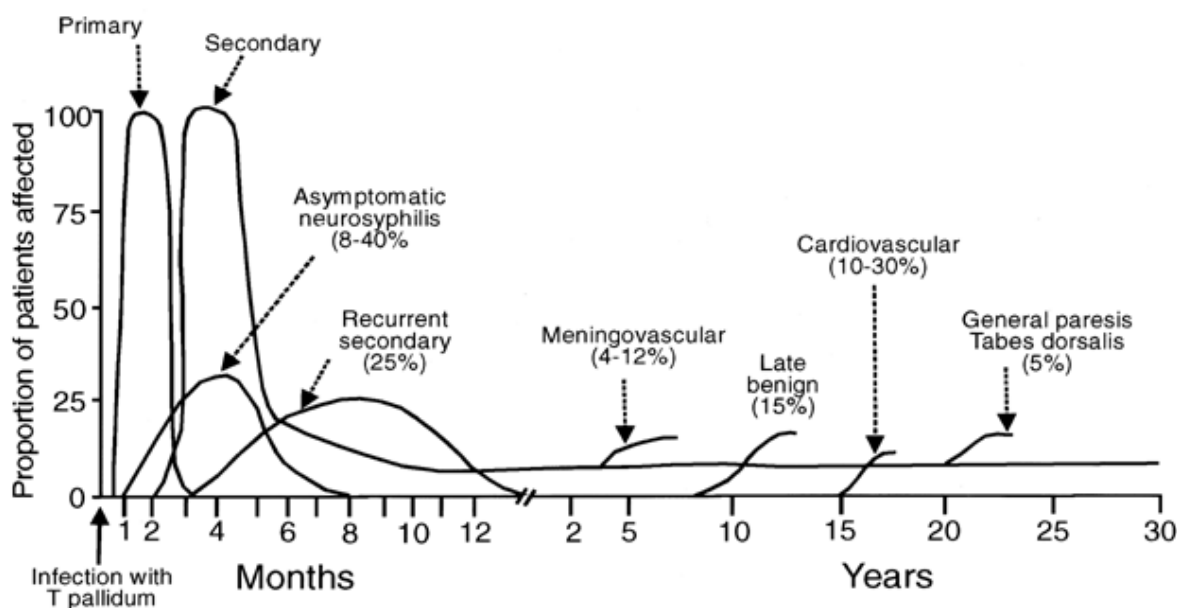
Cardiovasculaire syfilis is een zeer late vorm van tertiaire syfilis, symptomen ontstaan 20 tot 30 jaar na besmetting. Belangrijkste verschijnsel is een aneurysma van het ascenderende deel van de aorta door endarteritis obliterans van de vasa vasorum en destructie van de aortaklep^{1,2}.

2.4.6 Neurosyfilis

Neurosyfilis kan zich op vijf verschillende manieren uiten:

1. **Asymptomatische neurosyfilis** (met liquorafwijkingen zonder klinische verschijnselen)
2. **Acute aseptische meningitis**
3. **Meningovasculaire syfilis** (vasculitis bij de meningitis met als gevolg herseninfarcten)
4. **Parenchymateuze syfilis** na 5 tot 25 jaar, met:
 - **Tabes dorsalis** (ruggemerg) en
 - **Dementia paralytica** (hersenenparenchym: met een progressief dementerend verloop); cerebrale gummata. (grote granulomateuze infectiehaarden die zich kunnen gedragen als een ruimte-innemend proces).





Afbeelding 2 Tijdsverloop van de verschillende stadia van syfilis⁸

2.4.7 Congenitale syfilis

Schade aan de foetus is afhankelijk van het stadium van de ontwikkeling op het moment van besmetting en de duur van de onbehandelde infectie. Bij afwezigheid van de therapie kan de foetale infecties vroeg verworven tijdens zwangerschap leiden tot spontane abortus, intra-uteriene sterfte, groeivertraging, hydrops foetalis, vroeggeboorte en neonatale sterfte⁹.

2.4.7.1 Vroeg congenitale ziekte:

Ongeveer 60 tot 90 procent van de levend geboren neonaten met congenitale syfilis zijn asymptomatisch bij de geboorte^{10,11}. De aanwezigheid van symptomen bij de geboorte is afhankelijk van de timing van intra-uteriene infectie en behandeling¹². Onder symptomatische zuigelingen, zijn de meest voorkomende bevindingen:^{10,13}

- > Hepatomegalie
- > Geelzucht
- > Loopneus ("Snuffelen" of "Sniffles")
- > Rash
- > Gegeneraliseerde lymfadenopathie
- > Skeletafwijkingen

2.4.7.2 Laat congenitale ziekte:

Laat congenitale syfilis wordt willekeurig gedefinieerd door klinische verschijnselen die ontstaan na tweejarige leeftijd¹⁴. Symptomen, van laat congenitale syfilis zijn gerelateerd aan littekens of aanhoudende ontsteking door vroege infectie en worden gekenmerkt door gumma vorming in verschillende weefsels¹⁵. Laat congenitale syfilis ontwikkelt zich in ongeveer 40 procent van de baby's van vrouwen met onbehandelde syfilis. De behandeling van de moeder tijdens de zwangerschap of de behandeling van het kind in de eerste drie maanden van het leven kan sommige manifestaties van laat congenitale syfilis voorkomen¹⁶. Echter, andere tekenen (bijvoorbeeld keratitis, sabel schenen) treden op of nemen toe ondanks adequate therapie¹⁷.

Tabel 1 Kenmerken van late congenitale syfilis^{12,14,15}

Orgaan / Plaats	Kenmerk
Gezichtskenmerken	Frontale “bossing”, zadelneus, korte maxilla, vooruitstekende mandibula
Oog	Interstitiële keratitis, chorioretinitis, secundair glaucoom, corneale verlittekening, optische zenuwatrofie
Oor	Sensorisch gehoorverlies
Orofarynx	“Hutchinson tanden”, perforatie van harde verhemelte, “moerbei kiezen”
Huid	Rhagades, gummata
Centraal zenuwstelsel	Verstandelijk gehandicapt, hydrocephalus, epilepsie, optische atrofie, juveniele gegeneraliseerde parese
Botten	Sabel scheenbeen, “higoumenakis teken” (vergroting van sternoclaviculair gewricht), “Clutton gewricht” (pijnloze arthritis), scaphoid scapula

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG VERLOOP

Twee belangrijke patiëntengroepen kennen mogelijk een ernstiger en/of afwijkend verloop van een syfilis infectie: **hiv positieve patiënten en neonat/jonge kinderen**.

Er is een **synergie tussen onbehandelde hiv en syfilis**. Het risico van een hiv-transmissie bij een patiënt met syfilis is (afhankelijk van het stadium, in het bijzonder de aanwezigheid van een ulcus) twee tot acht keer zo hoog als zonder syfilis. Patiënten met beide infecties zijn besmettelijker voor anderen. Anderzijds, onbehandelde hiv positieve personen hebben bovendien een lagere immuniteit en zullen gemakkelijker syfilis oplopen, die ernstiger kan verlopen, met meerder ulcera, vroeg in de infectie en in het bijzonder het optreden van neurosyfilis¹⁸.

Onbehandelde vroege syfilis in combinatie met zwangerschap leidt in 60 tot 100% van de gevallen tot transmissie. In de vroeg latente fase is dit 40% en laat latente fase 8% transmissie. Bij moeders met vroeg stadium van syfilis leidt dit in 40% van de gevallen tot spontane abortus, prematuriteit of perinatale sterfte. Infectie van de vrucht kan optreden in ieder stadium van syfilis infectie^{19,20}.

2.6 IMMUNITEIT

Infectie met *T. pallidum* leidt tot een zekere mate van immuniteit, maar er is geen bescherming tegen een herinfectie.

3 Diagnostiek

3.1 SEROLOGIE

Voor de syfilis serologie gebruikt men twee verschillende types testen: de treponemale en de niet-treponemale test.

////////////////////////////////////

3.1.1 Treponemale antistoffen

De treponemale antistoffen test detecteert antistoffen gericht tegen *Treponema pallidum*. De test detecteert IgG en IgM, gemeenschappelijk of apart. De antilichamen bieden geen bescherming tegenover nieuwe infecties en blijven levenslang aanwezig zelfs na een doeltreffende behandeling. De antilichamen kruisreageren met *Treponema pallidum carateum* (Pinta), *T. pallidum pertenue* (Yaws) en *T. pallidum endemicum* (Bejel). De 'Treponema pallidum particle agglutination' test (TPPA) en 'Treponema pallidum haemagglutination' test (TPHA) zijn beiden traditionele treponemale antilichamen testen. Er zijn ook ELISA testen beschikbaar en automaten die de detectie van treponemale antistoffen aanbieden. Vooral met de automaten moet men rekening houden met het voorkomen van vals positieve resultaten en moet men extra aandacht schenken aan de laag positieve waarden.

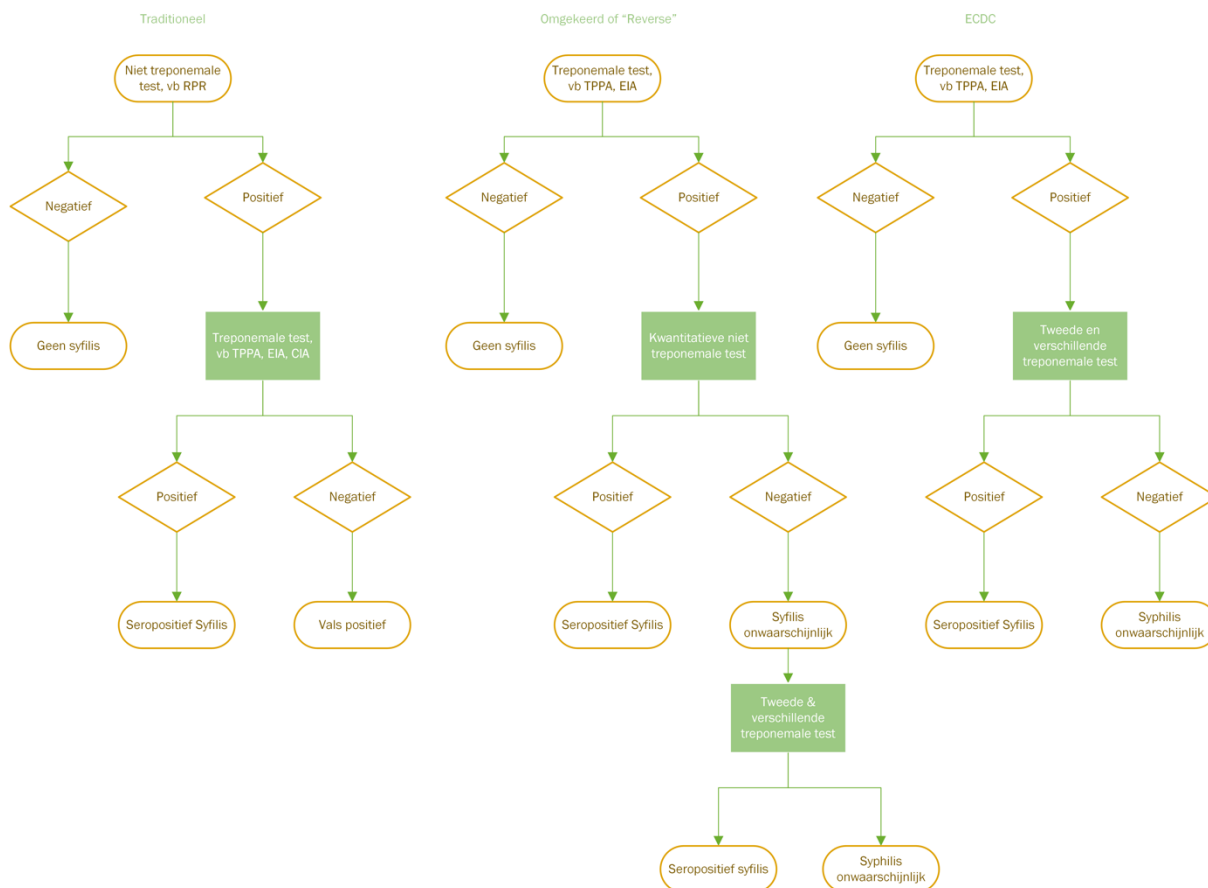
3.1.2 Niet-treponemale testen

De niet-treponemale test detecteert antilichamen tegen cardiolipine. Cardiolipine komt vrij uit de gladde spierweefsels na weefselbeschadiging veroorzaakt door de treponemen, daarenboven bezitten de bacteriën zelf cardiolipine in hun celwand. De concentratie aan anti-cardiolipine antilichamen neemt af met de tijd, de antilichamen kunnen eveneens verdwijnen. De concentraties dalen na een succesvolle behandeling.

De 'rapid plasma reagin' (RPR) en de 'venereal diseases research laboratories' (VDRL) zijn beide flocculatie testen. De RPR test maakt gebruik van koolstofpartikels die tussen de vlokken worden verstrikt en een waarneming van de flocculatie met het blote oog mogelijk maakt. De VDRL test maakt geen gebruik van partikels, de vlokken worden door middel van een microscoop gevisualiseerd. Het is niet ongebruikelijk dat de terminologie VDRL wordt gebruikt niettegenstaande men een RPR bedoelt. VDRL wordt niet meer toegepast vanwege de meer complexe procedure en aflezing. Het is echter wel de enige niet-treponemale test die valide is voor het testen van cerebrospinaal vocht ter bevestiging van neurosyfilis.

De niet-treponemale RPR titer of verdunning wordt gebruikt voor de opvolging van de behandeling. Controle van de RPR titer wordt best uitgevoerd na 1 maand, 3 maand, 6 maand en verder tot een laag titer plateau bekomen is of de RPR negatief is. De bloedstalen worden getest met dezelfde RPR reagentia of test kit, in hetzelfde laboratorium, en de bloedstalen worden bij voorkeur ook in parallel getest, dit om de technische variabiliteit te beperken. Een viervoudige daling in RPR titer wijst op een succesvolle behandeling, een viervoudige stijging daarentegen wijst op een her-infectie of reactivatie.





Afbeelding 3 Drie scenario's voor syfilis diagnostiek. ECDC : European Center for Disease Control, EIA : enzyme immunoassay, RPR : rapid plasma reagin, TPPA : Treponema pallidum particle agglutination, CIA : chemiluminescence immunoassay²¹

3.2 MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK

Moleculaire of nucleïnezuur amplificatie testen (PCR) worden toegepast voor het aantonen van *Treponema pallidum* in ulcera, vooral ook in de afwezigheid van een syfilis serologie of voor het aantonen van een herinfectie.

3.3 DONKERVELDMICROSCOPIE

Donkerveldmicroscopie wordt slechts nog heel zeldzaam uitgevoerd vanwege te omslachtig, te subjectief en risico op vals positieve en negatieve resultaten. Het kan zeer uitzonderlijk uitgevoerd worden, bijvoorbeeld bij gummata, en enkel in laboratoria met expertise en kort na de afname van klinisch staal, heeft deze test nog een plaats.

3.4 IMMUNOFLUORESCENTIE

Men onderscheidt twee testen die gebruik maken van fluorescentie.

1. De directe fluorescente antilichamen test: Hierbij worden de *T. pallidum* in de lesie opgespoord door aan een uitstrijkje van het lesiemateriaal fluorescerende *T. pallidum* antilichamen toe te voegen. De

////////////////////////////////////

bacterien worden door middel van de fluorescentiemicroscopie gevisualiseerd. Deze test is obsoleet, niet commercieel verkrijgbaar en wordt niet toegepast in de diagnostische laboratoria.

2. De Fluorescente Treponemale Antichamen Absorptie (FTA-abs) test werd vroeger beschouwd als de referentie test voor het opsporen van treponemale antistoffen. Tegenwoordig zijn er meer gevoelige testen op de markt, die technisch eenvoudiger zijn en minder subjectief. Ook dient het laboratorium over een kwaliteitsvolle fluorescentie microscoop te beschikken. De FTA-abs test is commercieel verkrijgbaar en bestaat uit microscoop plaatjes waarop *T. pallidum* bacteriën werden gefixeerd. Het met fluoresceïne gelabelde conjugaat bestaande uit antihumane immunoglobulinen zal de treponemale antistoffen die aan de *Treponema* bacteriën binden toonbaar maken. De fluorescentie wordt door middel van een fluorescentie microscoop waargenomen. De test kan worden uitgevoerd op serum en ook op lumbaalvocht. De FTA abs test wordt enkel gebruikt als confirmatietest ter bevestiging van een treponemaal positief resultaat verkregen met een andere treponemale test. Een negatief resultaat op lumbaal vocht sluit een neurosyfilis diagnose uit. Vroeger werd ook een bijzondere procedure van de FTA-abs test (FTA-abs 19S IgM) toegepast om IgM antistoffen bij pasgeborenen op te sporen ter bevestiging van congenitale syphilis.

Tabel 2 Samenvatting syfilisdiagnostiek

Situatie	syfilisdiagnostiek
Verdenking op primaire & overige vormen van syfilis	Zie Afbeelding 3
Neurosyfilis	Onderzoek op cerebrospinaal vocht met treponemale, niet-treponemale test, leucocyten, totaal eiwit IgG-index, albuminequotient, TPHA/TPPA- index)
Congenitale syfilis	• Treponemale testen, FTA-abs/IgM-immunoblot, niet treponemale testen • zowel neonatale als maternale antistoffen bepalen ter vergelijking treponemale en niet-treponemale titers afnemen op de dag van de geboorte • tijdens zwangerschap echo op foetale afwijkingen
Gummata of Sjanker	• PCR • IFA test • (Zeer zelden) donkerveldmicroscopie

3.5 REFERENTIELABORATORIUM

Instituut voor Tropische Geneeskunde
Nationalestraat 155
2000 Antwerpen
T 03 247 65 52

3.6 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Daarnaast moeten alle patiënten met syfilis behalve op andere soa zeker ook getest worden op hiv infectie en indien negatief 3 maanden later opnieuw.

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

T. pallidum ssp. *pallidum* is een obligaat humaan pathogeen, er is geen tussengastheer¹. De besmettelijke patiënt is dus het enige reservoir.

4.2 BESMETTINGSWEG

Transmissie van syfilis vindt bij volwassenen vrijwel uitsluitend plaats via seksuele overdracht, dus genitaal, anaal of oraal, waarbij direct contact met actieve (vochtige) laesies nodig is. Bij orogenitale seks kunnen orale laesies ontstaan. Geschat wordt dat inoculatie van een gering aantal treponema's voldoende is voor het ontwikkelen van een primaire laesie²².

Transmissie van syfilis door bloedtransfusie met bloed van een infectieuze donor is eveneens beschreven,. De donor moet dan wel in de infectieuze fase verkeren. Overdracht via gedeelde naalden bij druggebruikers of via tatoeage is zeer zeldzaam.

Transmissie naar verplegend personeel na direct aanraken van de laesies met blote handen is incidenteel beschreven^{1,2}.

Syfilis in de zwangerschap kent vooral risico voor de vrucht. Voor de zwangere vrouw zelf verloopt de ziekte niet ernstiger dan bij niet zwangere vrouwen. Verticale transmissie verloopt transplacentair, of tijdens de bevalling indien actieve laesies aanwezig zijn bij de moeder. Zo kan congenitale syfilis ontstaan, die kan lijden tot abortus of intra-uteriene vruchtdood, of ernstige en soms letale congenitale afwijkingen^{1,2,20}.

Zwangere vrouwen kunnen vanaf het begin van de infectie (en niet pas na enkele weken zoals vroeger werd gedacht) besmettelijk zijn voor de foetus. Deze besmettelijkheid kan jarenlang aanhouden omdat het om een transplacentaire besmetting gaat en de treponema, ook in de late fase, aanwezig blijven in het lichaam. Wel is het zo dat de verticale transmissiekans geleidelijk aan afneemt en na ongeveer acht jaar vrijwel niet meer aanwezig is. Nul wordt het echter nooit. Borstvoeding is niet besmettelijk, tenzij er actieve syfilitische laesies aan de borst zijn^{2,20}.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

De infectieuze periode voor seksuele (horizontale) transmissie is afhankelijk van de aanwezigheid van oppervlakkige laesies. De primaire oppervlakkige laesies en later de condylomata lata zijn zeer besmettelijk tot deze zijn genezen.

Overdracht via bloed is zeldzaam, omdat alle bloed gescreeend wordt en de treponema niet langer dan 48 uur kan overleven in bloedbank buiten het lichaam.



In tegenstelling, de huidletsels die gepaard gaan met secundaire syfilis bevatten weinig treponema, en het risico van overdracht via intacte huid is laag. Patiënten met vroeg latente syfilis worden besmettelijk beschouwd vanwege laesies die onlangs actief waren, maar niet meer aanwezig zijn of gemist werden tijdens de eerste evaluatie.

Syfilis latens tarda en tertiaire syfilis zijn niet besmettelijk door middel van seksueel contact; echter wel kan ook in deze stadia transplacentaire transmissie plaatsvinden van moeder op kind.

4.4 BESMETTELIJKHEID

De transmissiekans na een seksueel contact met iemand met een primaire laesie wordt geschat op 30%. Er is geen verschil tussen mannen en vrouwen^{1,2}.

5 Verspreiding

5.1 RISICOGROEPEN VOOR EEN VERHOOGDE KANS OP INFECTIE

Zoals voor alle soa vormen personen met wisselende, onbeschermde seksuele contacten een risicogroep voor het verkrijgen van syfilis. In Vlaanderen zijn mannen met homoseksuele contacten verreweg de belangrijkste risicogroep. Ook hiv-infectie en prostitutie worden als risicofactoren genoemd.

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Syfilis komt wereldwijd voor. Vooral in ontwikkelingslanden is syfilis nog altijd een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera. Voorheen kwamen de meeste gevallen voor in sub-Sahara Afrika, waar bij zwangeren incidenties tussen 4 en 15% worden beschreven.

Volgens de Global Burden of Disease Study waren er in 2015 wereldwijd 43.604.900 gevallen van syfilis en werden 106.800 sterftegevallen toegeschreven aan syfilis^{23,24}.

In Oost-Europa en vooral in Rusland is er de laatste jaren een explosieve stijging geweest: tussen 1988 en 1997 steeg de incidentie van 4,2/100.000 tot 277/100.000. Sinds het begin van de 21e eeuw vindt een onrustbarende epidemie van syfilis plaats in China²⁵. Dit wordt geassocieerd met ontwrichting van gezinnen op het platteland, door arbeidsmigratie naar en prostitutie in de grote steden.

In de Verenigde Staten en West-Europa was er een geleidelijke daling van het aantal syfilisgevallen na de Tweede Wereldoorlog. De introductie van penicilline en later gedragsverandering en (condoomgebruik) ten gevolge van de hiv-epidemie hebben hiertoe bijgedragen. In de Verenigde Staten waren er plannen om syfilis te eradiceren. In het begin van de 21e eeuw was echter zowel in de Verenigde Staten als in West-Europa sprake van een snelle en forse toename in het aantal gevallen van infectieuze syfilis, vooral in de genoemde risicogroepen. De incidentie in Europa nam van 1990 tot 1997 toe tot 9,8 per 10.000 personen. Vanaf 1997 is deze weer dalende, met uitzondering van de incidentie onder MSM. In 2009 werden er 17.401 gevallen van syfilis gediagnosticeerd in 27 EU landen (prevalentie 4,5:100.000). De aandoening komt drie keer zo vaak bij mannen voor (6,7:100.000), dan bij vrouwen (2,2:100.000). In 51% van de gevallen gaat het om MSM²⁶.

In 1959 werd 600 ton penicilline per jaar geproduceerd en bestaat er weinig twijfel dat het wijdverbreide gebruik een belangrijke rol heeft gespeeld in de daling van syfilis gevallen. Echter, neonatale syfilis toonde meer weerstand in bepaalde populaties wereldwijd na introductie van penicilline en bijbehorende syfilis



5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Mannen die seks hebben met mannen vormen een belangrijke subgroep bij de patiënten met syfilis. Naar aanleiding van een geval van congenitale syfilis in 2005 werd het belang van prenatale screening opnieuw onder de aandacht gebracht.

6 Behandeling

indicatie	antibioticum
Primaire syfilis, secundaire syfilis en latente syfilis die <u>minder dan 1 jaar</u> onbehandeld bleef	• Eerste keuze: Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE, I.M. (op 2 verschillende plaatsen), éénmalige dosis • Penicillineallergie: desensibilisatie overwegen of eventueel: ○ Doxycycline 200 mg p.d. in 2 giften gedurende 14 d ○ Ceftriaxone 1 gram IM of IV gedurende 10 d. CAVE KRUISALLERGIE MOGELIJK • Opmerking: ○ Doxycycline is tegenaangewezen bij kinderen en zwangere vrouwen. ○ Azithromycine is geen goede keuze wegens een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en het optreden van resistentie.
Latente syfilis die <u>langer dan 1 jaar</u> onbehandeld bleef of van <u>onbekende duur</u>:	• Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE, I.M. (op 2 verschillende plaatsen) op d1, d8 en d15 • Penicillineallergie: desensibilisatie overwegen of eventueel: ○ Doxycycline 200 mg p.d. in 2 giften gedurende 28 d of

	○ Ceftriaxone 1 gram IM of IV gedurende 10 d CAVE KRUISALLERGIE MOGELIJK
Tertiare infectie, late latente infectie, latente infectie van ongekende duur	• Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE, I.M. (op 2 verschillende plaatsen) op d1, d8 en d15
Neurosyfilis	• Penicilline G: 3 tot 4 miljoen eenheden iv q4h gedurende 10 tot 14 dagen • Ceftriaxone 2 gr IV of IM q24h gedurende 10 tot 14 dagen

Tabel 3 antibioticabehandeling voor syfilis volgens BAPCOC (2017)

Er bestaat geen resistentie voor penicilline van de treponema. De spirocheet is intrinsiek gevoelig.

Bij behandeling kan een **Jarisch-Herxheimerreactie** optreden (vrijkomen van *T. pallidum*-endotoxine-achtige lipoproteïnen met verergering van de laesies, koorts en malaise als gevolg). Symptomatische behandeling (koorts en ondersteunende therapie) is vaak voldoende. Bij zwangeren kan een **Jarisch-Herxheimerreactie** leiden tot **vroeggeboorte en foetale nood**^{1,2,28}.

7 Primaire preventie

7.1 IMMUNISATIE

Een vaccin tegen syfilis is niet beschikbaar.

7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Voorlichting en persoonlijke hygiëne vormen hier de hoekstenen. Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden. Bij seksueel contact is condoomgebruik (ook bij orale seks) aangeraden. Het verlaagt de kans op overdracht, maar elimineert die niet volledig²⁹.

Voor alle soa geldt dat vroeg opsporen en behandelen, gekoppeld aan goede voorlichting over veilig vrijen, vooral voor specifieke doelgroepen de strategie is. Onderzoek op syfilis hoort deel uit te maken van het integrale soa-onderzoek.

In Vlaanderen is het verder beleid alle zwangere vrouwen te screenen op syfilis en alle bloeddonoren te testen^{2,3,30}.

7.3 PREVENTIE VAN CONGENITALE SYFILIS

Preventie van congenitale syfilis is gebaseerd op screening tijdens de zwangerschap. Het onderzoek wordt verricht in het eerste trimester van de zwangerschap. Het kan geïndiceerd zijn om het onderzoek te herhalen in het derde trimester bij verdenking op een tijdens de zwangerschap opgelopen syfilis.



Elke pasgeborene van een moeder die tijdens of voor de zwangerschap bekend syfilisseropositief was, moet na geboorte door een kinderarts worden onderzocht.

8 Maatregelen naar aanleiding van een geval

8.1 BRONOPSPORING

Omdat bij soa vaak niet is vast te stellen wie de oorspronkelijke infectiebron is geweest, wordt in de soa bestrijding niet gesproken over bronopsporing, maar van contactonderzoek en partnerwaarschuwing.

8.2 CONTACTONDERZOEK

De behandeling van een patiënt met syfilis is pas compleet als er ook contactonderzoek en partnerwaarschuwing plaatsvindt.

Hierbij dient men op te letten dat bij een primaire syfilis de serologie nog negatief kan zijn en dat de diagnose op klinische gronden, eventueel met behulp van PCR, gesteld moet worden.

Vooraf bij uitbraken is het zinvol alle potentiële contacten blind te behandelen ³¹.

Bij individuele gevallen, is een behandeling afhankelijk van wanneer de blootstelling heeft plaatsgevonden. Indien het laatste risicovol seksueel contact minder dan drie maanden geleden is, is het aangeraden te behandelen, zelf bij negatieve testen.

Gedocumenteerde geïnfecteerde partners dienen uiteraard volgens protocol behandeld te worden (zie onderstaande tabel)

Tabel 3 Criteria en tijdslijn voor partnernotificatie

Klinisch stadium	Welke partners te waarschuwen, testen en behandelen
Primaire syfilis	3 maanden
Secundaire syfilis	6 maanden
Latente syfilis	12 maanden
Tertiair syfilis	Vaste partner
Laat latente syfilis	Eventuele kinderen van vrouwelijke patiënten ^{2,5}

8.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Alle seksuele partners van een indexpatiënt met een vroeg syfilisstadium moeten onderzocht worden op syfilis en een directe behandeling voor syfilis aangeboden krijgen in afwachting van de definitieve screening uitslagen. Hiermee wordt op de kortst mogelijke termijn de infectieketen doorbroken. Voorlichting en persoonlijke hygiëne zijn verder van belang. Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden.

Bij de behandeling van syfilis verdwijnt de besmettelijkheid snel, waarschijnlijk binnen enkele dagen. Tot één week nadat de indexpatiënt en zijn/haar huidige partner(s) behandeld is (zijn), wordt seksueel contact afgeraden en niet voordat zichtbare laesies genezen zijn. Als dit niet mogelijk is, in ieder geval met condooms

• patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria
Bevestigd • patiënt met laboratoriumconfirmatie

Tabel 4 gevalsdefinitie en laboratoriumcriteria van syfilis

Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.

9.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

9.3 LITERATUUR

- 1 Holmes KK. Sexually transmitted diseases. McGraw-Hill Medical, 2008.
- 2 Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; **12**: 187–209.
- 3 Workowski KA, Bolan GA, Cdc C for DC and P. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines , 2015. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly Rep Recomm reports / Centers Dis Control* 2015; **64**: 1–137.
- 4 Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group. *Commun Dis public Heal* 2000; **3**: 158–62.
- 5 Kohl KS, Farley TA, Ewell J, Scioneaux J. Usefulness of partner notification for syphilis control. *Sex Transm Dis* 1999; **26**: 201–7.
- 6 Explanation Of The Sections Used In The Definition And Classification Of Cases. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012D0506&qid=1428573336660&from=EN#page=32> (accessed April 4, 2017).
- 7 Holmes K, Sparling P, Stamm W, *et al.*, editors. Sexually Transmitted Diseases, 4th edn. New York: McGraw Hill Medical, 2008.
- 8 Syphilis: stages in relation to time of infection. <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/graphics/figures/v1/0450/007f.gif> (accessed April 24, 2017).
- 9 Fiumara NJ. Congenital Syphilis in Massachusetts. *N Engl J Med* 1951; **245**: 634–40.
- 10 Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; **64**: 1241–5.
- 11 Ortiz-Lopez N, Diez M, Diaz O, Simon F, Diaz A. Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000–2010. *Pediatr Infect Dis J* 2012; **31**: 988–90.
- 12 Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; **16**: 245–57.
- 13 Rawstron S, Hawkes S. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th edn. 2012: 941.
- 14 Dobson S, Sanchez P. Syphilis. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 1761.
- 15 Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008; **93**: 105–9.
- 16 Putkonen T. Does early treatment prevent dental changes in congenital syphilis? *Acta Derm Venereol* 1963; **43**: 240–9.
- 17 Stamos JK, Rowley AH. Timely diagnosis of congenital infections. *Pediatr Clin North Am* 1994; **41**: 1017–

- 33.
- 18 Kingston M, French P, Higgins S, *et al.* UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016; **27**: 421–46.
- 19 Syphilis | Red Book® 2015 | Red Book Online | AAP Point-of-Care-Solutions.
<https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=88187246&bookid=1484> (accessed April 20, 2017).
- 20 Hitti J, Watts D. Pregnancy and bacterial sexually transmitted diseases. In: Holmes K, Sparling P, Stamm W, *et al.*, eds. Sexually transmitted diseases, 4th edn. New York: Mc Graw Hill Medical, 2008.
- 21 Tong M-L, Lin L-R, Liu L-L, *et al.* Analysis of 3 Algorithms for Syphilis Serodiagnosis and Implications for Clinical Management. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 1116–24.
- 22 Magnuson K, Thomas E, Olansky S, Kaplan B, De Mello L, Cutler J. Inoculation syphilis in human volunteers. *Med* 1956; **35**: 33–82.
- 23 Vos T, Allen C, Arora M, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1545–602.
- 24 Wang H, Naghavi M, Allen C, *et al.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1459–544.
- 25 Tucker JD, Chen X-S, Peeling RW. Syphilis and Social Upheaval in China. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1658–61.
- 26 ECDC. Annual Epidemiological Report - Syphilis.
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/syphilis/Pages/Annual-Epidemiological-Report.aspx> (accessed April 24, 2017).
- 27 Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century – A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; **10**: e0004711.
- 28 Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; **76**: 73–9.
- 29 Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; **82**: 454–61.
- 30 Bont J, Cairo I, van Doornum GJ, Coutinho RA, Bleker OP. [Positive results from serologic screening for syphilis in pregnancy in the Amsterdam region, 1991-1995]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 1999; **143**: 2312–5.
- 31 Bosman A, de Zwart O, Schop WA, Schoots B, van der Meijden WJ, Chin-A-Lien RA. [Increase of early syphilis in a red light district in Rotterdam (1995-1997) and preventive treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 1999; **143**: 2324–8.
- 32 Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000; **27**: 53–9.

Gepubliceerd op:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/>
op

door:

Infectieziektebestrijding
Afdeling Preventie

Hoe refereren naar dit document?

*Zorg en Gezondheid RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – SYFILIS
-[Trefwoorden] [Online publicatie]. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid,
infectieziektebestrijding afdeling Preventie,-[geraadpleegd op ../../..],
Beschikbaar op: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/>*