



Bijlage Syfilisdiagnostiek

De inhoud van de bijlage is aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) voor de 2^e lijn, versie 2018, update 2019 van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Hierdoor staat er mogelijk meer informatie dan strikt noodzakelijk voor gebruik in de openbare gezondheidszorg.

Serologische testen: non-treponemale testen

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en RPR (Rapid Plasma Reagin). Beide testen zijn valide, maar de kwantitatieve resultaten kunnen niet vergeleken worden omdat de RPR-titers vaak hoger zijn dan de VDRL-titers. Met de niet-treponemale tests worden antistoffen aangetoond die gericht zijn tegen lipoïde materiaal dat vrijkomt bij endotheelcelbeschadiging door infectie en tegen lipiden uit de bacteriewand van *T. pallidum* zelf. Om onderscheid te maken tussen een actieve en doorgemaakte infectie gebruikt men een van beide testen. De uitslag hiervan is een maat voor de activiteit van infectie. Een positieve uitslag duidt in het algemeen op een actieve of recentelijk behandelde syfilis. Na adequate behandeling verdwijnen antistoffen die in de VDRL- of RPR-test reageren meestal en zal de test uiteindelijk vaak negatief worden. De VDRL of RPR-test wordt daarom ook gebruikt om het effect van therapie te vervolgen. Bij sommige patiënten treedt echter een zogenaamde 'serofast' reactie op, waarbij nontreponemale antilichamen voor een langere tijd of zelfs levenslang persisteren. Om de diagnose neurosyfilis te stellen heeft VDRL duidelijk de voorkeur; gebleken is dat RPR-bepaling op liquor een veel lagere sensitiviteit heeft dan VDRL ter bevestiging van neurolyues (Marra 2012). In Nederland wordt echter in de meeste laboratoria de RPR-test gedaan.

Serologische testen: treponemale testen

Voorbeelden hiervan zijn de FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption-test), TPHA/TPPA (*T. pallidum* haemagglutination assay/ *T. pallidum* particle agglutination), enzyme immuno assay (EIA) op IgM en chemiluminescence immunoassays (CLIA). In eerste instantie wordt een treponemale test als de TPHA gebruikt als screeningstest om specifieke *Treponema*-antilichamen op te sporen. Wanneer die positief is, vindt bevestiging plaats door middel van de FTA-ABS of een immunoblot. Bij een beginnende syfilis zijn treponemale testen vaak nog negatief. Deze syfilis-seronegatieve periode duurt langer bij reeds gestarte antibiotische behandeling en kan zelfs blijvend

negatief uitvallen (syphilis decapité). Het serologisch onderzoek met negatief resultaat moet daarom bij verdenking op primaire syfilis enkele weken tot maximaal 3 maanden later worden herhaald. Treponemale antistoffen blijven meestal levenslang aantoonbaar, ook na adequate therapie. Een positieve testuitslag duidt dus op een actieve of doorgemaakte syfilis.

Een probleem bij de serologie is de kruisreactie met antistoffen die zijn opgewekt tegen andere *Treponema pallidum* spp., die bijvoorbeeld framboesia (yaws) (*T. pallidum* ssp. *pertenue*), pinta (*T. carateum*) of niet-venerische endemische syfilis (*T. pallidum* ssp. *endemicum*) veroorzaken. In de praktijk speelt dit vooral een rol bij zwangere vrouwen uit een treponematose-endemisch gebied (onder meer Zuid- en Midden Amerika, Afrika en Zuid-Oost Azië) die bij de routinescreening in het eerste trimester geconfronteerd worden met een fout-positieve syfilisserologie-uitslag.

Zekerheidsbehandeling is geboden omdat veelal op geen enkele wijze onderscheid met venerische syfilis mogelijk is. Met de boodschap dat er sprake is van soa moet men echter uitermate terughoudend zijn vanwege de verre gaande samenhangende implicaties die niet hard te maken zijn. Kruisreacties kunnen ook voorkomen met antistoffen gericht tegen bacteriën uit andere genera van de familie der *Spirochaetaceae* zoals de *Borrelia* en de *Leptospiroza*.

Liquoronderzoek

Neurosyfilis wordt vastgesteld door serologisch onderzoek op liquor cerebrospinalis om lokale antistofproductie aan te tonen. Bij patiënten met syfilis en neurologische symptomen (onder andere meningitis, gehoorverlies) of oogaandoeningen (onder andere uveitis, iritis, optische neuritis) moet aanvullend liquor en/of oftalmologisch (spleetlamp, fundoscopie, voorste oogkamerpunctie) en/of otologisch onderzoek plaatsvinden.

Voor het stellen van de diagnose neurosyfilis gelden de volgende uitgangspunten:

Normaal zijn er maximaal 5 (vooral mononucleaire) cellen per mm³ liquor aantoonbaar. Een celverhoging wordt bij de meeste patiënten met syfilis gezien, maar een normaal celgetal sluit neurosyfilis niet altijd uit en kan vóórkomen bij parenchymateuze syfilis. Een hiv-infectie kan eveneens pleiocytose veroorzaken. Risicofactoren daarvoor zijn een laag CD4-getal en het nog niet behandeld worden met combinatie antiretrovirale therapie (zie ook verder).

De VDRL/RPR in de liquor is zeer specifiek voor neurosyfilis, maar heeft een lage sensitiviteit van 30% (Janier, 2014). Een negatieve

liquor-VDRL sluit neurosyfilis dus niet uit. Een positieve TPHA/TPPA in de liquor kan veroorzaakt worden door lekkage van antistoffen vanuit het bloed naar de liquor en is dus geen bewijs voor de diagnose neurosyfilis. Een negatieve TPHA/TPPA-reactie maakt de diagnose neurosyfilis echter wel heel onwaarschijnlijk. Het totaal eiwitgehalte in de liquor heeft weinig diagnostische waarde bij de diagnostiek van neurosyfilis (bij veel infecties verhoogd, maar kan ook normaal zijn).

Om te bepalen of er intrathecaal (in de liquorruimte) antistoffen worden geproduceerd, in plaats van alleen maar lekkage van antistoffen van bloed naar liquor, worden al tientallen jaren indices gebruikt die de verhouding tussen bloed en liquor-antistoffen aangeven en maat zijn voor productie in de liquorruimte of in het centraal zenuwstelsel in het algemeen (Ghanem 2011). Deze indices, IgG-index, IgM-index en albumine-ratio, zijn van beperkte waarde, zeker wanneer er ook andere infecties (zoals hiv) antistofproductie in de intrathecale ruimte kunnen geven. In het algemeen heeft men aan het celgetal in de liquor en de VDRL/RPR-titer voldoende.

Na behandeling van neurosyfilis treedt een verbetering op van de liquorparameters: het celgetal en het totaal eiwitgehalte dalen tot normaal en ook de VDRL/RPR-titer daalt en wordt vaak, maar niet altijd, negatief. Voor het moment van de liquorcontrole wordt meestal 6 of 12 maanden gekozen. Liquorcontrole bij patiënten met bewezen neurosyfilis is geïndiceerd in geval van uitblijven van een adequate serologische titerdaling en bij een CD4-getal onder de 200 cellen per mm^3 . De interpretatie van de controle-liquor kan lastig zijn: een celgetal dat niet normaal wordt kan ook door andere infecties (hiv) veroorzaakt worden, in het bijzonder indien het celgetal marginaal verhoogd is (5-20 per mm^3).

Wanneer een licht verhoogd celgetal door de hivinfectie zelf wordt veroorzaakt dan verdwijnt dit meestal wanneer na starten van antiretrovirale therapie (ART) het hiv-RNA in plasma en liquor onmeetbaar wordt. ART kan op die manier zelfs als diagnosticum gebruikt worden, want het is aannemelijk dat alleen een door hivgeïnduceerd verhoogd celgetal in de liquor tijdens behandeling met ART zal verdwijnen. Verder is er een grote spreiding in de snelheid van de VDRL/RPR-titerdaling in de liquor. Een langzaam of niet-dalende titer zegt, zeker zonder klinische verschijnselen, nog niet zoveel. Ook moet men alert zijn op re-infecties. Recent onderzoek toonde aan dat bij patiënten met neurosyfilis normalisatie van de serum-VDRL-titer goed correleert met normalisatie van de liquorafwijkingen (Marra 2008). Dit zou betekenen dat follow-up met behulp van VDRL/RPR-serumcontrole

ter vervanging van liquoronderzoek mogelijk voldoende is bij patiënten waar liquoronderzoek niet mogelijk is.

Het nut van liquoronderzoek bij asymptomatische patiënten met laat latente syfilis blijft erg omstreden, evenals het nut van liquoronderzoek een jaar na behandeling van primaire en secundaire syfilis. Een mogelijke diagnostische aanpak waarbij gezocht wordt naar een optimale balans tussen vermijden van een gemiste neurosyfilisdiagnose enerzijds en voorkomen van overbehandeling en morbiditeit door liquoronderzoek anderzijds is de volgende: bij patiënten met asymptomatische laat latente syfilis en een VDRL van < 8 is de kans op aanwezigheid van asymptomatische neurosyfilis zeer gering (Wöhrl 2006) en volstaat daarom een behandeling met wekelijkse benzathinebenzylpenicilline i.m. (Penidural®) gedurende 3 weken.

In verband met het mogelijk grotere risico op (asymptomatische) neurosyfilis bij patiënten met hiv en laat latente syfilis valt het te verdedigen om bij hivpatiënten met laat latente syfilis en een VDRL ≥ 8 , asymptomatische neurosyfilis uit te sluiten (zie ook hieronder). Bij hivnegatieve patiënten met laat latente syfilis en een VDRL ≥ 8 kan een behandeling met benzathinebenzylpenicilline i.m. (Penidural®) volstaan, maar bij uitblijven van 4-voudige titerdaling na 12-18 maanden dient neurosyfilis alsnog te worden uitgesloten.

Neurosyfilis en hiv

In de jaren 80 en 90 zijn er verschillende stukken verschenen die aannemelijk maakten dat bij hivgeïnfecteerden de antistoftiters minder betrouwbaar zijn, dat progressie naar een volgend stadium van syfilis versneld kan optreden en dat progressie van de ziekte kan optreden ondanks adequate therapie (Gordon 1994, Musher, 2008). Deze publicaties dateren van voor of tijdens de periode van de introductie van proteaseremmers bij de ART (combinatie antiretrovirale therapie, c-ART) en het ging hierbij om patiënten met een laag CD4-celaantal. Met de afname van opportunistische infecties na de introductie van c-ART verdwenen ook nieuwe publicaties over vermeende hiv en versnelde syfilisprogressie. Toch is er nog altijd onduidelijkheid en gebrek aan consensus over de interactie tussen hiv en syfilis, leidend tot extra voorzichtigheid bij patiënten met hiv en syfilis in veel richtlijnen.

In het bijzonder bij hivpatiënten met een lage weerstand (< 350 CD4 lymfocyten per mm^3) en bij VDRL/RPR-titers groter dan 1:32 is in sommige studies vaker asymptomatische neurosyfilis gevonden (Ghanem 2009, Libois 2006, Marra 2004). In tegenstelling tot eerdere CDC-richtlijnen vervalt liquoronderzoek in de meest recente CDC-richtlijn (van 2015) bij asymptomatische

hivpositieve patiënten. Het CDC stelt zich op het standpunt dat liquoronderzoek geen betere klinische uitkomst oplevert bij patiënten met syfilis zonder anamnestiche of klinische neurologische afwijkingen (CDC 2015). Dit impliceert wel routinematige follow-up na behandeling van syfilis om de 3 maanden voor ten minste 2 jaar (het controleschema van syfilis bij hiv-geïnfecteerden na behandeling is na 3, 6, 9, 12, 18, 24 maanden). Naast het uitvragen van klinische verschijnselen die kunnen passen bij neurosyfilis moet syfilisserologie worden verricht (VDRL/RPR). Bij twijfel of klachten passend bij neurosyfilis volgt overleg en/of verwijzing naar een neuroloog. Ook de MDR-richtlijn SOA ziet geen rol voor routinematig liquoronderzoek bij asymptomatische hivpatiënten zolang niet bewezen wordt dat dit beleid tot een verbeterde prognose voor de patiënt leidt.

Bij wie moeten en wanneer moet een lumbaalpunctie worden uitgevoerd?

Ook in Nederland is er blijvende discussie over de indicaties voor liquoronderzoek bij syfilis. Indicaties voor liquoronderzoek bij syfilis waar een redelijke consensus over bestaat zijn:

1. Klinische verdenking op neurosyfilis: meestal chronische hoofdpijn, tekenen van hersenzenuwuitval zoals tinnitus, gehoorverlies, facialis paresen of argyll-robertsonpupil (nauw, niet rond, slecht of niet oplicht maar goed op convergentie reagerend). Liquoronderzoek dient zo snel mogelijk na de i.m. behandeling plaats te vinden, maar in ieder geval binnen 1 week.
2. bij aanwijzingen voor therapiefalen: als re-infectie is uitgesloten en de patiënt opnieuw klachten heeft of wanneer een 4-voudige VDRL/RPR-serumtiterdaling (tweeverdunning) uitblijft 12-24 maanden na behandeling;
3. bij tertiaire syfilis;
4. bij congenitale syfilis en bij kinderen ouder dan 1 jaar.