



# Syfilis Richtlijn

## Samenvatting

**Verwekker:** bacterie *Treponema pallidum subspecies pallidum*

**Besmettingsweg:** seksuele overdracht: genitaal, anaal of oraal, waarbij direct contact met actieve (vochtige) laesies en congenitaal.

**Incubatietijd:** 10-90 dagen, gemiddeld 3 weken voor het ontstaan van de primaire laesie

**Besmettelijke periode:** afhankelijk van de aanwezigheid van oppervlakkige laesies: zeer besmettelijk tot deze zijn genezen. 1-2 jaar vanuit bloed vanaf de besmetting. Stadia zijn bepalend

**Maatregelen:** contactonderzoek, partnerwaarschuwing, behandeling van de seksuele contacten

**Symptomen:** varieert per stadium (4). Primaire syfilis, laesie: solitair, pijnloos, schoon ulcus met of zonder een necrotisch beslag. Na 3-6 weken secundaire syfilis: huid- en/of slijmvliesafwijkingen

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI-seksuele gezondheid: januari 2020

Wijzigingen:

- Juli 2019: de richtlijn is begin 2019 aangepast naar de laatste versie van de [Multidisciplinaire Richtlijn soa's](#) (februari 2019). Deze update is goed bevonden door de redactieraad seksuele gezondheid op 28 februari 2019 en vervolgens online gepubliceerd in juli 2019. (Vaststelling door LOI-seksuele gezondheid volgde op 28 januari 2020.)
- Juni 2016: aangezien Penidural niet meer verkrijgbaar is, is in de paragraaf Behandeling als alternatief gekozen voor Tardocilline 1200.
- Juni 2013: richtlijn is aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) voor de 2e lijn, 2012-2013, van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Hierdoor staat er mogelijk meer informatie in de richtlijn dan strikt noodzakelijk voor gebruik in de openbare gezondheidszorg.
- December 2009: geactualiseerd in verband met het verschijnen van het Handboek Soa

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De verwekker van syfilis is *Treponema pallidum subspecies pallidum*, een spiraalvormige bacterie behorend tot de familie van *Spirchaetaceae* (spiraalvormigen) (CDC 2015). 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.

*T. pallidum ssp. pallidum* is een strikt anaeroob groeiend, obligaat humaan pathogeen en varieert in diameter van 0,10 tot 0,18  $\mu\text{m}$  en van 6 tot 20  $\mu\text{m}$  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 (Holmes 2008, Singh 1999). De bacterie groeit relatief traag (delingstijd elke 30-33 uur).

## 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 bloedproducten of orgaantransplantatie 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, waaronder de ogen en het centraal zenuwstelsel. Het histopathologisch beeld wordt gekarakteriseerd door vasculaire veranderingen, met endarteritis en periarteritis en later de zogenaamde gummateuze ontstekingsreacties (Holmes 2008, Singh 1999).

Het klinisch beloop van syfilis wordt ingedeeld in primaire, secundaire, latente en tertiaire syfilis. 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 laesies worden aanvankelijk veel 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 (Holmes 2008, Singh 1999).

Tussen 6 en 12 weken (en soms tot 12 maanden) na het contact treden de verschijnselen van secundaire syfilis op. *Treponema* kan dan in vrijwel alle organen worden aangetroffen. Ook de slijmvlieslaesies in deze periode zijn infectieus.

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 aantoonbaar (CDC 2015). Spontane eradicatie van treponema's gebeurt waarschijnlijk niet. Ongeveer een derde van de onbehandelde patiënten in deze fase evolueert 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.

## 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 12 maanden. De periode voor het ontstaan van tertiaire syfilis is 2 tot 30 jaar na besmetting (Egglestone 2000, Fennema 1999, Holmes 2008, Kohl 1999).

## Ziekteverschijnselen

Klinische syfilis wordt als volgt ingedeeld:

- primaire syfilis (syfilis I): symptomatisch, primaire laesie;
- secundaire syfilis (syfilis II): symptomatisch, gegeneraliseerd;
- latente syfilis: de asymptomatische latentieperiode tussen secundaire en tertiaire syfilis;
- tertiaire syfilis: symptomatisch, omvat onder andere cardiovasculaire syfilis, neurosyfilis en orgaansyfilis (maar neurosyfilis kan in elk stadium van syfilis optreden).

### 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 lymfklierzwellings. Een solitaire laesie is klassiek, maar multipale laesies komen ook voor. Ook zonder behandeling verdwijnt het ulcus na 3 tot 6 weken (Holmes 2008, Singh 1999).

### Secundaire syfilis

Binnen enkele uren nadat de besmetting met syfilis heeft plaatsgevonden, volgt verspreiding van de bacterie door het gehele lichaam.

Ongeveer 3 tot 6 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 verheven, vochtige parelgrijze papels met een verruceus oppervlak in de plooien van de anus of genitaliën: de zogenaamde condylomata lata. Deze bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate besmettelijk. Ook de slijmvliezen 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 slechthoortheid door retinitis, slechthoortheid of eenzijdige aangezichtsverlamming optreden. Verder kan secundaire syfilis gepaard gaan met lever- en nierfunctiestoornissen. Nog zeldzamer is syfilis maligna, gekenmerkt door multipele gedissemineerde ulceratieve afwijkingen die elk lijken op een primair affect (Holmes 2008, Singh 1999).

### **Latente syfilis**

Na de infectieuze periode met syfilis I en II volgt een periode van latentie zonder klinische verschijnselen (CDC 2015).

- Vroeg latente syfilis: volgens de meeste richtlijnen, inclusief die van het CDC, besmetting korter dan 1 jaar geleden (WHO spreekt bij syfilis latens recens van besmetting korter dan 2 jaar geleden);
- Laat latente syfilis of syfilis latens tarda: besmetting meer dan 1 jaar geleden (volgens WHO besmetting meer dan 2 jaar geleden);
- Latente syfilis van onbekende duur: klinisch te beschouwen als syfilis latens tarda.

### **Tertiaire syfilis**

2 tot 4 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 (CDC 2015). Door het antibioticumgebruik is tertiaire syfilis in de westerse wereld een zeldzaamheid geworden. De klinische syndromen kunnen worden ingedeeld in neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis en late benigne syfilis (Sparling 2008).

### **Neurosyfilis**

Betrokkenheid van het zenuwstelsel kan vroeg en laat in de infectie optreden. Men spreekt van neurosyfilis. In de eerste maanden tot jaren tijdens de primaire of secundaire syfilisfase gaat het meestal om een lokalisatie in de liquorruimte (1, 2 en 3 in onderstaand overzicht). De spirocheten dringen dan het centraal zenuwstelsel binnen en veroorzaken daar asymptomatische meningitis, die te herkennen is aan de veranderingen in de liquor, of geven aanleiding tot een acute meningitis. Beide kunnen genezen zonder behandeling. Pas na jaren kan er tijdens de fase van tertiaire syfilis, na onbehandelde neurosyfilis, ook uitbreiding zijn in het parenchym van de hersenen of het ruggenmerg (4 en 5 in onderstaand overzicht). De achtergebleven treponema's veroorzaken dan meningovasculaire syfilis na 5-12 jaar of de meestal nog later optredende vormen zoals tabes dorsalis of dementia paralytica. Deze late complicaties tabes dorsalis, dementia paralytica en cerebrale gummata zijn zeer zeldzaam, maar vormen wel de belangrijkste reden om neurosyfilis (met liquorafwijkingen) vroeg te diagnosticeren en te behandelen.

Overzicht de manifestaties van neurosyfilis:

1. asymptomatische neurosyfilis (met liquorafwijkingen zonder klinische verschijnselen);
2. acute luetische meningitis, soms met uitval van craniaalzenuwen;
3. meningovasculaire syfilis (vasculitis bij de meningitis met als gevolg herseninfarcten);
4. parenchymateuze syfilis na 5 tot 25 jaar, met tabes dorsalis (ruggenmerg) en dementia paralytica (hersenenparenchym);

5. cerebrale gummata (grote granulomateuze infectiehaarden die zich kunnen gedragen als een ruimte-innemend proces).

### **Cardiovasculaire syfilis**

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 (Holmes 2008, Singh 1999).

### **Oculaire syfilis**

In elk stadium kunnen oogheelkundige afwijkingen ontstaan, maar het meest zien we deze in het secundaire en tertiaire stadium. Alle structuren van het oog kunnen aangedaan zijn, maar meestal wordt een uveïtis gezien. Uveïtis kan gepaard gaan met pijn, roodheid en fotofobie als het een uveïtis anterior betreft; en met klachten van mouches en visusdaling als het een intermediaire, posterior of panuveïtis betreft. Ook kan de oogzenuw (NII) aangedaan zijn met visusdaling en fotopsieën. Minder vaak voorkomende aandoeningen zijn: conjunctivitis, keratitis, (epi)scleritis en uitval nervus III, IV, VI met scheelzien tot gevolg. Een argyll-robertsonpupil is specifiek voor syfilis en wordt gekarakteriseerd door bilaterale irregulaire en kleine pupillen en 'light near dissociation' (de pupillen worden nauw bij accommodatie maar reageren niet op licht).

### **Syfilis in de zwangerschap**

*De inhoud van deze paragraaf (voorheen Bijlage 1) is juli 2019 aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) voor de 2<sup>e</sup> 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.*

### **Besmettelijkheid**

De transmissiekans bij een zwangere met onbehandelde primaire of secundaire syfilis is vrijwel 100%. Onbehandelde vroeg latente syfilis tijdens de zwangerschap leidt in 40% van de gevallen tot prematuriteit of perinatale sterfte. 10% van de kinderen geboren uit moeders met een onbehandelde laat latente syfilis heeft tekenen van congenitale syfilis en de perinatale sterfte is verhoogd (Hitti 2008).

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 durante partu indien actieve laesies aanwezig zijn bij de moeder. Zo kan congenitale syfilis ontstaan, die kan leiden tot abortus of intra-uteriene vruchtdood, of ernstige en soms letale congenitale afwijkingen (Genç 2000, Holmes 1999, Singh 1999).

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's, ook in de late fase, aanwezig blijven in het lichaam. Wel is het zo dat de verticale transmissiekans geleidelijk aan afneemt en na ongeveer 8 jaar vrijwel niet meer aanwezig is; de kans verdwijnt echter nooit.

Borstvoeding is niet besmettelijk, tenzij er actieve syfilitische laesies aan de borst zijn (Holmes 1999, Genç 2000).

## Congenitale syfilis

Congenitale syfilis wordt onderverdeeld in:

- Vroege congenitale syfilis (*syphilis congenita praecox*) bij een leeftijd onder de 2 jaar, met persisterende rhinitis, hepatomegalie, glomerulonefritis, lymfadenopathie, gegeneraliseerd maculopapuleus erytheem, ook op handen en voeten, skeletafwijkingen en soms een acute meningitis.
- Late congenitale syfilis (*syphilis congenita tarda*) bij een leeftijd boven de 2 jaar, met interstitiële keratitis, hutchinsonontanden, zadelneus en andere skeletafwijkingen, doofheid en soms neurosyfilis (Genç 2000, Holmes 1999, Singh 1999, Van Voorst Vader 1998).

## Preventie

Preventie van congenitale syfilis is gebaseerd op screening tijdens de zwangerschap, wat voor Nederland kosteneffectief blijkt te zijn (Op de Coul 2011). Het onderzoek wordt verricht op bloed dat in het 1e trimester van de zwangerschap wordt afgenomen (zie [Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie](#)). Het kan geïndiceerd zijn om het onderzoek te herhalen in het 3e trimester bij verdenking op een tijdens de zwangerschap opgelopen syfilis.

Het is van groot belang dat laboratoriumuitslagen tijdig bij de behandelend arts of verloskundige arriveren. Dit is de verantwoordelijkheid van het uitvoerende laboratorium. Elke pasgeborene van een moeder die tijdens of voor de zwangerschap bekend syfilis-seropositief was, moet na geboorte door een kinderarts worden onderzocht. Het is de taak van de behandelend arts of verloskundige om tijdig een kinderarts en oogarts in consult te vragen.

Het onderzoek van de neonat bestaat uit lichamelijk onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek. Essentieel is dat de resultaten van het syfilis-serologisch onderzoek bij de neonat worden vergeleken met die van het tegelijkertijd afgenomen bloed bij de moeder. In het geval dat de moeder een duidelijk positieve VDRL/RPR tijdens de zwangerschap had (titer ? 1:4), het kind klinisch verdacht is voor syfilis of de maternale infectie korter dan 4 weken voor de bevalling behandeld is, dient dit onderzoek cito verricht te worden; in andere situaties is er geen cito-indicatie.

## Diagnostiek en behandeling van congenitale syfilis

Voor diagnostiek op congenitale syfilis vergelijkt het RIVM VDRL- en TPPA-titers tussen moeder en kind in gelijktijdig afgenomen serum van de dag van de geboorte. Positieve treponemale en non-treponemale testen, die berusten op IgG-antistoffen, kunnen bij het kind positief zijn door maternale antistoffen. Een minimaal viervoudig hogere VDRL bij het kind ten opzichte van de titer bij de moeder wordt beschouwd als bewijzend voor een congenitale infectie, maar is weinig sensitief. Daarnaast wordt een IgM-*T. pallidum*-immunoblot gebruikt. Maternale antistoffen dienen, indien er geen sprake is van een infectie, te dalen en uiteindelijk te verdwijnen, wat gecontroleerd moet worden na 4, 8 en 12 weken (Herremans 2010).

Bij congenitale syfilis kan intra-uteriene infectie, naast een positieve serologie bij de moeder, bevestigd worden door het aantonen van IgM in de foetale circulatie. Deze passeren namelijk niet de placenta. Ook kan echo-onderzoek foetale afwijkingen passend bij syfilis aantonen.

Bij de pasgeborene is het klinisch beeld samen met een positieve serologie bij de moeder meer informatief dan de vaak vals-negatieve serologie bij het kind. Navelstrengbloed is vaak vals-positief. Soms kunnen treponema's uit oppervlakkige laesies aangetoond worden door donkerveldmicroscopie.

Behandeling van congenitale syfilis dient in klinische setting plaats te vinden door een kinderarts-infectioloog. In het geval van diagnostiek en behandeling bij congenitale syfilis zijn verschillende situaties mogelijk:

### **1. Neonaten met bewezen of zeer waarschijnlijke congenitale syfilis en**

- lichamenlijk onderzoek dat daarbij past:hepatosplenomegalie, opvallende nasale secretie, lymfadenopathie, mucocutane laesies, pneumonie, osteochondritis, pseudoparalyse, oedemen, huiduitslag, hemolytische anemie en trombocytopenie binnen 4-8 weken na de geboorte (Red Book, 2015);
- een serum non-treponemale test met een uitslag die viervoudig is of hoger dan die van moeder, bij bloed afgenomen op de dag van de geboorte;
- of een positieve specifieke immunofluorescentietest op placenta of neonataal lichaamsmateriaal;
- een positieve antitreponemale IgM en EIA, 19S IgM- of IgM-immunoblot tegen *T. pallidum* in het kinderlijk bloed (Janier, 2014).

Aanbevolen evaluatie:

- bloedonderzoek: hemoglobine, hematocriet, erythrocyten, leukocyten plus differentiatie, trombocyten, leverfunctie;
- lumbaal punctie: VDRL, celaantal en eiwitgehalte van liquor cerebrospinalis;
- aanvullend onderzoek indien klinisch geïndiceerd: (bijvoorbeeld radiografisch onderzoek lange pijpbeenderen, oftalmologisch onderzoek, aanvullend neurologisch onderzoek).

Aanbevolen behandeling:

- waterige, kristallijne penicilline G 100.000-150.000 IE/kg/dag, toegediend als 50.000 IE/kg/dosis i.v. elke 12 uur gedurende de eerste 7 dagen na de geboorte en iedere 8 uur vanaf de achtste dag na de geboorte, gedurende een totaal van 10 dagen.

### **2. Neonaten met een normaal lichamenlijk onderzoek en een non-treponemale serologie uitslag, die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij**

- moeder niet behandeld is, inadequaet behandeld is of de behandeling niet gedocumenteerd is;
- moeder behandeld is met erytromycine of een ander niet-penicillinepreparaat;
- moeder behandeld is binnen 4 weken voor de bevalling.

Aanbevolen evaluatie:

- bloedonderzoek: hemoglobine, hematocriet, erythrocyten, leukocyten plus differentiatie, trombocyten;
- lumbaalpunctie: VDRL, celaantal en eiwit van liquor cerebrospinalis;
- radiografisch onderzoek lange pijpbeenderen.

Aanbevolen behandeling:

- waterige, kristallijne penicilline G 100.000-150.000 IE/kg/dag, toegediend als 50.000 IE/kg/dosis i.v. elke 12 uur gedurende de eerste 7 dagen na de geboorte en iedere 8 uur vanaf de achtste dag na de geboorte, gedurende een totaal van 10 dagen,
- zodra neurosyfilis uitgesloten is, kan de behandeling gestaakt worden, mits ten minste eenmaal benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. gegeven is.

**3. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie uitslag, die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij:**

- moeder adequaat behandeld is tijdens de zwangerschap en eerder dan 4 weken voor de bevalling;
- moeder geen tekenen heeft van re-infectie of relaps.

Aanbevolen evaluatie:

- geen verdere evaluatie nodig.

Aanbevolen behandeling:

- Benzathinebenzylpenicilline ( Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. in één dosis.

**4. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie uitslag, die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij**

- moeder adequaat is behandeld voor de zwangerschap en
- non-treponemale serologie van moeder tijdens de zwangerschap en ten tijde van de bevalling stabiel laag bleef (VDRL < 1:2 of RPR < 1:4).

Aanbevolen evaluatie:

- geen verdere evaluatie nodig.

Aanbevolen behandeling:

- geen behandeling nodig. Als follow up van de neonaat onzeker is, overweeg dan benzathinebenzylpenicilline ( Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. in één dosis.

® Alternatieve benzathinebenzylpenicillinepreparaten zijn bijvoorbeeld Tardocillin® of Pendysin® die op artsenverklaring afgeleverd kunnen worden.

**Follow-up bij congenitale syfilis**



Bij alle neonaten met een positieve VDRL/RPR dient deze na 3 en 6 maanden gecontroleerd te worden. De titer in de non-treponemale serologie moet na 3 maanden gedaald zijn en na 6 maanden negatief. Indien dat niet het geval is, raadpleeg een kinderinfectioloog. Bij neonaten met een negatieve VDRL/RPR is verdere follow-up niet nodig.

### **Behandeling bij zwangerschap**

- Benzathinebenzylpenicilline ( Penidural®) 2.4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15.
- Indien er sprake is van penicilline-allergie moet bij de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap penicillinedesensibilisatie plaatsvinden en indien succesvol alsnog behandeling met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) worden overwogen.

De behandeling van syfilis in de zwangerschap is alleen bij primaire syfilis anders dan bij niet-zwangeren. Na behandeling kunnen zwangeren vaker een jarisch-herxheimerreactie (vrijkomen van *T. pallidum*-endotoxine-achtige lipoproteïnen met verergering van de laesies, koorts en malaise als gevolg) ontwikkelen, resulterend in vroeggeboorte en foetale nood. (Genç 2000, Holmes 1999, Singh 1999, Van Voorst Vader 1998). Maar dit is geen reden om de syfilisbehandeling te onthouden. Anti-pyretica kunnen gegeven worden om de symptomen te onderdrukken.

### **Follow-up bij zwangerschap**

Na behandeling van een zwangere met syfilis is het opvolgen van de VDRL/RPR tijdens het verdere verloop van de zwangerschap niet zinvol omdat de VDRL/RPR daling vaak pas na maanden tot een jaar optreedt.

### **Natuurlijke immuniteit**

Infectie met *T. pallidum* leidt tot een zekere mate van immuniteit, maar de bescherming tegen een herinfectie is verre van volledig. Hoe langer de eerste infectie duurt, hoe sterker de immuniteit. Zowel cellulaire als humorale immuniteit spelen hierbij een rol. Zo worden onder andere meer dan twintig verschillende antilichamen (zowel *T. pallidum*-specifiek als niet-specifiek) tegen een reeks antigenen geproduceerd. Kleine hoeveelheden IgG-antilichamen kunnen ook na behandeling blijven persisteren, maar re-infectie is dan wel mogelijk (Egglestone 2000).

### **Reservoir**

*T. pallidum*ssp. *pallidum* is een obligaats humaan pathogeen, er is geen tussengastheer (Holmes 2008). De besmettelijke patiënt is dus het enige reservoir.

### **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 laesie (Magnuson

1956).

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. (Edwards 1998, Holmes 2008, Singh 1999).

Transmissie van moeder naar kind is in Nederland als gevolg van prenatale screening erg zeldzaam (zie [Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocyten immunisatie](#)). Zie verder hiervoor [bijlage 1](#).

## 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. Daarna duurt de besmettelijkheid vanuit bloed vanaf het moment van de besmetting ongeveer 1 tot 2 jaar. In de periode van primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens is de patiënt besmettelijk. Syfilis latens tarda en tertiaire syfilis zijn niet besmettelijk door middel van seksueel contact; wel kan in deze stadia transplacentaire transmissie plaatsvinden van moeder op kind.

## 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 (Holmes 1999, Van Bergen 2002, Singh 1999). Voor zover bekend overleeft *Treponema pallidum* niet buiten het lichaam en is andere dan directe overdracht nooit beschreven.

## Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Treponema pallidum](#).

## Microbiologische diagnostiek

Zie ook paragraaf Zwangerschap en Bijlage Diagnostiek.

Tabel 1. Samenvatting Nederlandse syfilisdiagnostiek.

Samenvatting	Nederlandse syfilisdiagnostiek
Verdenking op primaire syfilis	<ul style="list-style-type: none"><li>• donkerveldmicroscopie (spoed VDRL/RPR)</li><li>• <i>T. pallidum</i> NAAT</li><li>• directe fluorescentietest met behulp van fluorescerende antilichamen op materiaal van ulcus. TPHA/TPPA (antistoffen tegen treponema) of EIA, beide bevestigen met FTA-ABS of IgG-westernblot</li><li>• VDRL- of RPR-titer ter bepaling van activiteit van infectie</li></ul> NB: indien negatieve serologie en klinische verdenking het serologisch onderzoek herhalen na 2 – 4 weken, gedurende 2-3 maanden
Screening overige vormen van syfilis	<ul style="list-style-type: none"><li>• TPHA/TPPA (antistoffen tegen treponema) of EIA, beide bevestigen met FTA- ABS of IgG-westernblot</li><li>• VDRL of RPR ter bepaling van activiteit van infectie</li></ul>

Samenvatting	Nederlandse syfilisdiagnostiek
Vervolgen therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDRL- of RPR-titer (teken van activiteit)</li> </ul>
Neurosyfilis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderzoek op liquor cerebrospinalis TPHA/TPPA, VDRL, RPR, leukocyten. RPR/VDRL is de standaardtest, deze is zeer specifiek maar weinig sensitief. NB. Het gebruik van de indices geeft dikwijls niet meer inzicht en een geïsoleerde abnormale TPHA- of TPPA-index zonder andere aanwijzingen voor neurosyfilis is onvoldoende om de diagnose te stellen.</li> </ul>
Congenitale syfilis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPHA/TPPA, EIA, immunoblot IgG en Igm (bevestiging), RPR/VDRL</li> <li>• zowel neonatale als maternale IgM-antistoffen bepalen ter vergelijking VDRL- en TPPA-titers van bloed afgenomen op de dag van de geboorte</li> <li>• eventueel tijdens zwangerschap echo op foetale afwijkingen (zie paragraaf Zwangerschap)</li> <li>• zie ook <a href="#">Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie</a></li> </ul>

## Overige diagnostiek

Als serologische testen niet corresponderen met klinische bevindingen die suggestief zijn voor een vroege syfilis, dan dienen deze eerst te worden herhaald en daarna zo nodig andere testen (biopsie, donkerveldmicroscopie en/of NAAT) overwogen te worden. Het serologisch onderzoek met negatief resultaat moet daarom bij verdenking op primaire syfilis enkele weken tot maximaal 3 maanden later worden herhaald. Het is in de tweede lijn raadzaam om andere specialisten te consulteren afhankelijk van de klinische verschijnselen. Daarnaast moeten alle patiënten met syfilis behalve op andere soa zeker ook getest worden op hivinfectie en indien negatief 3 maanden later opnieuw.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Zoals voor alle soa vormen personen met wisselende, onbeschermd seksuele contacten een risicogroep voor het verkrijgen van syfilis. In Nederland zijn mannen die seks hebben met mannen verreweg de belangrijkste risicogroep. Ook werken als of bezoek van (mannelijke) sekswerker is een risicofactor.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Twee belangrijke patiëntengroepen kennen mogelijk een ernstiger en/of afwijkend beloop van een syfilisinfectie: hivpositieve patiënten en zwangere vrouwen (risico voor de vrucht).

### Verhoogd risico bij hivpositieven

Er is een synergie tussen hiv en syfilis. Het risico van een hivtransmissie door een patiënt met syfilis is (afhankelijk van het klinisch stadium, in het bijzonder de aanwezigheid van een ulcus) 2 tot 8 keer zo hoog als zonder syfilis, omdat onder invloed van lokale factoren de hiv-1-RNA-concentratie in het sperma hoger is. Patiënten met beide infecties zijn infectieuzer voor anderen. Onbehandelde hivpositieve personen hebben een verminderde immuniteit en zullen mogelijk gemakkelijker syfilis oplopen, die in sommige gevallen dan ook ernstiger kan verlopen (in het bijzonder het optreden van neurosyfilis), hoewel hierover geen consensus bestaat.

### Verhoogd risico bij zwangerschap

Bij zwangeren betreft het ernstiger beloop vooral de grote kans op transmissie van moeder naar kind. De transmissiekans bij een zwangere met onbehandelde primaire of secundaire syfilis is vrijwel 100%. Onbehandelde vroeg latente syfilis in combinatie met zwangerschap leidt in 40% van de gevallen tot prematuriteit of perinatale sterfte. 10% van de kinderen geboren uit moeders met een onbehandelde laat latente syfilis heeft tekenen van congenitale syfilis en de perinatale sterfte is verhoogd (Hitti 2008).

Zie ook paragraaf Zwangerschap onder Ziekteverschijnselen.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Syfilis komt wereldwijd voor met een incidentie van 6 miljoen nieuwe infecties per jaar (WHO 2016). 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. Echter sinds de hiv-epidemie wordt herpes simplex hier frequenter gevonden als oorzaak voor genitale ulcera dan syfilis.

De incidentie in Europa nam van 1990 tot 1997 toe tot 9,8 per 10.000 personen. Na 2005 nam de incidentie in Europa af, maar sinds 2010 wordt door de ECDC weer een toename waargenomen tot 5,1 per 100.000 personen in 2014. In 2014 werden 23.541 gevallen van syfilis vastgesteld in 29 EU/EEA--lidstaten. Het betreft vooral mannen (6:1) en het merendeel van de patiënten is ouder dan 25 jaar. Bijna twee derde van de syfiliscasussen waarvan transmissiegegevens bekend zijn, betreft MSM (ECDC 2015).

### Voorkomen in Nederland

Er is de laatste jaren weer een stijgende trend in het voorkomen van syfilis, hoofdzakelijk onder MSM (zie [Draaiboek Prenatale screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie](#))

Een RIVM-rapport over 2015 toont aan dat het aantal positieve syfilistesten de voorbije jaren duidelijk is gestegen zowel onder hiv-negatieve als hiv-positieve MSM (in deze laatste groep van 6% in 2011 naar 8% in 2015) (Van den Broek, 2016). In 2015 werden er 942 nieuwe syfilisdiagnoses gesteld onder MSM, wat meteen ook het hoogste aantal is van de voorbije 6 jaar. In vergelijking met 2009 (n=512) is dit bijna een verdubbeling maar dit wordt ten dele verklaard door een gelijktijdige toename in het aantal geteste patiënten.

Het aantal gevallen van congenitale syfilis in Nederland blijft zeer beperkt (Van Bergen 2002, Bosman 1999, Cairo 2002, Fennema 1999, Fennema 2000, Van de Laar 2002). Tot 1998 was congenitale syfilis een aangifteplichtige ziekte. In de jaren tussen 2008 en 2017 heeft het RIVM/C1b 32-70 aanvragen per jaar ontvangen, waarbij er 0-4 congenitale infecties per jaar worden vastgesteld (Herremans 2007, Van den Broek 2016, Visser 2017)

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van syfilis in Nederland: [Syfilis \(RIVM.nl\)](#)

## Preventie

### Immunisatie

Een vaccin tegen syfilis is niet beschikbaar.

## 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) zeer effectief. Voor alle soa geldt dat vroeg opsporen en behandelen (indien mogelijk), gekoppeld aan goede voorlichting over veilig vrijen, vooral voor specifieke doelgroepen (de zogenaamde hoogrisiconetwerken), de meest gewenste strategie is.

In Nederland is het beleid alle bloed- en orgaandonoren te testen (Bont 1999, Cairo 2002, Singh 1999, Workowski 2002).

## Preventieve maatregelen bij zwangeren

In Nederland is het beleid alle zwangere vrouwen te screenen op syfilis en alle bloeddonoren te testen (Bont 1999, Cairo 2002, Singh 1999, Workowski 2002).

## Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Geen.

Geen meldingsplicht voor individuele gevallen. Voor alle artsen geldt een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van syfilis vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid ([Wet publieke gezondheid, Hfdst V paragraaf 2, Artikel 21.3](#)).

## Inschakelen van andere instanties

Niet nodig.

## Bronopsporing

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

## Contactonderzoek

De behandeling van een patiënt met syfilis is pas compleet als er ook contactonderzoek en partnerwaarschuwing plaatsvindt. Partnerwaarschuwing bij syfilis is een prioriteit (zie tabel 2B in het [LCI-draaiboek partnermanagement](#)). 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 aangevuld met donkerveldmicroscopie en NAAT-syfilis, gesteld moet worden.

In sommige gevallen, vooral bij uitbraken, kan het zinvol zijn alle potentiële contacten blind te behandelen (Bosman 1999).

Geïnfecteerde partners dienen uiteraard volgens protocol behandeld te worden.

Het centrum seksuele gezondheid van de GGD kan ondersteunen bij partnerwaarschuwing. In een vervolgspraak kan worden nagegaan of de partner(s) gewaarschuwd zijn.

Over het algemeen kan men, gezien de incubatietijd, het volgende stellen:

- Bij primaire syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 3 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Bij secundaire syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 6 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Bij latente syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 12 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Indien er sprake is van latente syfilis van onbekende duur (seroconversie > 1jaar geleden) dan is het zinvol alle partners van de afgelopen 24 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Bij latente late syfilis en tertiaire syfilis is het zinvol om in een langdurige relatie de partner en eventuele kinderen van vrouwelijke patiënten te waarschuwen en eventueel te behandelen (Kohl 1999, Singh 1999).

## **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Alle seksuele partners van een indexpatiënt met een vroeg (i.c. infectieus) syfilisstadium dienen onderzocht te worden op syfilis en directe behandeling voor syfilis te worden aangeboden in afwachting van de definitieve screening uitslagen. Hiermee wordt op de kortst mogelijke termijn de infectieketen doorbroken.

Voor details betreffende partnerbehandeling, zie [Draaiboek Partnermanagement](#).

Voorlichting en persoonlijke hygiëne zijn verder van belang.

Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden.

Bij behandeling van syfilis verdwijnt de besmettelijkheid snel, waarschijnlijk binnen enkele dagen. Tot 1 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 consistent met condooms en/of beflapjes vrijen. Men moet weten dat voor transmissie slechts een gering aantal treponema's voldoende zijn.

Tot slot wordt aanbevolen alle patiënten met syfilis ook te testen op andere soa, en altijd op hiv (Van Bergen 2002, Blocker 2000, Bosman 1999, Holmes 2008, Rothenberg 2000, Singh 1999, CDC 2015).

## **Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau**

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Profylaxe van partners heeft waarschijnlijk weinig zin, testen en behandelen is beter. Bij uitzondering kan het nodig zijn bepaalde 'core-groepen' (bijvoorbeeld prostituees) tijdens uitbraken blind te behandelen, zonder diagnostiek af te wachten (Bosman 1999).

## Behandeling

### Aanbevolen behandeling bij syfilis

Penicilline G (benzylpenicilline) i.m., afhankelijk van het stadium (zie tabel 2 voor preparaten, doseringen en duur van de behandeling). Bij een contra-indicatie voor penicilline kan doxycycline gegeven worden

Resistentieproblemen zijn tot op heden niet gerapporteerd. Een lage en continue serumspiegel voor penicilline gedurende enkele weken is voldoende voor behandeling.

### Alternatieve behandeling van syfilis

De voorbije jaren was er meermaals een tekort aan benzylpenicilline G en benzathinebenzylpenicilline (Penidural®). Andere merkproducten die Penidural® kunnen vervangen zijn onder andere Tardocillin® met eenzelfde dosering als Penidural®.

Bij (goed gedocumenteerde) overgevoeligheid voor penicilline is bij vroege syfilis (stadium 1, 2 en vroeg latente syfilis) doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen een alternatief en bij laat latente syfilis of syfilis van onbepaalde duur doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 28 dagen (Ghanem 2006, Wong 2008). Bij de behandeling van neurosyfilis is 2 gram ceftriaxon i.v. gedurende 14 dagen een alternatief.

Dit geldt echter niet voor zwangeren, hivpatiënten en voor de behandeling van neurosyfilis. Bij hivpositieve patiënten is met alternatieve middelen anders dan penicilline goede nacontrole noodzakelijk omdat therapiefalen in deze groep vaker wordt gerapporteerd. Hier blijft penicilline het middel van voorkeur (zie hieronder de paragraaf Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling).

Voor de behandeling van syfilis is het niet geschikt om benzathine-benzylpenicilline (Tardocilline®) te vervangen door een combinatie van procaïne-penicilline (Bicilline®) en orale penicilline (Broxil®), omdat hun werkingsduur zeer verschillend is.

Ten gevolge van het massaal vrijkomen van pyrogenen uit gedode treponema's kunnen enkele uren na aanvang van de behandeling koorts, koude rillingen en bloeddrukval optreden. Deze reactie is van voorbijgaande aard en staat bekend als de reactie van Jarisch-Herxheimer; deze wordt voornamelijk gezien bij de behandeling van patiënten met syfilis met een hoge bacteriële load zoals bij een hoge VDRL-titer en in het tweede stadium. Deze bijwerking kan bij zwangere vrouwen een vroegtijdige partus veroorzaken en foetale nood, maar dit is geen reden om de syfilisbehandeling te onthouden. Antipyretica kunnen gegeven worden om de symptomen te onderdrukken.

De reactie wordt ook gezien bij gelijktijdige infectie van gonorrhoe en syfilis waarbij de gonorrhoe eerst wordt behandeld. Dan is er door het gebruik van ceftriaxon toch lysis van enkele treponema, waardoor de reactie op kan treden.

### Samenvatting behandeling en follow-up van syfilis

Tabel 2. Samenvatting behandeling en follow-up van syfilis.

Samenvatting	Soort behandeling	Follow-up
--------------	-------------------	-----------

<p>Vroege syfilis (stadium 1, 2 en vroeg latente syfilis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzathinebenzylpencilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. eenmalig. 1,2 miljoen IE oplossen in 2 cc lidocaine 20 mg/ml + 2 cc fysiologisch zout en IM toe te dienen in elke bil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDRL/RPR 6-maandelijks tot 4-voudige VDRL/RPR-titerdaling wordt vastgesteld</li> <li>• Screening neurosyfilis middels liquoronderzoek wanneer na 12 maanden geen 4-voudige VDRL/RPR-titerdaling is opgetreden, of eerder bij neurologische klachten/afwijkingen</li> </ul> <p><b>Bij hiv+:</b> VDRL/RPR driemaandelijks voor 2 jaar inclusief onderzoek naar klinische verschijnselen die zouden kunnen passen bij neurosyfilis (3, 6, 9, 12, 18, 24 maanden).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<p>Laat latente syfilis of syfilis van onbekende duur</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzathinebenzylpencilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDRL/RPR-controle na 6 en 12 maanden (indien ? 8 bij aanvang behandeling)</li> <li>• Screening neurosyfilis 2 jaar na therapie wanneer VDRL/RPR niet 4-voudig is gedaald, of eerder bij neurologische klachten/afwijkingen</li> </ul> <p><b>Bij hiv+:</b> VDRL/RPR driemaandelijks voor 2 jaar inclusief onderzoek naar klinische verschijnselen die zouden kunnen passen bij neurosyfilis (3, 6, 9, 12, 18, 24 maanden).</p>
<p>Tertiaire syfilis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzathinebenzylpencilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDRL jarenlang vervolgen</li> <li>• Screening op neurosyfilis (liquoronderzoek) en orgaanafwijkingen voorafgaande aan de behandeling</li> </ul>



<p>Neurosyfilis Oculaire syfilis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waterige crystalline benzylpenicilline G per infuus in klinische setting (6 x 3-4 miljoen IE per dag of continue infusie) gedurende 10-14 dagen</li> <li>• Indien er sprake is van IgE-gemedieerde-penicilline-allergie moet bij de behandeling van neurosyfilis penicillinedesensibilisatie gevolgd door behandeling met penicilline G worden overwogen</li> <li>• Bij niet-IgE-gemedieerde allergie kan ceftriaxon 2 gram IV gedurende 14 dagen als alternatief gegeven worden.</li> <li>• Een alternatief dat poliklinisch kan gegeven worden is ceftriaxon 2000 mg i.v. 1dd 14 dagen</li> <li>• Bij oculaire syfilis: Lokale steroiddruppels en mydriatica bij voorsegment prikkeling. Indien sprake is van heftige retinitis en/of papillitis kunnen subtenon steroïden of prednisonkuur 1 week na aanvang.</li> </ul>	<p>VDRL/RPR zesmaandelijks tot viervoudige VDRL/RPR titerdaling (tweeverdunning) wordt vastgesteld.</p> <p>Indien VDRL/RPR niet adequaat daalt of indien er sprake is van klachten passend bij neurosyfilis, volgt liquoronderzoek (Marra 2008).</p>
<p>Zwangere, ongeacht het stadium van syfilis (zie ook bijlage 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzathinebenzylpencilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15</li> <li>• Indien er sprake is van penicilline- allergie moet bij de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap penicillinedesensibilisatie en indien succesvol alsnog behandeling met benzathinebenzylpencilline (Penidural®) worden overwogen</li> </ul>	<p>Na behandeling van een zwangere met syfilis is het opvolgen van de VDRL/RPR tijdens het verdere verloop van de zwangerschap niet zinvol omdat de VDRL/RPR daling vaak pas na maanden tot een jaar optreedt.</p>
<p>Congenitale syfilis (zie ook bijlage 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In klinische setting door een kinderarts-infectioloog</li> <li>• Waterige krystallijne benzylpenicilline G 100.000-150.000 IE per kg/dag, dosis van 50.000 IE/kg i.v. om de 12 uur voor eerste 7 dagen en daarna elke 8 uur voor 10 dagen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liquoronderzoek, compleet hematologisch onderzoek, verder op geleide van klachten/symptomen: X-skelet, X-thorax, leverfuncties, MRI-schedel, ophthalmologisch en audiologisch onderzoek</li> <li>• VDRL 3-maandelijks gedurende 2 jaar.</li> </ul>

Kinderen tot ? 1 jaar	Vroeg latent: benzathinepenicilline G (Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. tot maximaal 2,4 miljoen IE eenmalig. Laat latent of latent van onbepaalde duur: benzathinepenicilline G (Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. tot maximaal 2,4 miljoen IE per keer en per week, gedurende 3 weken (totaal 150.000 IE/kg tot maximaal 7,2 miljoen IE) (CDC, 2015).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liquoronderzoek, compleet hematologisch onderzoek</li> <li>• Verder op geleide van klachten/symptomen: X-skelet, X-thorax, leverfuncties, MRI-schedel, opthalmologisch en audiologisch onderzoek</li> </ul>
--------------------------	---	--

® Alternatieve benzathinebenzylpenicillinepreparaten zijn bijvoorbeeld Tardocillin® of Pendysin® die op artsverklaring afgeleverd kunnen worden.

### Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling

Na de behandeling dient opnieuw klinische (vooral huidafwijkingen en neurologische syndromen zijn relevant) en serologische herevaluatie plaats te vinden. Bij vroege vormen van syfilis (syfilis 1, 2 en recent latente stadia) is dit na 6 en 12 maanden (bij hiv-co-infectie na 3, 6, 9, 12 en 24 maanden).

Bij persisterende/recidiverende klinische symptomen of een viervoudige toename in de niet-treponemale testtiter (ten opzichte van de waarde aan het begin van de behandeling) tijdens de follow-up, is er mogelijk sprake van therapiefalen of een herinfectie. Deze patiënten moeten opnieuw behandeld worden, nadat door middel van een liquoronderzoek (asymptomatische) neurosyfilis is uitgesloten. Ook moet er opnieuw getest worden op een hivinfectie.

Er wordt ook gesproken van therapiefalen wanneer na 12 maanden geen viervoudige reductie in de niet-treponemale testtiters optreedt bij patiënten met primaire, secundaire, of vroeg latente syfilis. Zij dienen opnieuw getest te worden op hivinfectie en ter uitsluiting van (asymptomatische) neurosyfilis ook op liquorafwijkingen. Wanneer therapiefalen wordt vastgesteld dient een nieuwe behandeling te worden gegeven maar dan met benzathinepenicilline G (2.4 miljoen IE i.m. eenmaal per week gedurende 3 weken in plaats van eenmalig (CDC 2015).

Bij late latente syfilis wordt van therapiefalen gesproken indien er na 24 maanden geen viervoudige titerdaling van de VDRL of RPR is opgetreden. Bij patiënten met een aanvangswaarde van de VDRL of RPR van 2 of 1 kan geen viervoudige titerdaling worden vastgesteld. Omdat bij deze lage VDRL/RPR-waarden in het serum de kans op neurosyfilis extreem klein is, kan verdere behandeling achterwege blijven en wordt alleen bij viervoudige stijging van de VDRL/RPR-titer van therapiefalen gesproken. Het nut van een standaard liquoronderzoek ter uitsluiting van neurosyfilis 1 jaar na behandeling van late latente syfilis is niet bewezen.

## Historie

Syfilis is een ziekte met een zeer wisselend klinisch beloop. De ziekte wordt wel 'the great imitator' genoemd omdat de diverse klinische manifestaties van syfilis overeenkomen met andere ziektebeelden.

Syfilis komt wereldwijd voor. De incidentie in Oost-Europa onder MSM (mannen die seks hebben met mannen) nam na de omwenteling in 1989 toe.

In Nederland worden dezelfde trends als in de rest van West-Europa gezien: een geleidelijke daling van het aantal nieuwe gevallen van syfilis tot midden jaren 90.

In 1999 was er een forse stijging van het aantal gevallen van syfilis bij de Amsterdamse soapolikliniek en 2 jaar later ook in de rest van Nederland, zowel bij de drempelvrije soapoliklinieken als bij de GGD'en.

Redenen voor deze stijging zijn niet goed bekend. Zo is geopperd dat de introductie van effectieve antiretrovirale therapie voor hivinfectie heeft geleid tot meer onveilig seksueel gedrag, omdat hivinfectie niet langer als een dodelijke ziekte werd beschouwd. Dit fenomeen wordt daarom ook wel hivoptimisme genoemd (Van der Bij 2011).

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 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 van het aantal gevallen van infectieuze syfilis, vooral in de genoemde risicogroepen (Van Bergen 2002, Blocker 2000, Bosman 1999, Cairo 2002, Van de Laar 2002, Fennema 1999, Fennema 2000).

## Literatuur

- Bergen J van, Fennema H. Hiv en syfilis: een synergie met slechte uitkomst. *Soa bulletin* 2002;2:20-22.
- Bij AK van der, Vries de HJC. Seksueel overdraagbare infecties. In: Hoepelman AIM, Kroes ACM, Sauerwein RW, Verbrugh HA. *Microbiologie en infectieziekten*. Tweede druk. Bohn Stafleu Van Loghum; 2011.
- Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis*. January 2000;27(1):53-9.
- Bont J, Cairo I, Van Doornum GJJ, Coutinho RA, Bleker OP. Het nuttig effect van serologisch screening op syfilis in de zwangerschap in de regio Amsterdam, 1991 – 1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(46):2312-15.
- Bosman A, Zwart O de, Schop WA, Schoots B, Meijden WI van der, Chin-A-Lien RAM. Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995-1997) en profylactische behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(46):2324-28.
- Cairo I. Consulten en diagnoses van dermatologische soa-poliklinieken 1991 – 2001. *soa bulletin* 2002;3:18-22.
- CDC. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Syphilis. *MMWR*. In: 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>.
- Coul ELM op de, Hahné S, Van Weert YWM, Oomen P, Smit C, Van der Ploeg KPB, Notermans DW, Boer K, Van der Sande MAB. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis is effective. *BMC Infectious Diseases* 2011,11:185.
- ECDC surveillance report. Sexually transmitted infections in Europe 1990-2009. 2009.
- Edwards S, Carne C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Infect*. 1998 Apr;74(2):95-100.
- Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. *PHLS Syphilis Serology Working Group. Commun Dis Public Health*. Sep 2000;3(3):158-62.
- Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse soa-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(13):602-03.
- Fennema JSA, Wolters EC, Voorst Vader PC van. Syfilis. *soa bulletin* 1999;20:84-87.
- Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, et al. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e45–9.

- Herremans M, Notermans DW, Mommers M, Kortbeek LM. Comparison of a Treponema pallidum IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(1):61-6.
- Hitti J, Watts DH. Pregnancy and bacterial sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008.
- Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Stamm WE, Plot P, et al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*, 3th edition. New York: McGraw-Hill. 1999.
- Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008.
- Kohl KS, Farley TA, Ewell J, Scioneaux J. Usefulness of partner notification for Syphilis control. *Sex Transm Dis*. April 1999;26(4):201-07.
- Laar MJW van de, Haks K, Coenen AJJ. Weer sterke toename van seksueel overdraagbare aandoeningen in 2001. *soa bulletin* 2002;3:14–16.
- Magnuson HJ et al. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine* 1956;35:33.
- Marra ChM, Maxwell CL, Tantalò LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid regain titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 893-899.
- RIVM, 2009. Koedijk FDH, HJ Vriend HJ, Veen van MG, ELM Op de Coul ELM, Broek van den IVF, Al van Sighem AI, Verheij RA, Sande van der MAB. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2008. RIVM-report 210261005/2009.
- RIVM, 2010. Vriend HJ, Koedijk FDH, van den Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. RIVM rapport 210261007.
- RIVM, 2011. Vriend HJ, Koedijk FDH, van den Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2010. RIVM Rapport 210261009/2011.
- Rothenberg RB, Wasserheit JN, St. Louis ME et al. The effect of treating sexually transmitted diseases on transmission of HIV in dually infected persons. *Sex Trans Dis*. 2000;27:411-416.
- Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestations of syphilis. In : Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008.
- Tucker JD, Chen XS, Peeling RW. Syphilis and social upheaval in China. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1658-61.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.
- M. Visser 2017, <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=680332ec-da05-4161-b429-7d2acce3087&type=pdf&disposition=inline>
- WHO. Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). World Health Organization, 2016.
- Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008;121:903–8.
- Workowski KA, Levine WC. MMWR Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines 2006. May 10, 2002 / 52(RR-6);18-30.

## Diagnostiek

- CDC. Syphilis. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>.
- Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 816-821.

- Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53 Suppl 3:S110-28.
- Gordon SM, Eaton ME, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1469-73.
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Poto?nik M, French P, Patel R. 2014 European guidelines on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.
- Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, Sanche P, Negredo E, Vandebroucke M, Gatell JM, Clumeck N. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 1-4.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, Stoner BP, Augenbraun M, Barker DE, Corbett JJ, Zajackowski M, Raines C, Nerad J, Kee R, Barnett SH. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-376.
- Marra CM, Maxwell CL, Tantalos LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment for neurosyphilis. *CID* 2008;47:893-899.
- Marra CM. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 435-457.
- [Multidisciplinaire Richtlijn soa's, versie 2018, update 2019](#)
- Musher DM. Neurosyphilis: Diagnosis and response to treatment. Editorial commentary. *CID* 2008;47:900-2.
- 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.

## Syfilis bij zwangerschap

- CDC. Syphilis. In: 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>.
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Poto?nik M, French P, Patel R. 2014 European guidelines on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.
- Coul ELM op de, Hahné S, Van Weert YWM, Oomen P, Smit C, Van der Ploeg KPB, Notermans DW, Boer K, Van der Sande MAB. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis is effective. *BMC Infectious Diseases* 2011;185.
- Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect*. April 2000;76(2):73-9. Review.
- Herremans M, Kortbeek LM, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2010;29:495-501.
- Hitti J, Watts DH. Pregnancy and bacterial sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually Transmitted Diseases*. 4<sup>th</sup> edition. New York: McGraw Hill Medical, 2008.
- Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*, 3<sup>rd</sup> edition. New York: McGraw Hill Medical, 1999.
- International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) 2008. European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 300-309. DOI: 10.1258/ijsa.2008.008510. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Poto?nik M, French P, Patel R. 2014 European guidelines on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.
- [Multidisciplinaire Richtlijn soa's, versie 2018, update 2019](#)
- Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30<sup>th</sup> Edition. American Academy of Pediatrics; 2015.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biological features. *Clin. Microbiol. Rev*. April 1999;12(2):187-209.

- Voorst Vader PC van. Syphilis management and treatment. Dermatol Clin. 1998;16(4):699-711.