

Syfilis

Rob Hermanussen, Patrick Dielissen

Syfilis is een klassieke, maar zeldzame soa die goed te behandelen is met penicilline. De diagnose wordt in Nederland ongeveer duizend keer per jaar gesteld, vooral in centra voor seksuele gezondheid en vooral bij mannen die seks hebben met mannen. Er zijn drie klinische stadia. In stadium 1 is er een pijnloos ulcus in de genitaalstreek [figuur 1], anus of mond, vaak met lymfeklierzwellings. Stadium 2 wordt vaak gekenmerkt door niet-jeukend exantheem, condylomata lata, koorts en spierpijn. In stadium 3 tast de ziekte organen aan zoals centraal zenuwstelsel, hart en bloedvaten. De diagnostiek bestaat primair uit bloedonderzoek; een vermoede syfilis is een indicatie voor onderzoek naar andere soa, met name hiv.

Syfilis (lues, harde sjanker) is een van de klassieke bacteriële soa's. De ziekte was eeuwenlang endemisch, maar is zeldzaam geworden sinds er penicilline is. In Nederland wordt de diagnose jaarlijks ongeveer duizend keer gesteld, voor meer dan 95% bij mannen die seks hebben met mannen (MSM).¹ De incidentie was in 2016 ruim een kwart hoger dan in 2015. Huisartsen stellen zelden syfilis vast; verreweg de meeste diagnoses worden gesteld op Centra voor Seksuele Gezondheid (voorheen de soapoli's van de GGD). Het beloop is zeer wisselend, de verschijnselen zijn niet altijd eenduidig en bloedonderzoek is soms lastig te interpreteren, maar syfilis is ook door de huisarts uitstekend te behandelen. Daarom brengen we de ziekte in deze les toch onder de aandacht.

ETIOLOGIE EN BELOOP

Syfilis wordt veroorzaakt door de spirocheet *Treponema pallidum*, komt alleen bij mensen voor en wordt vrijwel uitsluitend overgebracht door seksueel contact. De spirocheten worden overgedragen via microlaesies in huid of slijmvlies. Overdracht kan plaatsvinden bij elk seksueel contact, vaginaal, anaal of oraal; condooms bieden geen volledige bescherming. Bij hiv-positieve personen wordt het risico op besmetting twee tot acht keer zo groot geschat als bij mensen zonder hiv; in 2016 werd 37% van alle syfilisdiagnoses op CSG's gesteld bij hiv-positieven. Het beloop is bij hiv-positieven door hun slechtere afweer vaak ook ernstiger en atypischer. Behalve via seksueel contact kan de bacterie ook worden overgedragen via bloedtransfusies, transplacentair tijdens de zwangerschap of durante partu bij actieve genitale laesies. Syfilis tijdens de zwangerschap is vooral riskant voor de foetus; zwangere vrouwen krijgen overigens standaard een syfilistest aangeboden. In Nederland krijgt per jaar minder dan één pasgeborene congenitale syfilis.

CASUS JAN MARSMAN

Jan Marsman is een man die seks heeft met mannen (MSM) en is 33 jaar. Hij komt op uw spreekuur omdat hij sinds een paar dagen een plekje op zijn penis heeft. Hij heeft er geen hinder van. Hij kan zich geen blaasjes of trauma herinneren en heeft nooit eerder een dergelijk plekje gehad. Drie jaar geleden heeft hij zich laten vaccineren tegen hepatitis B. Bij het onderzoek ziet u een kleine zweer [figuur 1]. De klieren in de liezen zijn wat opgezet en gevoelig bij palpatie.

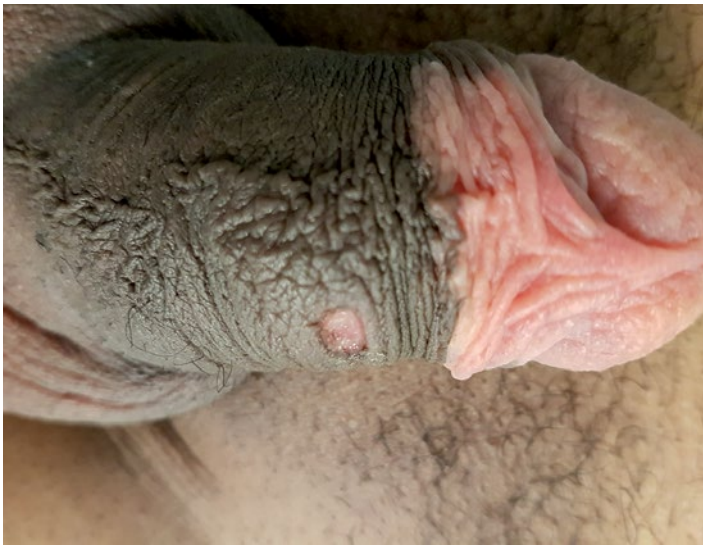
Syfilis doorloopt drie stadia met steeds andere klachten; het onderscheid wordt gemaakt op basis van het klinische beeld.^{1,2} Lastig is dat de verschijnselen in het tweede stadium lijken op die van andere ziektebeelden (daarom noemt men syfilis wel *the great imitator*) en zonder behandeling weer verdwijnen. Dat laatste kan de indruk wekken dat syfilis een zelflimiterende ziekte is die vanzelf geneest, maar dat is niet zo. Na het eerste, primaire stadium met zweertjes en lymfeklierzwellings volgt secundaire syfilis met huiduitslag, en tot slot volgt tertiaire syfilis – een stadium dat bijna niet meer voorkomt.^{1,2} Neurosyfilis werd lange tijd vereenzelvigd met tertiaire syfilis, maar kan in elk stadium voorkomen (zie ook [figuur 2]).

Primaire syfilis

Primaire syfilis ontstaat gemiddeld drie weken na de infectie. Een eerste kenmerk is een solitaire, vaak stug aanvoelende papel bij de genitalia (meestal), de anus of in de mond, waarvan het centrum na enkele dagen kapotgaat en een meestal pijnloos ulcus achterblijft. Vanwege de stevigheid en de karakteristieke rand noemt men dit het ulcus durum [figuur 1]. Het ulcus is dus meestal solitair, maar er kunnen er ook meerdere zijn. Bij 80% van de patiënten treedt ook regionale lymfeklierzwellings op. De infectie verspreidt zich via de bloed- en lymfebanen en is dus in dit stadium al systemisch. Het ulcus geneest spontaan na drie tot zes weken.

Secundaire syfilis

Zonder behandeling ontwikkelen zich bij driekwart van de besmette personen drie tot zes weken na de primaire laesie huid- en slijmvliesafwijkingen. Meestal gaat het om maculopapuleus, niet-jeukend exantheem op de extremiteiten, handpalmen [figuur 3] en voetzolen, soms zijn ook op de romp huidafwijkingen zichtbaar [figuur 4]. Kenmerkend voor dit stadium zijn condylomata lata, parelgrijze hyperkeratotische laesies aan anus of genitalia, en *moth-eaten* alopecia van de hoofdhuid. Condylomata lata bevatten veel spirocheten en zijn erg besmettelijk. Ook zijn er systemische verschijnselen zoals koorts, malaise en spierpijn.^{2,4}



Figuur 1 Een harde sjanker (ulcus durum,) pijnloze zweer bij primaire syfilis.

Foto: Rob Hermanussen

ANDERE OORZAKEN VAN EEN GENITAAL ULCUS²

Genitale ulcera treden meestal op bij herpessimplexinfecties en primaire syfilis. Andere oorzaken zijn lymphogranuloma venereum (LGV) en chancroid [zachte sjanker]. Vaak zijn er meerdere verwekkers. Genitale ulcera kunnen ook door niet-infectieuze aandoeningen worden veroorzaakt.

Latente fase

Na het secundaire stadium treedt een latente fase in, waarin de patiënt geen klachten heeft en niet besmettelijk is, maar antistoffen nog steeds in het bloed aantoonbaar zijn. De spirocheet

DE KERN

- Syfilis is een zeldzame soa en komt vooral voor bij mannen die seks hebben met mannen.
- De symptomen van syfilis lopen uiteen van onverklaarde huidafwijkingen tot algemene klachten of neurologische verschijnselen.
- De diagnose 'syfilis' is een indicatie voor onderzoek naar hiv, hepatitis B, Chlamydia en gonorrhoe.
- Primaire, secundaire en vroeg latente syfilis kan in de eerste lijn behandeld en vervolgd worden, zo nodig met hulp van een soapoli.

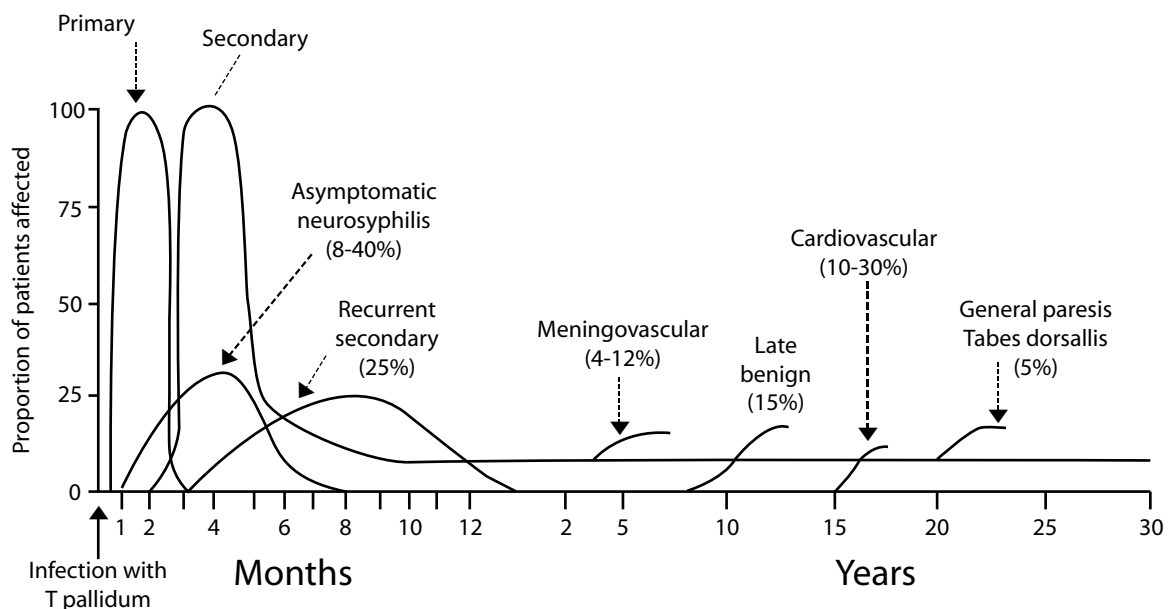
heeft zich teruggetrokken in met name milt en lymfeklieren. Deze fase kan een aantal maanden of tientallen jaren duren; ongeveer een derde van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk tertiaire syfilis.

Tertiaire syfilis (orgaanlues)

Omdat syfilis goed te behandelen is, komt tertiaire syfilis bijna niet meer voor. In dit stadium zorgt de spirocheet voor vasculaire veranderingen en orgaanschade aan bijvoorbeeld het centraal zenuwstelsel, het hart- en vaatstelsel en de huid. Er kan bijvoorbeeld een syfilitisch aneurysma aortae optreden. Neurosyfilis is waarschijnlijk het bekendste gevolg, met symptomen zoals hoofdpijn, uitval van hersenzenuwen, pareses, dementie en neuropsychiatrische symptomen.⁵ Neurosyfilis is overigens al in eerdere stadia aanwezig, maar blijft dan meestal asymptomatisch.

Figuur 2

De klinische stadia van syfilis³





Figuur 3 Exantheem op de handpalmen bij secundaire syfilis.

Foto: soapoli GGD Amsterdam

CASUS JAN MARSMAN [VERVOLG]

Jan vertelt dat hij wisselende contacten heeft. Een maand geleden heeft hij een paar keer seks gehad met een man die hij in Parijs heeft ontmoet. Voor zover hij weet had deze man geen klachten. Op grond van het pijnloze, solitaire ulcus en het gegeven dat Jan seks heeft met mannen overweegt u de diagnose 'primaire syfilis'. Ter bevestiging neemt u een swab van het ulcus voor moleculaire diagnostiek en laat u bloedonderzoek doen. Daarnaast laat u in de urine en in een swab van anus en keel de aanwezigheid van hiv, Chlamydia en gonorrhoe bepalen.

DIAGNOSTIEK

De NHG-Standaard Het soa-consult adviseert bij mensen met een aangetoonde soa en bij risicogroepen zoals MSM, prostitutés, prostituanten en mensen met veel wisselende seksuele contacten of die afkomstig zijn uit gebieden waar soa's endemisch zijn, te testen op de *big five*: hiv, hepatitis B, syfilis, *Chlamydia* en gonorrhoe. Bij MSM moeten ook keel en anus getest worden, bij vrouwen die anale seks hebben, ook de anus.^{6,7}

De diagnose 'primaire syfilis' kan in de soapoli worden bevestigd door donkerveldmicroscopie; in de huisartsenpraktijk gebruikt men de nucleïnezuuramplificatietest (NAAT). Het ulcus moet goed gereinigd zijn voordat men de swab afneemt. Naast dit moleculaire onderzoek van het ulcus wordt het bloed onderzocht op *Treponema*-antistoffen (TPHA/TPPA, EIA of FTA-ABS). Ditzelfde onderzoek wordt uitgevoerd bij een screening op secundaire en tertiaire syfilis, bij primaire syfilis zijn de uitslagen vaak nog negatief. *Treponema*-antistoffen blijven levenslang aantoonbaar in het bloed.

Een positieve uitslag van het serologisch onderzoek moet worden bevestigd met de VDRL- of de RPR-test, die niet-treponemale antistoffen meten.² Voor de interpretatie van deze tests is overleg met een microbioloog aan te bevelen, want dit vergt enige ervaring. Beide tests worden ook gebruikt om het effect van de behandeling te meten en om een nieuwe syfilis-infectie vast te stellen. Tijdens de zwangerschap zijn ze echter niet zinvol.

Liquoronderzoek is nodig als er neurologische klachten zijn of wanneer VDRL of RPR onvoldoende dalen. Liquoronderzoek



Figuur 4 Roseolen en annulaire huidafwijkingen op de romp bij secundaire syfilis

Foto: soapoli GGD Amsterdam

gebeurt standaard bij tertiaire syfilis en bij syfilis bij kinderen, bij verdenking op neurosyfilis en als controle van behandelde neurosyfilis.²

CASUS JAN MARSMAN [VERVOLG]

De uitslagen van het serologisch onderzoek [TPHA positief, VDRL 1 op 8] bevestigen de diagnose 'primaire syfilis'. U geeft Jan eenmalig in de linker- en rechterbil elk één ampul benzylpenicilline en u adviseert hem de man te waarschuwen met wie hij een maand geleden seks had, en ook eventuele andere partners in de afgelopen drie maanden.

BEHANDELING

Primaire en secundaire syfilis, en syfilis die korter dan een jaar geleden is opgelopen, kunnen door de huisarts worden behandeld. Als de duur langer dan een jaar is of onbekend is, en als de patiënt zwanger is of een co-infectie met hiv heeft, moet de huisarts de patiënt verwijzen naar een soapoli, dermatoloog of internist. Syfilis wordt behandeld met penicilline, er bestaat geen resistentie. Bij primaire, secundaire en vroeg-latente syfilis volstaat één gift benzathine-benzylpenicilline i.m., bij overgevoeligheid voor penicilline is doxycycline aangewezen.^{6,7} Enkele uren na de behandeling treedt regelmatig de Jarisch-Herxheimerreactie op met koorts, vaak verergering van de syfilissymptomen, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijnen

PARTNERWAARSCHUWING⁶

- Primaire syfilis: alle partners van de afgelopen drie maanden.
- Secundaire syfilis: alle partners van de afgelopen zes maanden.
- Latente en tertiaire syfilis: alle partners van het afgelopen jaar.

CASUS JAN MARSMAN (VERVOLG)

Na een half jaar komt Jan ter controle op uw spreekuur. Hij heeft geen klachten, maar wil graag een routine soa-onderzoek. U vraagt onderzoek aan naar hiv, syfilis, chlamydia en gonorrhoe in keel, urine en anus. Op het aanvraagformulier vermeldt u dat Jan in het verleden een syfilisinfectie heeft doorgemaakt. Aan de uitslagen ziet u dat de labmedewerker uw opmerking heeft gelezen. Er is géén bepaling van treponemale antistoffen gedaan, alleen een VDRL-test [uitslag 1 op 2]. Gezien de viervoudige daling is er geen nieuwe syfilisinfectie.

en soms hypotensie. De reactie verdwijnt binnen vierentwintig uur spontaan, maar patiënten kunnen symptomatische behandeling nodig hebben.⁸

Zes en twaalf maanden na de eerste behandeling worden de huid, het centraal zenuwstelsel en het bloed gecontroleerd. Bij deze controle moet de concentratie niet-treponemale antistoffen viervoudig gedaald zijn (bijvoorbeeld van 1 op 32 naar 1 op 8). Bij mensen die ook een hiv-infectie hebben, moeten deze controles plaatsvinden na drie, zes, negen, twaalf, zestien en vierentwintig maanden.^{2,7} Als de vereiste viervoudige daling van niet-treponemale antistoffen na twaalf maanden uitblijft, betekent dat therapiefalen en moet de patiënt verwezen worden voor aanvullend liquoronderzoek en verdere behandeling.

Syfilis en hiv

Syfilis en hiv komen beide veel voor bij MSM en vergemakkelijken elkaars overdracht. Omdat mensen na een behandeling voor syfilis hun seksuele gedrag meestal niet veranderen, blijft in deze groep de kans op hiv-besmetting groter. De diagnose 'syfilis' is dan ook een reden om in het bijzonder MSM en transseksuelen te wijzen op de mogelijkheid van pre-expositieprofylaxe (PrEP) om besmetting met hiv te voorkomen.^{9,10}

Vragen naar seksuele oriëntatie

Syfilis komt bij uitstek voor bij MSM en is moeilijk te diagnosticeren, de meeste patiënten worden gevonden bij screenings. Omdat soa's niet ongevaarlijk zijn, is het belangrijk dat huisartsen de seksuele oriëntatie van hun patiënten kennen: dat maakt doelgerichte screening mogelijk. Wij bepleiten dan ook dat de huisarts standaard en beargumenteerd naar de seksuele oriëntatie vraagt, bijvoorbeeld in het kennismakingsgesprek of wanneer seks of soa ter sprake komen. De seksuele oriëntatie kan dan, met toestemming van de betrokkene, bijvoorbeeld vermeld worden in de probleemlijst. ■

CASUS MIQUEL ALONZO

Miquel Alonzo, 27 jaar oud, consulteert u met een niet-jeukende uitslag over zijn romp [figuur 3]. Hij heeft geen andere klachten, geen koorts en geen keel- of spierpijn. U kent Miquel al langer, hij werkt bij een schoonmaakbedrijf, is van Colombiaanse afkomst en heeft wisselende contacten met vrouwen, meestal met condoom. Hij is gezond, maar heeft in 2014 een primaire syfilisinfectie doorgemaakt. Daarvoor is hij destijds bij de GGD behandeld met eenmalig 2,4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline. Miquel is gevaccineerd tegen hepatitis A en B. Als mogelijke oorzaken van het exantheem overweegt u een acute hiv- of syfilisinfectie. U bespreekt dit met Miquel en u geeft hem een formulier en materiaal mee voor een urinetest op Chlamydia en gonorrhoe en voor bloedonderzoek op hiv en syfilis. Een week later krijgt u de uitslag. De tests zijn negatief voor Chlamydia, gonorrhoe en hiv, maar positief voor TPHA en de VDRL is 1 op 64. Bij de laatste soa-onderzoeken, zes maanden geleden, was de TPHA-test eveneens positief; de VDRL was 1 op 4. U stelt de diagnose 'secundaire syfilisinfectie' en u geeft Miquel één gift van 2,4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline i.m. U adviseert hem zijn sekspartners van de afgelopen zes maanden te waarschuwen en u biedt hem hulp aan via het CSG. Ook adviseert u hem de VDRL te herhalen over zes en twaalf maanden.

LITERATUUR

1. Syfilis [internet]. Bilthoven: RIVM; 2017. <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/S/Syfilis>, geraadpleegd december 2017.
2. De Vries HJ, Van Doornum GJ, Bax CJ, Van Bergen JE, De Bes J, Van Dam A, et al. Multidisciplinaire richtlijn seksueel overdraagbare aandoeningen (2e lijn). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2013.
3. Sutton MY, Wasserheit JN. Syphilis. In: Sciarra JJ, Steege JF, Summit RL jr., Eschenbach DA, Depp R, Dooley SL, et al., editors. Gynecology and obstetrics [CD-rom]. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
4. Bosman M, Weijer F, Tromp JA. Een man met een huidafwijking op de romp en ledematen. Ned Tijdschr Geneeskd 2015;159:A8723.
5. Hogebrug J, Koopmans PP, Van Oostrom I, Schellekens A. De grote imitator neurosyfilis. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A6033.
6. Van Bergen JEAM, Dekker JH, Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, et al. NHG-Standaard Het soa-consult (Eerste herziening). Huisarts Wet 2013;56:450-63.
7. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA 2014;312:1905-17.
8. Hendriks KD, Van Etten RW, Van Wijngaarden P. Koorts en hypotensie na behandeling van syfilis, de Jarisch-Herxheimerreactie. Ned Tijdschr Geneeskd 2017;161:D649
9. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. Clin Infect Dis 2014;59:1020-6.
10. Hermanussen R. Pre-expositieprofylaxe tegen hiv (PrEP). Huisarts Wet 2017;60:264-7.

Dielissen P, Hermanussen R. Syfilis. Huisarts Wet 2018;61:DOI: 10.1007/s12445-018-0059-6.

Huisartsenpraktijk Bos en Lommer, Amsterdam: R. Hermanussen, huisarts, r.hermanussen@hpbl.nl. Radboudumc, afdeling Eerstelijns-geneeskunde, Nijmegen: dr. P.W. Dielissen, huisarts, lid NHG-expert-groep Seksuele Gezondheid.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.