

Infectieziekten in historisch perspectief: kliniek, diagnostiek en therapie van syfilis

Infectious diseases in historical perspective: clinical features, diagnostics and therapy of syphilis

Dr. R.W. Vreede¹, dr. M. van Westreenen², dr. L.J. Wammes³

SAMENVATTING

Tot aan het begin van de 20^e eeuw was syfilis, ook bekend onder de oorspronkelijke naam lues (venereum), een volksziekte die zich makkelijk verspreidde onder alle lagen van de bevolking. Sindsdien komt deze soa, die nog altijd in de taboesfeer verkeert, hoofdzakelijk voor bij mannen die seks hebben met mannen. De ziekte kent 3 stadia. Het eerste stadium wordt gekenmerkt door het *ulcus durum* op de plaats van besmetting. In het secundaire stadium kan de ziekte zich op allerlei manieren uiten, vandaar de naam 'the great imitator'. Het meest kenmerkend zijn het gegeneraliseerde exantheem, ook op handpalmen en voetzolen, en *condylomata lata*. Het derde stadium uit zich veelal als neurosyfilis of cardiovasculaire syfilis, maar ook andere organen kunnen aangetast worden door zogeheten gummata. Hoeksteen van de diagnostiek zijn nog altijd de treponemale en non-treponemale antistoftesten. Tot de eerste groep behoren de TPHA/TPPA en FTA-absorptietest, die geleidelijk aan verdrongen zijn door enzymimmunoassays en immunoblot, gebaseerd op recombinant antigenen. De non-treponemale VDRL-test wordt gebruikt als maat voor activiteit van de ziekte en reactie op therapie. De middelen van eerste keus voor behandeling zijn penicillinederivaten, waarbij opvalt dat - voor zover bekend - resistentie zich niet heeft ontwikkeld.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(4):139-45)

SUMMARY

Syphilis, also known under its original name lues (venereum), was a disease spreading among all classes of society until the beginning of the 20th century. Ever since, this sexually transmitted disease, which is still in a taboo atmosphere, occurs largely among men who have sex with men. The untreated illness follows a course of 3 stages. The first phase is characterized by the *ulcus durum* at the site of inoculation. In the second stage, syphilis can express itself in many different ways, hence the name 'the great imitator'. The most characteristic features however are generalized exanthema, occurring also on hand palms and foot soles, and the highly contagious *condylomata lata*. After a latent phase, which can take many years, tertiary syphilis may develop, mostly as neurosyphilis or cardiovascular syphilis, but other organs can also become involved by so called gummata. Treponemal and non-treponemal antibody assays are still the cornerstone of diagnosing syphilis. The former group comprises of TPPA and FTA absorption assay, which are gradually replaced by enzyme-immuno-assays and immunoblot assays, both based on recombinant antigens. The non-treponemal tests are VDRL and RPR assays, which are used for measuring activity of disease and response to therapy. Penicillin and its derivatives are still the antibiotics of first choice to which, as far as we know, resistance has not yet developed.

¹gepensioneerd arts-microbioloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft, ²arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam, ³aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. R.W. Vreede, afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mailadres: rolfvreede@hotmail.com

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, 'great imitator', syfilis (lues), therapie.

Keywords: diagnostics, great imitator, syphilis (lues), therapy.

ONTVANGEN 7 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTTEERD 3 DECEMBER 2018.

INLEIDING

Met de terugkeer van Columbus uit de Nieuwe Wereld kwam ook een nieuwe infectieziekte naar Europa.¹ In 1493 werden in Barcelona de eerste gevallen van ‘lues venereum’ beschreven. De ziekte verspreidde zich snel en kreeg de bijnaam ‘Spaanse ziekte’. De rest van Europa bleef niet gespaard en in 1497 bereikte lues ook de Lage Landen.¹

Het woord lues betekent in Latijn ‘besmettelijke ziekte’ of ‘pest’; het komt van het werkwoord luere, dat staat voor boeten of straf ondergaan. In 1530 introduceerde Hieronymus Fracastorius de benaming syphilis in zijn gedicht ‘Syphilis sive Morbus Gallicus’ (= Syphilis of de Franse ziekte), zoals eerder beschreven in de rubriek *Gepokt en gemazeld* in dit tijdschrift.^{2,3} De benaming ‘lues venereum’ was in eerste instantie een verzamelnaam voor alle venerische ziekten.⁴ Pas in 1838 toonde Philippe Ricord definitief aan dat lues en gonorrhoe aparte ziekten zijn.²

Tot aan het begin van de 20^e eeuw was syphilis een volksziekte die zich makkelijk verspreidde onder alle lagen van de bevolking.¹ De oorzaak van de verspreiding was waarschijnlijk het veelvuldig voorkomen van de besmettelijke condylomata lata op de huid (zie *Figuur 1*).

De klinische verschijningsvormen kennen een grote diversiteit. Hieraan ontleent syphilis haar bijnaam: ‘the great imitator’.⁵ Ondanks ontwikkelingen op moleculair gebied vormt serologisch onderzoek nog steeds de hoeksteen van de diagnostiek. De laatste jaren zijn nieuwe geautomatiseerde testen op de markt gekomen, waarvan de klinische plaats nog niet bij iedere medicus practicus bekend is. Ook de interpretatie van de aloude ‘venereal disease research laboratory’ (VDRL)-test voor controle op het effect van de antibioticabehandeling verdient extra aandacht.

KLINISCHE BEELDEN EN EPIDEMIOLOGIE

Treponema pallidum kent drie subspecies: naast *pallidum*, verwekker van syphilis, de *pertenue* en *endemicum*, die verantwoordelijk zijn voor respectievelijk yaws en bejel, de zogeheten non-venerische treponematosen die voorkomen in landen rondom de evenaar, met als belangrijkste kenmerk een chronische huidaandoening. De meest voorkomende vorm van transmissie is seksueel, via contact met een geïnfecteerde laesie. *T. pallidum* dringt vermoedelijk binnen via micro-laesies in de huid.⁶ Binnen enkele uren heeft de bacterie zich door het hele lichaam verspreid en dringt lichaamscellen binnen, onder andere endotheliale cellen en vliezen.^{7,8} De incubatietijd bedraagt gemiddeld 3 weken (3-90 dagen).⁴

Klinische manifestaties van syphilis zijn afhankelijk van het stadium van de ziekte (zie *Tabel 1* op pagina 141). Het eerste



FIGUUR 1. Condylomata lata in de bilstreek. Bron: prof. H.J.C. de Vries, dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC.

stadium (primaire syphilis) uit zich in een ulcus op de plaats van besmetting, zoals de genitaliën of rondom de mond of anus. Dit betreft een karakteristieke laesie met een scherp begrensde rand, die pijnloos is (ulcus durum of harde sjanker). Onbehandeld geneest het eerste stadium na 3-6 weken. Het tweede stadium (secundaire syphilis), dat 2-8 weken na de manifestatie van het eerste stadium volgt, heeft als meest voorkomende uitingvorm een huidbeeld dat varieert van vlekvormig exantheem tot een maculo-papulair, folliculair of zelfs pustuleus beeld. Opvallend is dat meer dan de helft van de patiënten zich geen laesies uit het eerste stadium kan herinneren of deze niet vermeldt.⁹ Kenmerkend zijn de condylomata lata, hypertrofische laesies gelijkend op wratten en gelokaliseerd op vochtige lichaamsplekken.¹⁰ In dit stadium van syphilis kunnen slijmvliezen en verschillende organen betrokken zijn. Oculaire syphilis is een ander voorbeeld en soms de primaire presentatie van syphilis, met name bij hiv-positieve patiënten.¹¹ Met deze variatie in klinische uitingen imiteert syphilis andere ziektebeelden, vandaar ook de bijnaam ‘the great imitator’.⁵ De genitale laesies kunnen onder andere herpes genitalis, lymfogranuloma venereum, trauma, scabiës, ziekte van Behçet en tuberculose imiteren. De huiduitslag in het tweede stadium wordt vaak verward met geneesmiddelexantheem, pytiriasis rosea, rodehond,

TABEL 1. Klinische beelden van primaire, secundaire en tertiaire syfilis (lues stadium 1, 2 en 3).^{10,16}

Klinisch beeld	Kenmerken
Stadium 1	
Ulcus durum (harde sjanker)	pijnloze zweer met geïndureerde rand op plaats van besmetting
Multipele ulcera	
Regionale lymfadenopathie	pijnloze vergrote lymfeklieren, rubberachtig; in de lies, meestal bilateraal
Stadium 2	
Algemene malaise	vaak met koorts, keelpijn en myalgie
Erytheem (inclusief handpalmen en voetzolen), mond en/of genitaliën	meestal gegeneraliseerd, bilateraal en symmetrisch; variërend van maculair tot maculopapillair, folliculair of pustulair zonder jeuk of bullae
Alopecia (verspreide haaruitval)	
Gegeneraliseerde lymfadenopathie	
Condylomata lata	hypertrofische huidlaesies (gelijkend op wratten) op vochtige lichaamsplekken; zeer besmettelijk
Pijnloze, vlakke ulcera	slijmvliezen; zeer besmettelijk
Meningitis - lymfocytair	meestal binnen 6 maanden na besmetting
Stadium 3	
Neurologisch	
Meningitis - lymfocytair - meningo-vasculair	meestal binnen 6 maanden na besmetting - beeld van CVA - 10% van alle gevallen van neurosyfilis
Encefalitis	
Dementia paralytica	gegeneraliseerde parese cognitieve stoornissen geleidelijk progressief tot psychose
Tabes dorsalis	aantasting van dorsale wortels en lange banen van het ruggenmerg pupilaafwijkingen; klassiek symptoom: Argyll Robertson pupil (kleine, onregelmatige pupil die niet reageert op licht)
Cardiovasculair	
Aortitis luetica	voorkeurslokalisatie aorta ascendens; soms aneurysma
Aortaklep-insufficiëntie	
Vernauwing ostia coronairvaten	
Late benigne syfilis	
Gummata	zachte granulomen zonder verkazing, in huid, botten, soms inwendige organen, hersenen of hart; wel destructief, maar zelden dodelijke afloop

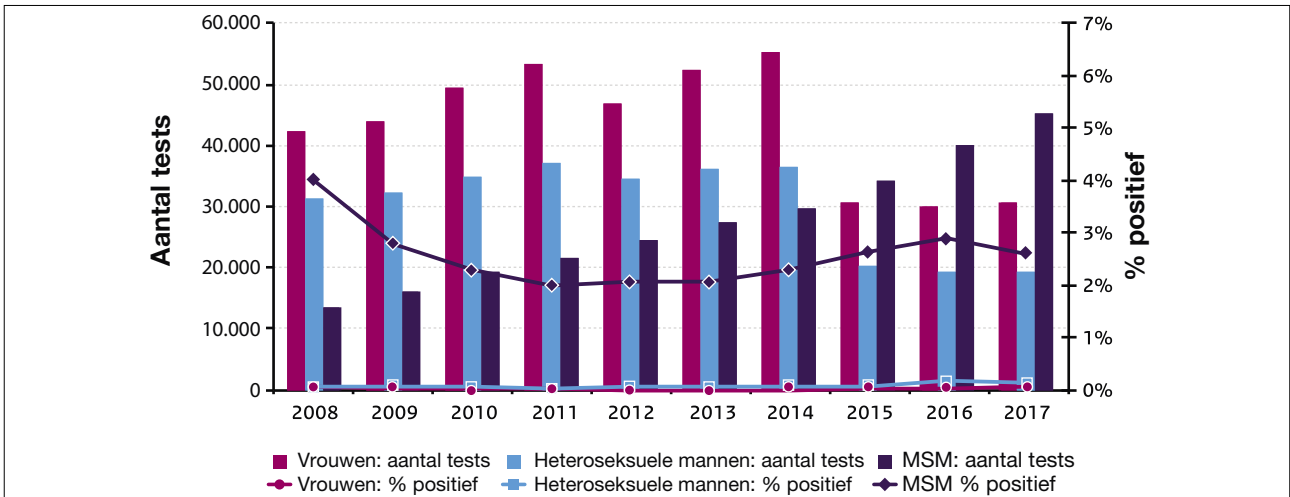
ziekte van Pfeiffer of een schimmelinfectie zoals ringworm. Condylomata lata worden onder meer aangezien voor wratten, hemorroïden of pemfigus. De klinische beelden van dit stadium verdwijnen eveneens zonder behandeling. Bij ongeveer een kwart van de onbehandelde patiënten treedt een relaps van mucocutane laesies van het tweede stadium op.¹⁰ De bacterie kan zich daarna maanden tot jaren schuilhouden in het lichaam: de latente fase.

Circa één derde van de onbehandelde patiënten bereikt het derde stadium. In dit stadium komen vaatafwijkingen, zoals aortitis en aortaklepinsufficiëntie, en/of aantasting van het centraal zenuwstelsel (neurosyfilis) voor. Klinische beelden van neurosyfilis zijn onder andere encefalitis, het karakteristieke tabes dorsalis, en dementia paralytica, dat bij verdere progressie elk psychiatrisch beeld kan imiteren.¹² Dit laatste is de reden dat patiënten bij opname in een psychiatrische kliniek gescreend worden op syfilis. Verspreiding van de spirocheten naar het centraal zenuwstelsel kan al enkele uren na de infectie plaatsvinden. Hierdoor kan neurosyfilis zich ook vroeg in het beloop (binnen een jaar) uiten, voornamelijk als meningitis, en behoort daardoor minder strikt tot de 3 ziektestadia.¹³ Verder worden in het derde stadium gummata (zachte granulomen zonder verkazing) gezien, met name in de huid en botten.⁴

Bij patiënten met een onderliggende hiv-infectie geeft syfilis een atypische presentatie en/of snelle progressie. Ook de patronen van de serologische testen kunnen anders zijn bij hiv-patiënten.

Bij latente syfilis, lues latens, zijn de serologische testen nog positief, maar is de ziekte niet actief. Men onderscheidt de vroeg-latente (eerste jaar na infectie) en de laat-latente fase (na een jaar), waarbij de kans op reactivatie steeds kleiner wordt; bij ongeveer 75% van de patiënten treedt binnen een jaar reactivatie op.⁴ Dit onderscheid is ook van belang bij de behandeling (zie paragraaf Therapie).

Congenitale syfilis is een belangrijke oorzaak van ernstige geboortefwijkingen, spontane abortus en (pre)natale sterfte.¹⁴ Overdracht kan tijdens elk stadium van de ziekte plaatsvinden, maar transmissie is het meest succesvol tijdens de fase van spirochetemie in vroege stadia van syfilis (40-100%).¹⁵ De meeste gevallen van congenitale syfilis doen zich voor in gebieden met weinig tot geen prenatale zorg. De afwijkingen zijn veelal niet aanwezig bij de geboorte. Serologisch onderzoek direct na de geboorte is dan ook van groot belang bij een moeder met (latente) syfilis en haar kind (zie paragraaf Diagnostiek). Klinische symptomen zijn zeer verschillend; huidafwijkingen komen regelmatig voor. Een bekende late manifestatie is de trias van Hutchinson, bestaande uit interstitiële keratitis, wigvormige snijtanden



FIGUUR 3. Aantal testen en percentage positieve testen voor infectieuze syfilis bij de Centra Seksuele Gezondheid over de periode 2007-2016.¹⁹



FIGUUR 2. Portret van Gerard de Laraisse met zadelneus door congenitale syfilis, geschilderd door Rembrandt van Rijn.

en doofheid.¹⁶ Karakteristieke, blijvende afwijkingen aan het hoofd komen voor, bijvoorbeeld een zadelneus zoals bekend is van Gerard de Laraisse, een beroemde schilder uit de Gouden Eeuw (zie *Figuur 2*).

Jaarlijks worden wereldwijd circa 10 tot 12 miljoen mensen gediagnosticeerd met syfilis.¹⁷ In Nederland gaat het om circa 500 nieuwe diagnoses per jaar.¹⁷ Syfilis is een soa die in Nederland vooral voorkomt bij mannen die seks hebben

met mannen (MSM) (95% van alle nieuwe diagnoses). Met de komst van hiv nam de incidentie geleidelijk af tot 2% van de MSM in Nederland, waarschijnlijk door het intensievere gebruik van condooms. Sinds hiv-infectie een behandelbare ziekte is geworden en condoomgebruik afneemt, stijgt het percentage positieve syfilistesten onder MSM echter elk jaar (2,9% in 2016; zie *Figuur 3*).¹⁸

DIAGNOSTIEK

T. pallidum is een spirocheet met een lengte tussen 5-15 micron en een breedte van maximaal 0,5 micron. Bewegende spirocheten kunnen waargenomen worden met een donkerveldmicroscop (in de meeste routinelaboratoria niet meer mogelijk). Kweken op een kunstmatige voedingsbodem is niet mogelijk.

Het is mogelijk om het DNA van de bacterie aan te tonen met moleculaire technieken, zoals PCR, maar dit wordt vanwege de lage incidentie ten opzichte van de aanzienlijke kosten nog niet als diagnosticum op urine of genitaaluitstrijken gebruikt in routinelaboratoria. PCR is tevens mogelijk op andere lichaamsvloeistoffen of bipten in een aantal laboratoria in Nederland.

De hoeksteen van de diagnostiek is nog steeds serologisch onderzoek, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen specifieke treponemale antistof testen en non-treponemale antistof testen. Tot deze laatste groep behoren de ‘rapid plasma reagin’ (RPR)- en de VDRL-test. Deze assays zijn beide gebaseerd op het detecteren van antistofachtige lipiden. Deze lipiden zijn aanwezig bij patiënten met actieve syfilis, maar soms ook bij personen met andere aandoeningen. Fout-positieve reacties kunnen voorkomen bij zwangerschap, bepaalde maligniteiten, auto-immuunziekten en sommige andere infecties. Het voordeel van deze testen is dat zij een



FIGUUR 4. Behandeling van syfilispatiënten met zweettonnen en kwik. Luetisch exanthem bij de man rechts.¹

maat vormen voor de activiteit van de ziekte en na herstel van het eerste of tweede stadium en na adequate behandeling van syfilis negatief worden. Na behandeling van een patiënt is het raadzaam om de VDRL-test een jaar lang elke 3 maanden te herhalen. De titer daalt tot lage waarden (1:1 of 1:2) of tot nul; soms blijft de titer gelijk. Als de titer na behandeling stijgt, wijst dit op falen van de therapie of therapieontrouw, dan wel een nieuwe infectie. Vanwege de lage specificiteit en sensitiviteit (circa 70%) in het eerste stadium zijn de VDRL- en RPR-test minder geschikt voor screening, hoewel ze in de Verenigde Staten wel voor dit doel worden gebruikt.

De van oudsher bekende treponemale antistoftesten zijn de *T. pallidum* hemagglutinatie-assay (TPHA) met de fluorescentie treponemale-antistofabsorptie (FTA-ABS)-test als bevestigingstest. De TPHA maakt gebruik van schapenerythrocyten die zijn gesensibiliseerd met *T. pallidum*-antigenen, en wordt uitgedrukt in titers van totaal antistoffen (IgM plus IgG). De FTA-ABS-assay heeft een lysaat van *T. pallidum* als antigeen en

is een immunofluorescentietest. Beide testen worden handmatig uitgevoerd en kennen ook fout-positieve reacties.

De laatste jaren zijn enzymimmunoassays (EIA) op de markt gekomen, die geautomatiseerd uitgevoerd worden. Verder is de TPHA uitgebreid met de *T. pallidum* 'particle' agglutinatietest (TPPA) waarbij geen erythrocyten meer benodigd zijn. Ook nieuw is toepassing van immunoblot als bevestigingstest. Inmiddels zijn line-immunoassays ontwikkeld die gebruik maken van synthetische peptiden.

De sensitiviteit en specificiteit verschillen tussen testen van verschillende fabrikanten, maar ook per stadium van de ziekte. In de meeste microbiologische routinelaboratoria wordt tegenwoordig een geautomatiseerde EIA, die is gericht op de totale hoeveelheid antistoffen tegen *T. pallidum*, gebruikt als eerste test bij diagnostiek en screening op (latente) syfilis. De uitslag is kwalitatief; bij een positieve uitslag volgt een FTA-ABS-assay of een immunoblot. Belangrijk is om de screenings- en bevestigingstest op verschillende antigenen te baseren, zodat er minder kans is op fout-positieve bevestiging bij bijvoorbeeld kruisreactie. Aansluitend wordt een VDRL- of RPR-test uitgevoerd. Bij een positieve bevestigingstest en positieve VDRL-test is sprake van actieve syfilis, en bij een negatieve VDRL verkeert de patiënt in de latente fase of is in het verleden goed behandeld. Bij twijfel, bijvoorbeeld bij een positieve EIA- en een dubieuze immunoblotuitslag, kan aanvullend een TPHA of TPPA worden verricht. Deze testen hebben een goede specificiteit en zijn daarmee nog zeer waardevol. De positieve EIA-uitslag kan soms verklaard worden door kruisreactie met een subspecies dat een non-venerische treponematose heeft veroorzaakt bij een patiënt uit een endemisch gebied.

De diagnose neurosyfilis kan worden vermoed aan de hand van een positieve TPHA of TPPA in de liquor (de geautomatiseerde EIA's zijn niet gevalideerd voor liquor). Dit kan echter ook een effect zijn van diffusie vanuit het serum. Om de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière te bepalen wordt IgG en albumine-index bepaald. De aanwezigheid van meer dan $10/\text{mm}^3$ mononucleaire cellen in de liquor en een positieve VDRL-test bevestigen de diagnose. Over indicaties voor een lumbaalpunctie (LP) heersen verschillende meningen. In ieder geval moet serologisch onderzoek van het serum positief zijn, voordat ook de liquor getest wordt. Bij neurologische symptomen wordt een LP verricht. Een titerstijging of het uitblijven van een viervoudige titerdaling na behandeling, indien dat wel verwacht wordt op grond van een hoge uitgangstiter, zijn eveneens een indicatie voor LP. Bij vaststellen van andere vormen van tertiaire lues, late syfilis of syfilis van onbekende duur bij hiv-positieve patiënten kan een LP overwogen worden.¹³

Bij moeders bij wie serologisch onderzoek tijdens de zwangerschap positief was, wordt serum van de pasgeborene of navelstrengbloed getest om congenitale syfilis uit te sluiten. De diagnostiek berust op het aantonen van IgM, aangezien IgG ook van maternale oorsprong kan zijn. Een IgM-blot kan door het RIVM of het Erasmus MC worden uitgevoerd. De TPHA/TPPA wordt ook vervolgd en moet binnen een jaar ondetecteerbaar worden.

THERAPIE

Voor het penicillinetijdperk werd lange tijd kwik gebruikt om de ziekte af te zweren (zie *Figuur 4*). In het begin van de 20^e eeuw werd arsenicum (arsfenamine) gebruikt, soms in combinatie met bismuth. Arseentherapie was duur, onhandig in gebruik en had toxische neveneffecten.²⁰

In de loop van de 20^e eeuw werd neurosyfilis behandeld met malariaparasieten en andere koortsinducerende micro-organismen. Voor 1945 werd 5-10% van de opnames in psychiatrische instellingen geduid als neurosyfilis. Alexander Rosenblum was de eerste die koortstherapie onderzocht bij psychotische patiënten, met behulp van malaria, buiktyfus en febris recurrens.²² De Oostenrijkse psychiater en latere Nobelprijswinnaar Julius Wagner-Jauregg begon met streptokokken die erysipelas veroorzaakten en heeft ook tuberculine gebruikt, voordat hij ging experimenteren met tertiaire malaria.²¹ In 1917 nam hij bloed af van een soldaat met malaria en injecteerde dit bloed bij patiënten met gegeneraliseerde parese. Na ongeveer een week koorts kregen de patiënten kininesulfaat en neosalvarsan, de op dat moment gangbare therapie voor respectievelijk malaria en syfilis.²³ Wagner-Jauregg rapporteerde in 1921 dat hij ruim 200 patiënten had behandeld, waarvan ongeveer 25% weer aan het werk kon.²¹ Zijn theorie was dat koortsende ziekte, eerder ook bekend als pyrotherapie tijdens de Griekse oudheid, een gunstig effect had op psychose en andere neurologische aandoeningen.²⁰

Sinds de ontdekking in 1929 en daadwerkelijke toepassing in 1943 van penicilline is dit de voorkeursbehandeling voor alle stadia van syfilis. Aangezien hier geen grote gerandomiseerde studies naar zijn gedaan, is deze behandeling gebaseerd op de ruime klinische ervaring. Omdat *T. pallidum* niet te kweken is, kan het effect van therapie in vivo alleen met behulp van serologische markers worden gemeten. Het derivaat benzathinebenzylpenicilline is tot 4 weken aantoonbaar in het bloed, waardoor het geschikt is voor de bestrijding van langzaam delende bacteriën zoals *T. pallidum*. Bij de vroege stadia van syfilis (binnen een jaar na infectie, behalve bij betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel) volstaat 1 intramusculaire injectie met benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen eenheden (1,2 miljoen in elke bil).

Toediening van meer injecties had bij hiv-positieve en -negatieve patiënten met vroege latente syfilis geen toegevoegde waarde ten aanzien van de genezing.²⁴ Vanwege de afnemende delingsfrequentie van de bacterie tijdens de latere stadia, wordt dan 1 injectie per week gedurende 3 weken geadviseerd, tenzij de ogen, het cardiovasculair systeem of het centraal zenuwstelsel betrokken zijn.^{25,26}

De respons op de therapie wordt gemeten met de VDRL- of RPR-test. De vervolgonderzoeken dienen bij voorkeur plaats te vinden in hetzelfde laboratorium, vanwege de testvariatie tussen laboratoria.

Resistentie van *T. pallidum* tegen penicilline is tot nu toe niet aangetoond en dit behandelbeleid wordt als voldoende klinisch effectief beschouwd. Alternatieve behandelingen bij patiënten met een penicillineallergie zijn ceftriaxon, doxycycline/tetracycline of azitromycine. In de Verenigde Staten is voor azitromycine echter wel resistentie beschreven.^{25,26}

Bij neurosyfilis, cardiovasculaire of oculaire syfilis is intraveneuze behandeling noodzakelijk. Aangezien benzathinebenzylpenicilline niet voldoende doordringt in de liquor, is de voorkeurstherapie benzylpenicilline gedurende 10-14 dagen. Bij (niet-IgE-gemedieerde) allergie kan worden gekozen voor ceftriaxon 1 dd 2 g gedurende 14 dagen.

Sinds 1947 zijn verschillende trials en cohortstudies naar de behandeling van syfilis uitgevoerd.²⁷ De hier genoemde behandeladviezen komen overeen met de bevindingen in deze studies.

Na aanvang van de therapie kan binnen 1-6 uur de Jarisch-Herxheimerreactie optreden. Dit is een immunologisch gemedieerde reactie op het vrijkomen van bacteriemoleculen, en uit zich met koorts, (verergering van het) exantheem en hypotensie. Deze reactie treedt op bij ongeveer 10% van de patiënten in het secundaire stadium tot 75% van de patiënten met neurosyfilis. Conditie waarbij de reactie vaker optreedt zijn bijvoorbeeld behandeling tijdens de zwangerschap, hiv-seropositiviteit en een hoge titer in de VDRL- of RPR-test.²⁸ Antipyretica bestrijden de reactie veelal afdoende.²⁶

TOT SLOT

Patiënten bouwen geen levenslange immuniteit op. Na adequate behandeling kan iemand opnieuw besmet raken met *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Bij serologisch onderzoek is de VDRL-test dan opnieuw positief.

REFERENTIES

- Schreiber W, et al. Infectio. Ansteckende Krankheiten in der Geschichte der Medizin. Basel: Roche; 1986.
- Oriel JD. The scars of Venus; a history of venereology. London: Springer-Ver-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Syfilis of lues wordt veroorzaakt door *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* en kent 3 ziektestadia. Aangezien het eerste stadium met *ulcus durum* vaak onopgemerkt verdwijnt of ontkend wordt, melden patiënten zich meestal pas in het tweede stadium.**
- 2 Syfilis kan allerlei ziektebeelden imiteren, vandaar de bijnaam ‘the great imitator’.**
- 3 In het derde stadium is veelal sprake van neurosyfilis of cardiovasculaire syfilis, of van zogeheten gummata (zachte granulomen zonder verkazing) gelokaliseerd in de huid, botten of inwendige organen.**
- 4 Serologisch onderzoek is het belangrijkste diagnosticum. De treponemale antistof testen worden gebruikt om de ziekte op te sporen. De TPHA en FTA-absorptietest zijn geleidelijk aan verdrongen door enzymimmunoassays en line-immunoassays gebaseerd op recombinant antigenen.**
- 5 De non-treponemale VDRL-test wordt gebruikt als maat voor de ziekteactiviteit en de respons op therapie. Een stijging van de VDRL-titer wijst op onvoldoende respons dan wel re-infectie. Driemaandelijks controle in het eerste jaar na behandeling wordt geadviseerd.**
- 6 Voor zover bekend is er geen resistentie tegen de voorkeursbehandeling met penicillinderivaten.**
- 7 Voor neurosyfilis en cardiovasculaire syfilis is intraveneuze behandeling geïndiceerd.**

lag; 1994.

3. Bleijenberg MP. The great imitator is making a come-back. *Tijdschr Infect* 2018;13:98-9.
4. Mandell, et al. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
5. Hutchinson J. An address on syphilis as an imitator. *Br Med J* 1879;1(953):499-501.
6. Fitzgerald TJ. Pathogenesis and immunology of *Treponema pallidum*. *Annu Rev Microbiol* 1981;35:29-54.
7. Thomas DD, et al. *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cell monolayers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3608-12.
8. Riviere GR, et al. In vitro model of *Treponema pallidum* invasiveness. *Infect Immun* 1989;57:2267-71.
9. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980;7:161-4.
10. Betts RF, et al. A practical approach to infectious diseases. 5th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003.
11. Woolston SL, et al. Ocular syphilis: a clinical review. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18:36.
12. Merritt HH, et al. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press; 1946.
13. Van Zoest RA, et al. Neurosyphilis. *Tijdschr Infect* 2013;8:178-84.
14. Fiumara NJ, et al. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1952;247:48-52.
15. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18:183-9.
16. Singh AE, et al. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187-209.
17. Nguyen TV, et al. Enkele mijlpalen uit de geschiedenis van syfilis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6024.
18. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI Richtlijn Syfilis. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2016.
19. Visser M, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2017. RIVM report number 2018-0012. Te raadplegen op: www.rivm.nl/publicaties/sexually-transmitted-infections-in-netherlands-in-2017
20. Sartin JS, et al. From mercury to malaria to penicillin: the history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic--1916-1955. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:255-61.
21. Tsay CJ. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *Yale J Biol Med* 2013;86:245-54.
22. Zakon SJ, et al. Alexander Samoilovich Rosenblum; his contribution to fever therapy. *Arch Derm Syphilol* 1943;48:52-9.
23. Wagner-Jauregg J, et al. The history of the malaria treatment of general paresis. *Am J Psychiatry* 1946;102:577-82.
24. Rolfs RT, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
25. Workowski KA, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:1-137.
26. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (Herziening 2018). Utrecht: NVDV; 2018.
27. Clement ME, et al. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014;312:1905-17.
28. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96:46-52.