



Syfilis Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: Bacterie *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*

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

Transmissieroute: Seksuele overdracht: genitaal, anaal of oraal, waarbij direct contact met actieve (vochtige) laesies en congenitaal

Infectieuze periode: Afhankelijk van de aanwezigheid van oppervlakkige laesies: zeer infectieus tot deze zijn genezen. 1-2 jaar vanaf de besmetting vanuit bloed.

Maatregelen: Contactonderzoek, partnernotificatie, eventueel behandeling van de seksuele contacten

Symptomen: Primaire syfilis, laesie: solitair, pijnloos, schoon ulcus met of zonder een necrotisch beslag. Na 3-6 weken secundaire syfilis: huid- en/of slijmvliesafwijkingen. Latente syfilis is symptoomloos. Tertiaire syfilis: kan vrijwel elk orgaan betreffen. In elk stadium kan neurosyfilis of oculaire syfilis optreden

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie [Totstandkoming LCI-richtlijnen](#).

Versiebeheer

Vastgesteld LOI-SG: 25 juni 2024.

Wijzigingen:

- 29 juli 2024: Herziene richtlijn gepubliceerd (op 25 juni 2024 vastgesteld door het LOI-SG). Nieuw en anders ten opzichte van de oude richtlijn: De richtlijn is aangepast naar aanleiding van de in 2024 herziene [Multidisciplinaire richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen \(MDR-Soa\)](#). Diagnostische testen zijn geüpdatet. De epidemiologie en historie zijn aangepast. Er is een paragraaf toegevoegd over doxy-PEP. Voor specifieke adviezen over behandeling van neuro- en oculaire syfilis en syfilis bij kinderen wordt nu verwezen naar de MDR-Soa.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De verwekker van syfilis is *Treponema pallidum subspecies pallidum*, een spiraalvormige bacterie behorend tot de familie van *Spirchaetaceae* (spiraalvormigen) (CDC 2021). Bij de mens zijn er vier pathogene en zes niet-pathogene *Treponema*-soorten 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 soorten *Treponema*. Deze soorten worden door huid-huidcontact overgedragen en veroorzaken huidinfecties op kinderleeftijd. Er bestaat een sterke immunologische kruisreactie tussen de verschillende soorten *Treponema*, wat de juiste interpretatie van serologische diagnostiek bemoeilijkt.

T. pallidum ssp. pallidum is een strikt anaeroob groeiend, obligaat humaan pathogeen. De diameter varieert van 0,10 tot 0,18 μm ; de lengte varieert van 6 tot 20 μm . *T. pallidum ssp. pallidum* is 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 zes 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 kan *Treponema* 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 bindt *Treponema* zich aan gastheercellen, waarbij de bacterie zich ook kan delen. Enkele uren na inoculatie kan *Treponema* 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. *Treponemal*e antistoffen zijn in deze fase aantoonbaar (CDC 2021). Spontane eradicatie van *Treponema* 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*-bacteriën invaderen nu het centraal zenuwstelsel (neurosyfilis), de huid, cardiovasculaire structuren en andere organen, waardoor ontstekingsreacties en een vertraagde hypersensitiviteitsreactie ontstaan.

In het syfilitische aneurysma van de aorta wordt *Treponema* in de aortawand gezien met ontstekingsinfiltraten rond de vasa vasorum (obliteratieve endarteritis), later gummata en verlittekening. Vasculaire veranderingen en lokale ontstekingsreacties liggen ook ten grondslag aan syfilitische meningitis en parenchymateuze neurosyfilis. Bij zwangeren kan syfilis een congenitale infectie van de vrucht tot gevolg hebben.

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

Vanwege de verschillende stadia en het spectrum van verschillende afwijkingen in meerdere orgaansystemen wordt syfilis ook wel 'the great imitator' genoemd. Een doorgemaakte infectie met *T. pallidum* beschermt niet (of slechts tijdelijk en gedeeltelijk) tegen herinfecties. 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 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 lymfklierzwelling. 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 moeten onderscheiden worden van de condylomata acuminata (genitale wratten) ten gevolge van HPV-infecties. De condylomata lata bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate infectieus. Ook de slijmvliesen kunnen laesies vertonen. Opvallend is ook de zogenaamde *moth-eaten* alopecia van de hoofdhuid. Alle laesies bevatten spirocheten en zijn in theorie infectieus. Echter bij intacte huid vindt in het dagelijks verkeer geen transmissie plaats.

Vaak is er sprake van koorts, malaise, spierpijn en kan botpijn ten gevolge van periostitis en artritis optreden. Ook kunnen in het kader van secundaire syfilis neurologische verschijnselen optreden zoals hersenzenuwuitval ten gevolge van syfilitische meningitis. Hierbij kan plotselinge slechthorendheid door retinitis, slechthorendheid of eenzijdige aangezichtsverlamming optreden. Verder kan secundaire syfilis gepaard gaan met hepatitis en glomerulonefritis (door immuuncomplexdepositie). Nog zeldzamer is syfilis maligna, gekenmerkt door multipele gedissemineerde ulceratieve afwijkingen (Holmes 2008, Singh 1999).

Latente syfilis

Na de infectieuze periode met syfilis I en II volgt een periode van latentie zonder klinische verschijnselen (CDC 2021).

- 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

Twee tot vier jaar na besmetting kan 'vroege' tertiaire orgaansyfilis ontstaan met als kenmerk tuberculoïde nodeuze of ulcererende afwijkingen in huid, slijmvliesen, 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 2021). 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 redenen om neurosyfilis (met liquorafwijkingen) vroeg te diagnosticeren en te behandelen.

Overzicht van de manifestaties van neurosyfilis:

1. asymptomatische neurosyfilis (liquorafwijkingen zonder klinische verschijnselen);
2. acute luetische meningitis, soms met uitval van hersenzenuwen;
3. meningovasculaire syfilis (vasculitis bij de meningitis met als gevolg herseninfarcten);
4. parenchymateuze syfilis na 5 tot 25 jaar;
5. tabes dorsalis (ruggenmerg); dementia paralytica (hersenenparenchym); cerebrale gummata (grote granulomateuze infectiehaarden die zich kunnen gedragen als een ruimte-innemend proces).

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 (nervus II) 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).

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).

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 persisteren, maar re-infectie is dan wel mogelijk (Egglestone 2000).

Reservoir

T. pallidum ssp. pallidum is een obligaat humaan pathogeen. Er is geen tussengastheer (Holmes 2008). De patiënt is dus het enige reservoir.

Transmissieroute

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 beschreven. De donor moet dan wel in de infectieuze fase verkeren. Met de huidige routinematige screening van donoren is die route van transmissie bijna geheel uitgesloten.

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).

Infectieuze periode

De infectieuze periode voor seksuele (horizontale) transmissie is afhankelijk van de aanwezigheid van 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 (verticale) transmissie plaatsvinden van moeder op kind.

Overdraagbaarheid

De primaire oppervlakkige laesies en later de condylomata lata zijn zeer besmettelijk. De transmissiekans na een seksueel contact met iemand met een primaire laesie wordt geschat op 30%. Er is geen verschil tussen mannen en vrouwen (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

Directe testen

In de klassieke presentatie is het ulcus durum weinig pijnlijk en komt bij externe druk wondexsudaat (prikkelserum) vrij dat geschikt is voor donkerveldmicroscopie en NAAT. Donkerveldmicroscopie maakt gebruik van horizontaal invallend licht dat reflecteert op de ragdunne spirocheten, die vervolgens tegen een donkere achtergrond zichtbaar zijn. Bij conventionele lichtmicroscopie zijn de spirocheten door de overmaat aan licht niet zichtbaar. Wanneer spirocheten worden gezien, is hiermee op eenvoudige en snelle wijze de diagnose syfilis vastgesteld. Een juiste interpretatie van donkerveldmicroscopie vereist echter de nodige ervaring. Daarnaast kan met een zeer sensitieve en specifieke 'in-house' ontwikkelde NAAT *T. pallidum*-DNA in ulcusuitstrijken worden aangetoond waarmee de diagnose primaire syfilis gesteld is (Heymans 2010, Flipse 2023).

Serologische testen

Non-treponemale testen

Non-treponemale testen zijn VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en RPR (rapid plasma reagin). Beide testen zijn valide, maar de kwantitatieve resultaten kunnen niet vergeleken worden omdat de RPR-titers vaak hoger zijn dan de VDRL-titers. In Nederland wordt echter in de meeste laboratoria de RPR-test gedaan en daarom wordt in deze richtlijn ook de RPR-test aanbevolen. Met de niet-treponemale testen worden antistoffen aangetoond die gericht zijn tegen lipoïde materiaal dat vrijkomt bij endotheelcelbeschadiging door infectie en tegen lipiden uit de bacteriewand van *T. pallidum* zelf. Om onderscheid te maken tussen een actieve en doorgemaakte infectie gebruikt men een van beide testen. De uitslag hiervan is een maat voor de activiteit van infectie. Een positieve uitslag duidt in het algemeen op een actieve of recentelijk behandelde syfilis. Na adequate behandeling verdwijnen antistoffen die in de RPR-test reageren meestal en zal de test uiteindelijk vaak negatief worden. De RPR-test wordt daarom ook gebruikt om het effect van behandeling te vervolgen. Bij sommige patiënten treedt echter een zogenaamde 'serofast'-reactie op, waarbij nontreponemale antilichamen voor een langere tijd of zelfs levenslang persisteren.

Treponemale testen

Voorbeelden van treponemale testen zijn TPHA/TPPA (*T. pallidum* haemagglutination assay/ *T. pallidum* particle agglutination), EIA (enzyme immuno assay) en CLIA (chemiluminescence immuno assay). Ook de westernblot is een treponemale test die vaak als confirmatietest worden gebruikt. In eerste instantie wordt een treponemale test gebruikt als screeningstest om specifieke treponema-antilichamen op te sporen.

Bij een beginnende syfilis zijn treponemale en non-treponemale testen vaak nog negatief. Deze syfilisseronegatieve periode duurt langer bij reeds gestarte antibiotische behandeling en kan zelfs blijvend negatief uitvallen (syfilis decapité). Het serologisch onderzoek met negatief resultaat moet daarom bij verdenking van primaire syfilis na 3, 6 en 12 weken worden herhaald. Treponemale antistoffen blijven meestal levenslang aantoonbaar, ook na adequate behandeling. Een positieve testuitslag duidt dus op een actieve of doorgemaakte syfilis.

Een probleem bij de serologie is de kruisreactie met antistoffen die zijn opgewekt tegen andere *Treponema pallidum* spp. en die bijvoorbeeld framboesia tropica (yaws) (*T. pallidum* ssp. *pertenue*), pinta (*T. carateum*) of non-venerische endemische syfilis (*T. pallidum* ssp. *endemicum*) veroorzaken. In de praktijk speelt dit met name een rol bij zwangeren uit een treponematoso-endemisch gebied (onder meer Zuid- en Midden-Amerika, Afrika en Zuidoost-Azië) die bij de routinetesten in het eerste trimester geconfronteerd worden met een foutpositieve syfilisserologie-uitslag. Zekerheidsbehandeling is geboden omdat veelal op geen enkele wijze onderscheid met venerische syfilis mogelijk is. Patiënten met positieve treponemale testen moeten als een syfilispatiënt behandeld worden, ook al zijn ze uit een gebied afkomstig met (endemisch) non-venerische treponematosen. Met de boodschap dat er sprake is van een soa moet men echter uitermate terughoudend zijn vanwege de verregaande samenhangende implicaties die niet hard te maken zijn.

Liquoronderzoek

Voor indicaties voor een liquorpunctie (LP) en het stellen van de diagnose neurosyfilis zie de [MDR-Soa](#).

Overige diagnostiek

Als serologische testen niet corresponderen met klinische bevindingen die suggestief zijn voor een vroege syfilis, dan dienen deze eerst te worden herhaald. Zo nodig dienen daarna 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 raadzaam om andere specialisten te consulteren afhankelijk van de klinische verschijnselen.

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

Samenvatting diagnostiek

Zie tabel 1 voor de geïndiceerde testen bij verschillende klinische beelden passend bij syfilis.

Tabel 1. Samenvatting diagnostiek syfilis.

Klinisch beeld	Diagnostiek
Verdenking op primaire syfilis	Directe testen: <i>T. pallidum</i> NAAT, eventueel donkerveldmicroscopie. Serologie: TPHA/TPPA of EIA gevolgd door IgG-westernblot; een positieve treponemale test wordt gevolgd door RPR ter bepaling van de activiteit van de infectie. Vervolgserologie na 3, 6 en 12 weken vanaf het ontstaan van klachten is noodzakelijk wanneer geen diagnose met donkerveldmicroscopie of NAAT gesteld kan worden.
Testen overige vormen van syfilis	TPHA/TPPA of EIA gevolgd door IgG-westernblot. Een positieve treponemale test wordt gevolgd door RPR ter bepaling van de activiteit van de infectie.
Vervolgen therapie	RPR-titer (teken van activiteit).
Oculaire syfilis	Naast bovenstaande diagnostiek tevens onderzoek liquor cerebrospinalis. Op indicatie voorsteoogkamerpunctie met onder andere een NAAT op <i>T. pallidum</i> (Booth 2009, Troutbeck 2013, Cornut 2011).
Neurosyfilis	Onderzoek op liquor cerebrospinalis TPHA/TPPA, RPR, leukocyten (celgetal), totaal eiwit. RPR is de standaardtest. NB: Het gebruik van de TPHA/TPPA-indices geeft dikwijls niet meer inzicht en een geïsoleerde abnormale TPHA- of TPPA-index zonder andere aanwijzingen voor neurosyfilis is op zich onvoldoende om de diagnose te stellen. Bij zichtbare bloedbijmenging is de liquordiagnostiek onbetrouwbaar.
Congenitale syfilis	PHA/TPPA, EIA, IgG- en IgM-westernblot (bevestiging), RPR. Zowel neonatale als maternale antistoffen bepalen neonatale IgM-antistoffen. Eventueel tijdens zwangerschap echo op foetale afwijkingen. Zie ook het draaiboek Prenatale screening infectieziekten en erythrocytenimmunisatie .

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Zoals voor alle soa's zijn personen met wisselende, onbeschermd seksuele contacten de sleutelpopulatie voor het verkrijgen van syfilis. In Nederland zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM) verreweg de belangrijkste sleutelpopulatie. Ook werken als en het bezoeken van een sekswerker zijn factoren die de kans op soa's vergroten.

Onbehandelde hiv-positieve personen hebben een verminderde immuniteit en zullen mogelijk gemakkelijker syfilis oplopen. Andersom is het risico van een hiv-transmissie door een patiënt met syfilis (afhankelijk van het klinisch stadium, in het bijzonder de aanwezigheid van een ulcus) 2 tot 8 keer zo hoog als zonder syfilis. Patiënten met beide infecties zijn meer infectieus voor anderen.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Twee belangrijke groepen kennen mogelijk een ernstiger en/of afwijkend beloop van een syfilisinfectie: personen met hiv en zwangeren (risico voor de vrucht). In sommige gevallen kan syfilis bij personen met onbehandelde hiv ernstiger verlopen (in het bijzonder het optreden van neurosyfilis). Hierover bestaat echter geen consensus.



Verhoogde kans op ernstig beloop bij neonaten

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).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Syfilis komt volgens een schatting van de WHO in 2020 wereldwijd voor met een incidentie van 7,1 miljoen nieuwe infecties per jaar (WHO 2022). Vooral in ontwikkelingslanden is syfilis nog altijd een belangrijke oorzaak van genitale ulcera.

Voorheen kwamen de meeste gevallen voor in Sub-Sahara-Afrika, waar onder zwangeren incidenties tussen 4% en 15% zijn beschreven. Sinds de hiv-epidemie wordt herpes simplex hier frequenter gevonden als oorzaak voor genitale ulcera dan syfilis. In Oost-Europa en vooral in Rusland is na de val van de Berlijnse muur in 1989 een explosieve stijging geweest; tussen 1988 en 1997 steeg de incidentie van 4,2/100.000 tot 277/100.000. 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 hieraan 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 sleutelpopulatie (Van Bergen 2002, Blocker 2000, Bosman 1999, Cairo 2002, Van de Laar 2002, Fennema 1999, Fennema, 2000). De incidentie in Europa nam van 1990 tot 1997 toe tot 9,8 per 10.000 personen. Vanaf 1997 daalde de incidentie, met uitzondering van de incidentie onder MSM. Vanaf 2010 steeg de incidentie echter weer. In 2019 werden 35,039 gevallen van syfilis vastgesteld in 29 EU/EEA-lidstaten. Dit kwam overeen met een stijging van 4,1/100.000 inwoners in 2010 naar 7,4/100.000 in 2019. 74% van de diagnoses, waarbij er informatie over de transmissie bekend was, werd onder MSM gesteld (ECDC 2022).

Voorkomen in Nederland

Na een daling in syfilis is er de laatste jaren weer een stijgende trend, hoofdzakelijk onder MSM (Van Wees 2022). In Nederland werden aanvankelijk dezelfde trends als in de rest van West-Europa gezien: een geleidelijke daling van het aantal nieuwe gevallen van syfilis tot midden jaren negentig. Midden jaren negentig werd syfilis nog maar zó zelden gediagnosticeerd dat eradicatie mogelijk werd geacht. Dit werd echter tenietgedaan door de zeer scherpe stijging van het aantal nieuwe syfilisgevallen die zich voordeed in de tweede helft van de jaren negentig in Amsterdam en twee jaar later ook in de rest van Nederland. 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). Vanaf 2012 worden er 0-3 congenitale infecties per jaar vastgesteld; in 2021 betrof het één geval (Van Wees 2022). Sinds 1998 is congenitale syfilis geen meldingsplichtige ziekte meer.

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

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 seks met condoom, een goede strategie is. Hierin is specifiek aandacht voor sleutelpopulaties.

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



Preventieve maatregelen bij zwangeren

Preventie van congenitale syfilis is gebaseerd op screening tijdens de zwangerschap. In Nederland is het beleid alle zwangere vrouwen te screenen op syfilis (Bont 1999, Cairo 2002, Singh 1999, Workowski 2002). Voor Nederland is dit kosteneffectief (Op de Coul 2011). Het onderzoek wordt verricht op bloed dat in het 1e trimester van de zwangerschap wordt afgenomen (zie het [draaiboek Prenatale screening infectieziekten en erytrocytenimmunisatie](#)). Het kan geïndiceerd zijn om het onderzoek te herhalen in het derde trimester bij verdenking op een tijdens de zwangerschap opgelopen syfilis.

Elke pasgeborene van een moeder die tijdens of voor de zwangerschap bekend syfilis-seropositief was, moet na geboorte door een kinderarts worden onderzocht en dient laboratoriumonderzoek te worden gedaan.

Desinfectie

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

Maatregelen

Meldingsplicht

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

Contactonderzoek

De behandeling van een patiënt met syfilis is pas compleet als er ook contactonderzoek en partnernotificatie plaatsvindt. Partnernotificatie bij syfilis met klachten van of bij lichamelijk onderzoek aanwijzingen op deze infectie, is een prioriteit (zie tabel 2 in het [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, aangevuld met NAAT en eventueel donkerveldmicroscopie, gesteld moet worden.

Het centrum seksuele gezondheid van de GGD kan ondersteunen bij partnernotificatie. Als er een vervolgspraak is, kan worden nagegaan of de partner(s) genotificeerd zijn.

Maatregelen ten aanzien van index en contacten

Uitgebreide adviezen ten aanzien van partnernotificatie vindt u in het [draaiboek Partnermanagement](#).

Het syfilisstadium van de indexcliënt bij infectieuze syfilis (syfilis I, syfilis II of syfilis latens recens) is van invloed op de periode waarover partnernotificatie plaats moet vinden; zie tabel 3 van het [draaiboek Partnermanagement](#). Ook is het van belang voor de beslissing om mee te behandelen om te weten wanneer het laatste sekscontact was. Conform internationale richtlijnen wordt, om potentiële infecties te voorkomen, een actief behandelbeleid voorgesteld als de windowfase nog niet verstreken is. Uiteraard is het uiteindelijk aan de ingelichte sekspartner om in te stemmen met het meebehandelen. Het voordeel van meebehandelen is dat een potentiële besmettingshaard wordt geëlimineerd en daarmee de transmissieketen wordt beëindigd. Het nadeel van meebehandelen is de kans op overbehandeling.

Bij behandeling van syfilis verdwijnt de besmettelijkheid snel, waarschijnlijk binnen enkele dagen. Tot één week nadat de indexpatiënt en diens 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's, en altijd op hiv (Van Bergen 2002, Blocker 2000, Bosman 1999, Holmes 2008, Rothenberg 2000, Singh 1999).

Zie voor uitgebreide overwegingen en adviezen voor partnermanagement bij syfilis het [draaiboek Partnermanagement](#). Zie aldaar figuur 2 voor een stroomschema ten aanzien van meebehandelen.

Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

In navolging van succesvolle pre-expositieprofylaxe (PrEP)-programma's ter voorkoming van hiv-infecties, is er steeds meer aandacht voor PrEP- of postexpositie (PEP)-strategieën ter voorkoming van bacteriële soa's zoals syfilis, gonorroe en chlamydia.

Een grote dubbel-geblindeerde placebo-gecontroleerde *randomised controlled trial* (RCT) onderzocht de effectiviteit van 200 milligram doxycycline als PEP binnen 24 uur na seksueel contact zonder condoom bij MSM (Molina 2018). De hazard ratio's (HR) voor PEP-gebruikers versus non-PEP-gebruikers waren 0,30 (95% CI 0,13-0,70; $p=0.006$) voor chlamydia-infecties en 0,27 (95% CI 0,07-0,98; $p=0,047$) voor syfilisinfecties. Er was geen significante reductie van gonorroe-infecties. Op het internationale AIDS-congres in Montreal in 2022 is een vergelijkbare RCT gepresenteerd met eveneens klinisch zeer significante reducties in chlamydia- en syfilisinfecties, en tevens een statistisch significante reductie in het aantal gonorroe-infecties (Luetkemeyer 2022).

Wat in deze onderzoeken vooralsnog ontbreekt is een evaluatie van de negatieve effecten op het vóórkomen van antimicrobiële resistentie. Zowel resistentieontwikkeling door het micro-organisme waartegen de PEP werd voorgeschreven alsmede resistentie van de commensale huid-/darm-microbiota is momenteel onvoldoende onderzocht. Ook is niet bekend wat onregelmatige inname van doxycycline doet op de serologische testen (RPR) die gebruikt worden voor het vaststellen van een doorbraak- of nieuwe syfilisinfectie. Deze hiaten maken dat deze preventiestrategie momenteel nog niet geschikt is voor implementatie in de dagelijkse praktijk, ondanks veelbelovende eerste resultaten (Molina 2018, Luetkemeyer, 2022). Mochten zorgprofessionals van patiënten de vraag krijgen doxycycline (of andere antimicrobiële middelen) als PEP voor te schrijven, moet derhalve deze strategie vooralsnog worden afgeraden. In het kader van schadebeperking kan, bij patiënten die doxycycline buiten het reguliere zorgcircuit verkrijgen, wel overwogen worden een doseerschema te benoemen dat gebruikt is in de RCT's.

Behandeling

Syfilis wordt met penicilline behandeld. De keuze voor penicillinepreparaat en toedieningswijze is afhankelijk van het stadium (zie [tabel 2](#)). Bij overgevoeligheid of een tekort: zie hieronder de paragraaf 'Alternatieve behandeling van syfilis'. Zie ook de [SWAB richtlijn](#) voor de therapie van syfilis.

- Benzathinebenzylpenicilline intramusculair (i.m.) is langwerkend en wordt voor de behandeling van vroege (stadium 1, 2 en vroeg-latente), latente of syfilis van onbepaalde duur en tertiaire syfilis gebruikt.
- Benzylpenicilline intraveneus (i.v.) is kortwerkend en wordt in dagelijkse giften voor de behandeling van neurosyfilis, congenitale syfilis en bepaalde complicaties gebruikt.

Voorafgaand aan elke behandeling van syfilis moet een uitgangstiter van de RPR bepaald

worden, zodat goede serologische follow-up mogelijk is.

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 kortwerkend benzylpenicilline en ook aan langwerkend benzathinebenzylpenicilline (met name Penidural). Andere merkproducten die Penidural kunnen vervangen zijn onder andere Tardocillin met eenzelfde dosering als Penidural. Voor de behandeling van syfilis is het **niet geschikt** om benzathinebenzylpenicilline te vervangen door een combinatie van procaïne penicilline (Bicilline) en orale feneticilline (Broxil), omdat hun werkingsduur zeer verschillend is. Vervanging van het langwerkende benzathinebenzylpenicilline door het kortwerkende benzylpenicilline is niet acceptabel; de infectie wordt hiermee onvoldoende behandeld.

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. Bij laat-latente syfilis of syfilis van onbepaalde duur is dat doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 28 dagen (Ghanem 2006, Wong 2008). Let op: dit geldt niet voor zwangeren (zie [tabel 2](#)). Strikte controle is geïndiceerd indien wordt behandeld met doxycycline vanwege de grotere kans op therapiefalen.

Bij de behandeling van neurosyfilis is 2 gram ceftriaxon i.v. gedurende 14 dagen alleen een alternatief als er een strikte contra-indicatie voor penicilline is. Bij patiënten met hiv is, met alternatieve middelen anders dan penicilline, goede controle noodzakelijk, omdat therapiefalen in deze groep vaker wordt gerapporteerd.

Jarisch-herxheimerreactie

Ten gevolge van het massaal vrijkomen van pyrogenen uit gedode treponema's kunnen enkele uren na aanvang van antibiotische behandeling koorts, koude rillingen en bloeddrukdaling optreden. Deze reactie is van voorbijgaande aard en staat bekend als de reactie van Jarisch-Herxheimer.

Deze reactie wordt voornamelijk gezien bij de behandeling van patiënten met syfilis met een hoge bacteriële load zoals bij een hoge RPR-titer en in het tweede stadium. Ook bij behandeling met andere antibiotica waarvoor *T. pallidum* gevoelig is (zoals ceftriaxon), kan een Jarisch-herxheimerreactie optreden. Deze bijwerking kan bij zwangeren 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.

Follow-up

Na de behandeling dient klinische (met name huidafwijkingen en neurologische syndromen zijn relevant) en serologische herevaluatie plaats te vinden. Bij vroege vormen van syfilis (syfilis 1, 2 en vroeg-latente stadia) is dit na 6 en 12 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 hiv.

Er wordt ook gesproken van therapiefalen wanneer na 12 maanden geen viervoudige reductie van de RPR optreedt bij patiënten met primaire, secundaire, of vroeg-latente syfilis. Zij dienen opnieuw getest te worden op hiv en ter uitsluiting van (asymptomatische) neurosyfilis ook op liquorafwijkingen. Wanneer therapiefalen wordt vastgesteld dient een nieuwe behandeling te worden gegeven maar dan met benzathinebenzylpenicilline (2,4 miljoen IE i.m. eenmaal per week gedurende 3 weken in plaats van eenmalig) (CDC 2021).

Bij laat-latente syfilis wordt van therapiefalen gesproken indien er na 24 maanden geen viervoudige titerdaling van de RPR is opgetreden. Bij patiënten met een aanvangswaarde van de RPR van 1 of 2 kan geen viervoudige titerdaling worden vastgesteld. Omdat bij deze lage 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 RPR-titer van therapiefalen gesproken. Daarnaast, kan bij titers $\geq 1:8$ adequate (viervoudige) titerdaling vaker uitblijven zonder duidelijke klinische consequentie. Overleg zo nodig met een neuroloog in deze gevallen. Het nut van een standaardliquoronderzoek ter uitsluiting van neurosyfilis 1 jaar na behandeling van laat-latente syfilis is niet bewezen. Bovendien blijkt in de praktijk het advies om na 1 jaar een liquoronderzoek te ondergaan zelden opgevolgd te worden of de vraag wordt door de neuroloog niet gehonoreerd.



Behandeling en follow-up bij zwangerschap

Behandeling bij zwangerschap

- Benzathinebenzylpenicilline 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 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, Singh 1999, Van Voorst Vader 1998). Maar dit is geen reden om de syfilisbehandeling te onthouden. Antipyretica 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.

Samenvatting behandeling en follow-up van syfilis

Tabel 2. Samenvatting behandeling en follow-up van syfilis (overgenomen van: [MDR-Soa.](#)).

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

<p>Vroege syfilis (stadium 1, 2 en vroeg-latente syfilis)</p>	<p>Benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. eenmalig. 1,2 miljoen IE oplossen in 2 cc lidocaïne 20 mg/ml + 2 cc fysiologisch zout en IM toe te dienen in elke bil.</p>	<p>RPR zesmaandelijks gedurende 1 jaar, tot viervoudige RPR-titerdaling wordt vastgesteld. NB: Bij een titer van <1:2 op het moment van behandeling is follow-up op klinische gronden niet strikt noodzakelijk, maar wel zinvol ter uitsluiting van een nieuwe infectie. Wanneer na 12 maanden geen viervoudige RPR-titerdaling is opgetreden en een herinfectie is uitgesloten: verwijs naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek op neurosyfilis. Verwijs zo nodig eerder naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek bij neurologische klachten/afwijkingen tijdens de follow-up. Indien persoon leeft met hiv: RPR en onderzoek naar klinische verschijnselen die zouden kunnen passen bij neurosyfilis na 3, 6, 9, 12 en 24 maanden. Wanneer na 24 maanden geen viervoudige RPR-titerdaling is opgetreden en een herinfectie is uitgesloten: verwijs naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek op neurosyfilis. Verwijs zo nodig eerder naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek bij neurologische klachten/afwijkingen tijdens de follow-up.</p>
---	---	--

<p>Laat-latente syfilis of syfilis van onbekende duur</p>	<p>Benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15.</p>	<p>RPR-controle na 6, 12 en 24 maanden. Indien persoon leeft met hiv: RPR halfjaarlijks gedurende 2 jaar inclusief onderzoek naar klinische verschijnselen die zouden kunnen passen bij neurosyfilis (6, 12, 18, 24 maanden). Alle patiënten: Wanneer na 24 maanden geen viervoudige RPR-titerdaling is opgetreden en een herinfectie is uitgesloten: verwijs naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek op neurosyfilis. Verwijs zo nodig eerder naar neuroloog voor indicatie liquoronderzoek bij neurologische klachten/afwijkingen tijdens de follow-up.</p>
<p>Tertiaire syfilis</p>	<p>Benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15.</p>	<p>RPR jarenlang vervolgen. Verwijs naar neuroloog om te testen op neurosyfilis (liquoronderzoek) en orgaanafwijkingen voorafgaande aan de behandeling.</p>
<p>Zwangere, ongeacht het stadium van syfilis</p>	<p>Benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15. Indien er sprake is van penicilline-allergie moet bij de behandeling syfilis tijdens de zwangerschap penicilline-desensibilisatie en indien succesvol alsnog behandeling met benzathinebenzylpenicilline worden overwogen.</p>	<p>Na behandeling van een zwangere met syfilis is het opvolgen van de RPR tijdens het verdere verloop van de zwangerschap niet zinvol omdat de RPR-daling vaak pas na maanden tot een jaar optreedt.</p>
<p>Neurosyfilis, oculaire syfilis</p>	<p>Voor behandeling van neurosyfilis en oculaire syfilis dient cliënt verwezen te worden naar de tweede lijn. Zie MDR-Soa.</p>	<p>Zie MDR-Soa.</p>

Congenitale syfilis	Congenitale syfilis gebeurt in de tweede lijn. Zie MDR-Soa .	Zie MDR-Soa .
Kinderen 1 t/m 12 jaar	Behandeling van (jonge) kinderen gebeurt in de tweede lijn. Zie MDR-Soa .	Zie MDR-Soa .

Historie

'He who knows syphilis, knows medicine.' - Sir William Osler (Singh 1999).

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 is waarschijnlijk in 1492 door Columbus' ontdekkingsreis vanuit de nieuwe wereld meegenomen naar Europa, maar er zijn ook wetenschappers die geloven dat de ziekte al in Europa was en pas na die tijd herkend werd. De eerste bekende patiënten met syfilis waren rond 1495 in Italië. Tijdens de Italiaanse oorlog werd syfilis door Franse soldaten verder verspreid (Knell 2014, Scihi 2019).

In de oorspronkelijke naamgeving gaf men rivaliserende partijen graag de schuld: Britten noemden het de 'Franse ziekte'; Fransen noemden het de 'Italiaanse' of 'Napolitaanse ziekte'; de Italianen noemden het op hun beurt de 'Spaanse pokken' of 'Spaanse ziekte' (Knell 2014, Weijnen 1995). De naam syfilis werd het eerst in 1530 gebruikt. De ziekte werd beschreven in een gedicht van een dokter Dirolamo Fracastoro. Syfilis was een straf voor de herder Syphilus vanwege blasfemie. Het is mogelijk afgeleid van de Grieks naam Su-philos (????????), wat 'varkensliefhebber' betekent. Een andere mogelijkheid is dat Fracastoro Syphilus afleidde van Sipylyus, de oudste zoon van Niobe uit de Griekse mythologie (Scihi 2019).

Syfilis kende in de 15e eeuw een heftiger klinisch beloop dan nu beschreven, met *'broils that stood out like acorns'*, *'a stench so vile that if you smelt it you would imagine yourself infected'* en met pijnen zo hevig dat *'it was as if the sick had laid upon a fire'* (Knell 2014). Dit was mogelijk ten gevolge van een introductie in een destijds naïeve populatie, maar komt meer waarschijnlijk door uitselectie van mildere syfilisstammen. Patiënten die zo ziek waren als hierboven beschreven, waren waarschijnlijk geen aantrekkelijke seksuele partners. Daarom hadden mildere syfilis varianten waarschijnlijk een transmissievoordeel (Knell 2004).

Literatuur

- van Bergen JEAM & Fennema H. Hiv en syfilis: een synergie met slechte uitkomst. *SOA bulletin* 2002; 23: 20-22.
- Booth J et al. Syphilitic panuveitis with retinal necrosis in an HIV positive man confirmed by *Treponema pallidum* PCR. *J Infect* 2009; 59: 373-375.
- Bosman A et al. Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995-1997) en profylactische behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2324-228.
- Cairo I. Consulten en diagnoses van dermatologische soa-poliklinieken 1991-2001. *SOA bulletin* 2002; 3: 18-22.
- Cornut PL et al. Detection of *Treponema pallidum* in aqueous humor by real-time polymerase chain reaction. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 127-128.
- CDC. Syphilis. In: *Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Via: [cdc.gov](https://www.cdc.gov)

- ECDC. *Syphilis: annual epidemiological report for 2019*. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2022. Via: ecdc.europa.eu.
- Edwards S, Carne C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 95-100.
- Egglestone SI & Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis: PHLS Syphilis Serology Working Group. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 158-162.
- Fennema JSA, Wolters EC, van Voorst Vader PC. Syphilis. *SOA bulletin* 1999; 20: 84-87.
- Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Substantiële toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 602-603.
- Flipse J et al. Refining timely diagnosis of early syphilis by using treponema pallidum PCR or IgM immunoblotting next to conventional serology for syphilis. *J Clin Microbiol* 2023; 61 (6): e0011223.
- Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76 (2): 73-79. Review.
- Ghanem KG et al. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e45-e49.
- Heymans R et al. Clinical value of Treponema pallidum real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 497-502.
- Hitti J & Watts DH. Pregnancy and bacterial sexually transmitted diseases. In: Holmes KK et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Holmes KK et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Kohl KS et al. Usefulness of partner notification for syphilis control. *Sex Transm Dis* 1999; 26 (4): 201-207.
- van de Laar MJW, Haks K, Coenen AJJ. Weer sterke toename van seksueel overdraagbare aandoeningen in 2001. *SOA bulletin* 2002; 3: 14-16.
- Luetkemeyer A et al. *Doxycycline post-exposure prophylaxis for STI prevention among MSM and transgender women on HIV PrEP or living with HIV: high efficacy to reduce incident STI's in a randomized trial*. AIDS conference 2022 abstract nr. OALBX0103.
- Magnuson HJ et al. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine* 1956; 35: 33.
- Molina J-M et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (3): 308-317.
- Op de Coul ELM et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis is effective. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 185.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biological features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187-209.
- Sparling PF et al. Clinical manifestations of syphilis. In: Holmes KK et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Troutbeck R, Chhabra R, Jones NP. Polymerase chain reaction testing of vitreous in atypical ocular syphilis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 227-230.
- van Wees DA et al. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2021*. RIVM Rapport 2022-0023. Bilthoven: Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2022.
- WHO. *Sexually transmitted infections (STIs)*. Factsheet. World Health Organization, 2022. Via: who.int.
- Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008; 121: 903-908.