

Syfilis: terug van weggeweest?*

Lars Petersen¹

Samenvatting

Syfilis is een zeer veelzijdige ziekte die vele facetten van de moderne geneeskunde bestrijkt. Na een forse daling van het aantal gevallen in de loop van de vorige eeuw, wordt, sinds halverwege de jaren '90, zowel nationaal als internationaal weer een sterk stijgende incidentie waargenomen. Hierdoor is er steeds meer aandacht voor deze ziekte, met veel nieuwe publicaties en richtlijnen. In dit achtergrondartikel worden de ontstaanstheorieën, de epidemiologie, het ziektebeeld en bestaande en mogelijke preventieve maatregelen beschreven. Voor een effectieve bestrijding van syfilis is condoomgebruik en partnerwaarschuwing van groot belang en wellicht is herinvoering van de meldingsplicht wenselijk.

"He who knows syphilis, knows medicine"

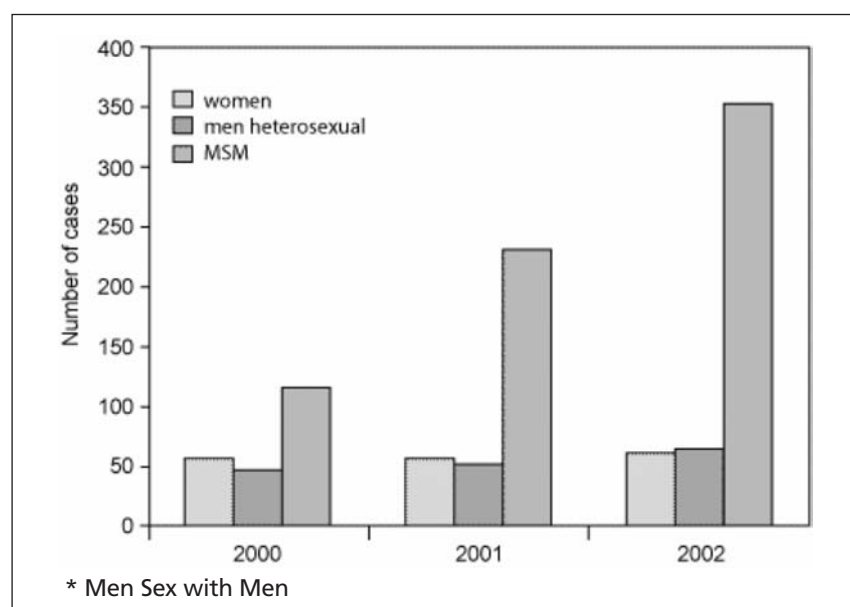
Sir William Osler

Inleiding

Syfilis is een fascinerende ziekte met een zeer wisselend verloop. De symptomen kunnen zeer veelzijdig zijn en de gevolgen, mits onbehandeld, vaak invaliderend of zelfs letaal. De ziekte wordt soms 'the great imitator' genoemd, omdat veel van de karakteristieken overeenkomen met andere ziektebeelden. Syfilis komt wereldwijd voor en ondanks de hoop in vooral de VS om de ziekte te kunnen eradiceren, neemt de incidentie in de (Westerse) wereld de laatste jaren weer toe (2,3,4,5,6,7,8,9,10). Zowel in Nederland als in andere delen van de wereld komen nog regelmatig outbreaks voor (2,8,9,11). Onlangs werd uitgebreid

aandacht besteed aan de casuïstiek rondom syfilis (12). Het lijkt opportuun om opnieuw stil te staan bij de geschiedenis, de achtergronden, de epidemiologie en de preventie van dit opnieuw opkomende, oude ziektebeeld. Voor de ingewikkelde diagnostiek en de therapie wordt verwezen naar het in mei 2004 verschenen LCI-protocol (zie www.infectieziekten.info) en een in december 2004 verschenen NHG-standaard SOA.

Figuur 1 Syfilis in Nederland (Bron: SOA-registratie en GG&GD Amsterdam; Infectieziekten Bulletin 2003)



* Overname van artikel: gepubliceerd in Infectieziekten Bulletin, Nederland, 2005; 3: 96-100.

¹ L. Petersen, huisarts en soa consulent Stichting SOA/AIDS Nederland, Gezondheidscentrum Vaillantplein, Den Haag, e-mail: lars.petersen@wanadoo.nl

Ontstaanstheorieën

Er zijn veel ontstaanstheorieën over syfilis. De meest gangbare is dat de ziekte in 1493 werd meegenomen uit de "Nieuwe wereld" door de manschappen van Columbus, toen deze terugkeerden uit Amerika (1,13,14,15). Door de vele oorlogen en verplaatsingen van legers en vluchtelingen in Europa kon de ziekte zich snel verspreiden en endemische vormen aannemen. Andere ontstaanstheorieën beweren juist dat syfilis ontstond in Centraal Afrika en langzaam Europa bereikte, of dat syfilis niets anders is dan een variant op de non-venerische trepanomatosen (1,13,15). Eerst werd het de 'great pox' genoemd, in tegenstelling tot 'smallpox'. De huidige benaming stamt uit het gedicht van Fracastoro uit 1530, over de besmette herder Syphilis (1,13). Lang werd gedacht dat syfilis en gonorrhoe dezelfde ziekte was. Pas in 1838 toonde Ricord aan dat het om twee verschillende ziekten ging. Ricord maakte tevens de indeling in primaire, secundaire en tertiaire syfilis. Boerhaave beschreef syfilis als mogelijke oorzaak van cardiovasculaire symptomen en Fournier beschreef voor het eerst neurosyfilis. In 1905 konden Schaudinn en Hoffman de spirocheet *Treponema pallidum* aantonen als veroorzaker van syfilis. Von Wasserman legde in 1906 de basis voor de serologische testen. Nadat behandeling eerst bestond uit soms levensgevaarlijke stoffen als kwik, arsenicum (een effectieve, maar dodelijke behandeling) en bismut, kwam in 1943 de grote doorbraak met de introductie van penicilline (1,13,14). De kennis over de symptomatologie en het natuurlijke verloop van de ziekte is afkomstig uit drie belangrijke studies. Ten eerste is er de 'Oslo-studie' uit Noorwegen uit 1978 waarin onbehandelde patiënten tussen 1890 en 1910 gevolgd werden, met een follow-up van 50 jaar. Ten tweede is er de 'Tuskegee-studie' uit Alabama (VS) die 412 mannen onderzocht in 1932. Dit onderzoek werd later fel bekritiseerd omdat het uitsluitend zwarte mannen betrof en er zonder 'informed consent' gewerkt werd, maar vooral omdat penicilline, dat inmiddels gemeengoed was geworden, bewust niet aan de studiepopu-

Figuur 2 Primaire syfilis: pijnloze ulcera -
Bron: www.ftoonline.nl (Stichting Soa aids)



latie werd gegeven. Tenslotte is er de 'Roahn-studie' door de Yale University (VS) waarin de resultaten zijn beschreven van een retrospectief onderzoek naar circa 4000 obducties tussen 1917 en 1941 (1,13).

Epidemiologie

Syfilis komt wereldwijd voor. De WHO schat het aantal nieuwe gevallen wereldwijd per jaar op 12 miljoen (16). Vooral in ontwikkelingslanden is syfilis nog altijd een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera (13). De meeste gevallen komen voor in Sub-Sahara Afrika, waar bij zwangere vrouwen incidenties tussen 4% en 15 % worden beschreven (1). In Oost-Europa, vooral in Rusland, is er de laatste jaren een explosieve stijging geweest. Tussen 1988 en 1997 steeg de incidentie van 4,2 per 100.000 inwoners tot 277 per 100.000 inwoners (1,3,13). In Nederland zijn er dezelfde trends als in de rest van West-Europa. Tot midden jaren '90 was er een geleidelijke daling van het aantal nieuwe syfilisgevallen, maar sinds 1997-1998 is er een forse stijging van het aantal syfilisgevallen bij zowel de drempelvrije SOA-polikliniek als bij de GGD'en (5,6,14). In 2001 werden bij de drempelvrije poliklinieken in totaal 274 gevallen van infectieuze syfilis gezien wat een stijging is van 471% sinds 1994. De meerderheid van deze gevallen zijn mannen met homoseksuele contacten (6,14). Volgens de jaarlijkse RIVM-rapporten en de verslagen van de SOA-poliklinieken zet deze trend zich tot op heden voort.

Klinisch beeld

Klinische syfilis wordt als volgt ingedeeld:

- Primaire syfilis (lues I): symptomatisch, primaire laesie.
- Secundaire syfilis (lues II): symptomatisch, generaliseerd.
- Latente syfilis: asymptomatische latentieperiode tussen secundaire en tertiaire syfilis.
- Tertiaire syfilis: symptomatisch, omvat orgaansyfilis, neurosyfilis en cardiovasculaire syfilis.

Primaire syfilis

De klassieke laesie van primaire syfilis is een solitair, pijnloos, schoon ulcus op de plaats van inoculatie, meestal de genitalia, maar soms ook anorectaal of in de mond. Ook 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. Ook zonder behandeling verdwijnt het ulcus na 3 tot 6 weken (13).

Secundaire syfilis

Dit is een resultaat van hematogene verspreiding van treponemen (de verwekker van syfilis) (13). Meest prominent is een maculopapuleus (kleine, fijne papels), niet jeukend exantheem op de romp en extremiteiten, handpalmen en voetzolen. Soms verschijnen ook parelgrijze, verheven vlezige laesies aan de anus of genitaliën: de zogenaamde condylomata lata. Deze bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate besmettelijk. Ook de slijmvliezen kunnen laesies vertonen. Berucht is ook de zogenaamde 'moth-eaten'-alopecia (kaalheid) van de hoofdhuid (1). Alle laesies bevatten spirocheten en zijn dus infectieus. Vaak komen ook algemene symptomen voor als malaise, koorts, spieren gewrichtspijnen en lymfadenopathie (lymfeklierzwellings) (1,13). Zeldzaam is syfilitische hepatitis met icterus, nierafwijkingen, syfilis van de maag, ogen en het vestibulaire apparaat (1). Nog zeldzamer is lues maligna, een soort gedissemineerde laesies lijkend op de primaire sjanker (zweer) (1,13).

Latente syfilis

Na de infectieuze periode met lues I en II volgt een periode van latentie zonder klinische verschijnselen.

Tertiaire syfilis

Twee tot vier jaar na besmetting kan 'vroeg' tertiaire orgaansyfilis ontstaan met als kenmerk tuberculoïde, nodeuze of ulcererende (zwerende) afwijkingen van de huid, de slijmvliezen, de botten en in vrijwel elk inwendig orgaan, de zogenaamde gummata. Het zijn chronisch proliferatieve ontstekingsprocessen. De symptomen variëren afhankelijk van de getroffen organen.

Neurosyfilis kan zich op verschillende manieren uiten. Asymptomatische neurosyfilis met een verandering in het liquor ontstaat 12 tot 18 maanden na infectie (1,13). Deze vorm kan spontaan verdwijnen, persistenten of veranderen in symptomatische neurosyfilis (13). Acute aseptische meningitis treedt op binnen 1 jaar na besmetting (dus vlak na secundaire syfilis). Verschijnselen zijn hoofdpijn, nekstijfheid, misselijkheid, maar geen koorts. Vaak zijn de hersenzenuwen aangetast met klachten aan het gehoor of aan het evenwichtsorgaan. Soms zijn er symptomen van verhoogde hersendruk (1,13).

Meningovasculaire syfilis ontstaat binnen 5 jaar na de primaire infectie. Er zijn wisselende neurologische symptomen, waaronder nekstijfheid, verminderd bewustzijn, hemiparese (verlamming/eenzijdige verlamming) en toevallen. Het ziektebeeld ontstaat door vasculaire veranderingen, waaronder endarteriitis met infarcering in de cerebrale circulatie (1,13).

Parenchymateuze syfilis ontstaat na 5 tot 25 jaar, met tabes dorsalis: pupillomotore symptomen met de typische Argyll-Robertson-pupil (klein, irregulier en lichtstijf, maar wel met accommodatie, vaak bilateraal) en achterhoornsymptomen als ataxie, heftige pijnscheuten in de benen en gestoorde positie- en vibratiezin en trofische afwijkingen aan gewrichten (Charcotgewrichten) (1,13).

Paresis treedt op met een progressief dementerend beloop en vaak ook met symptomen van psychose, waardoor het een psychiatrisch ziektebeeld lijkt (1). Ook komen pupilveranderingen voor, onder andere de Argyll-Robertson-pupil en toevallen en slaapstoornissen (13). Cerebrale gummata met symptomen afhankelijk van de lokalisatie.

Cardiovasculaire syfilis is een zeer late vorm van tertiaire syfilis, symptomen ontstaan 20 tot 30 jaar na de besmetting. Het belangrijkste verschijnsel is een aneurysma van het ascenderende deel van de aorta door endarteriitis obliterans van de vasa vasorum (binnenlaag van de aorta) en destructie van de aortaklep (1,13).

Tabel 2 Overzicht luesdiagnostiek

Type syfilis	Diagnostiek
Primaire syfilis:	Donkerveldmicroscopie (Syfilis PCR) (Fluorescerende antilichaamtest)
Screening overige vormen van syfilis:	TPHA/TPPA (antistoffen tegen Treponema) Bevestigen met FTA-abs
Vervolgen therapie:	VDRL-titer
Neurolues:	Onderzoek op liquor
Syfilis in zwangerschap:	TPHA/FTA-abs Evt. foetale IgM Evt. echo op foetale afwijkingen
Congenitale syfilis:	Serologie moeder Donkerveldmicroscopie IgM-immunoblot
Overige (orgaanlues):	Biopsie thorax

Diagnostiek en therapie

Zoals eerder in dit artikel vermeld, wordt voor de diagnostiek en de behandeling verwezen naar het LCI-

protocol (17). Hier volstaat een kort, schematisch overzicht van luesdiagnostiek (tabel 1). Daarnaast is in een tabel een overzicht van de behandeling opgenomen (tabel 2).

Tabel 2 Overzicht behandeling

Type syfilis	Soort behandeling	Follow-up
Vroege syfilis (lues I & II, lues latens recens)	Benzathine benzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1 Zwangere vrouwen: idem op dag 1, 8 en 15	VDRL 1e jaar driemaandelijks tweede jaar zesmaandelijks HIV-positieven: idem + Screening neurolues na 2 jaar
Lues latens tarda of lues latens van onbekende duur	Benzathine benzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15	VDRL 1e jaar driemaandelijks tweede jaar zesmaandelijks Screening op orgaanlues (RX-thorax) en neurolues (neurologisch onderzoek en eventueel liquoronderzoek) voor start behandeling of een jaar erna
Orgaanlues	Benzathine benzylpenicilline 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15	VDRL jarenlang vervolgen
Neurolues	Waterige benzylpenicilline G 150.000 IE/kg/dag i.v., 6 doseringen per dag, 10-14 dagen	Liquoronderzoek na drie maanden, daarna zesmaandelijks tot normaal. VDRL jarenlang vervolgen
Congenitale syfilis	Waterige benzylpenicilline G 150.000 IE/kg/dag i.v., 6 doseringen per dag, 10-14 dagen	VDRL driemaandelijks gedurende twee jaar

Preventieve maatregelen

De behandeling van een patiënt met syfilis is pas compleet als er ook contactonderzoek en partnerwaarschuwing plaatsvindt (1,13,18). Dit is relevant voor het (verder) tegengaan van de verspreiding van de infectie. In een groot Amerikaans onderzoek is het nut van partnerwaarschuwing onlangs nog overtuigend aangetoond. In dit onderzoek (12.927 patiënten met vroege syfilis) noemde 55% van alle patiënten tenminste een sekspartner. Van deze sekspartners werd 78% onderzocht op syfilis en bleek 41% geïnfecteerd (4). Geïnfecteerde partners moeten uiteraard volgens het LCI-protocol behandeld worden. Over het algemeen kan men, gezien de incubatietijd, het volgende stellen: bij primaire syfilis (lues I) is het zinvol de partners van de afgelopen 3 maanden te waarschuwen, bij secundaire syfilis (lues II) is het zinvol de partners van de afgelopen 6 maanden te waarschuwen, bij lues latens recens is het zinvol de partners van de afgelopen 12 maanden te waarschuwen, bij lues latens tarda en tertiaire lues is het zinvol om in een langdurige relatie de partner en eventuele kinderen te waarschuwen en bij een bewezen geval van syfilis is het in ieder geval zinvol alle partners met een positieve testuitslag ook te behandelen (1,4).

Bij seksueel contact is condoomgebruik (ook bij orale seks) zeer effectief. Net als bij andere soa geldt voor syfilis dat vroeg opsporen en behandelen (indien mogelijk), gekoppeld aan goede voorlichting over veilig vrijen, vooral voor specifieke doelgroepen, de meest gewenste strategie is. Tot slot wordt aanbevolen alle patiënten met syfilis ook te testen op andere soa, vooral op HIV (1,9,13,14,20). Profylaxe geven aan sekspartners heeft weinig zin, testen en behandelen is beter. Een uitzondering hierop is om bepaalde 'core'-groepen (bijvoorbeeld prostituees) tijdens uitbraken mogelijk blind te behandelen (31). Sinds de invoering van de nieuwe Infectieziektenwet op 1 april 1999, is syfilis niet meer meldingsplichtig in Nederland uit privacy-overwegingen. Wellicht is een deel van de stijgende incidentie de prijs die we moeten betalen voor onze behoefte aan privacy. Ter vergelijking: in Rusland is de incidentie met duizenden procenten gestegen sinds het uiteenvallen van de Sovjetunie en het niet meer verplicht behandelen van patiënt en partner. Uit epidemiologische - en volksgezondheidsoverwegingen zou een terugkeer van syfilis op de lijst van meldingsplichtige ziekten zeer wenselijk zijn.

Conclusie

Concluderend kan ik stellen dat syfilis een bijzonder boeiend ziektebeeld is, met een rijke geschiedenis. Het ziektebeeld van syfilis komt met veel andere ziektebeelden overeen en syfilis bestrijkt daarom grote delen van de geneeskunde, zoals Sir William Osler zegt (zie kader). Door de complexe klinische beelden en de ingewikkelde diagnostiek deïnen veel artsen terug voor de ziekte, terwijl syfilis zeer goed en gemakkelijk te behandelen is. Door het dramatische verloop van onbe-

handelde syfilis is vroeg opsporen en behandelen essentieel. Omdat de ziekte terug is van weggeweest, is het goed om weer aandacht aan syfilis te besteden. Hierdoor kunnen zowel beleidsmakers als artsen weer vertrouwd raken met het ziektebeeld. Preventie is goed mogelijk en absoluut nodig om de nu opkomende epidemie te stoppen. Wellicht zou herinvoering van de meldingsplicht hierin ook een rol kunnen spelen.

Literatuur

1. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiological, and some biological features. Clin Microbiol Rev. 1999; 12(2): 187-209.
2. Finelli L, Levine WC, Valentine J, St Louis ME. Syphilis outbreak assessment. Sex Transm Dis 2001; 28(3): 131-5.
3. Fennema J, Wolters EC, Van Voorst Vader PC van. Syfilis SOA bulletin 1999; 20 (jubileumnummer): 84- 7.
4. Kohl KS, Farley TA, Ewell J, Scioneaux J. Usefulness of partner notification for Syphilis control. Sex Transm Dis. 1999; 26 (4): 201- 7.
5. Van de Laar MJJ, Haks K, Coenen AJJ. Weer sterke toename van seksueel overdraagbare aandoeningen in 2001, SOA bulletin 2002; 3: 14 -6.
6. Cairo I. Consulten en diagnoses van dermatologische SOA-poliklinieken 1991-2001. SOA bulletin 2002; 3: 18-22.
7. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea and syphilis worsening in western Europe? BMJ 2002; 324: 1324-7.
8. Fenton KA, Nicoll A, Kinghorn G. Resurgence of syphilis in England: time for more radical and nationally coordinated approaches. Sex Transm Infect. 2001 Oct; 77 (5): 309-10.
9. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. Sex Transm Dis 2000; 27(1): 53-9.
10. Vlasblom R, van Bergen J, van Veen M, van de Laar M. Toename gediagnosticeerde soa zet door. Soa bulletin 2003; 3: 4-6.
11. Bosman A, De Zwart O, Schop WA, Schoots B, van der Meijden WI, Chin-A-Lien RAM. Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995-1997) en profylactische behandeling. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143(46): 2324-8.
12. Schippers EF, van Dam AP, Lavrijsen APM. Sterke toename van het aantal syfilispatienten in Nederland: vroegtijdige herkenning en behandeling van groot belang. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 25: 1221-6.
13. Holmes KK, Mardh PA, Sparling Pf, et al.Eds. Sexually transmitted diseases, 3rd edition McGraw-Hill 1999.
14. Van Bergen J, Fennema H. HIV en syfilis: een synergie met slechte uitkomst. SOA bulletin 2002; 2: 20-2.
15. Morton RS, Rashid S. The syphilis enigma: the riddle resolved? Sex Transm Infect 2001; 77: 322-4.
16. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. Lancet 1998; 351(suppl III): 2-4.
17. LCI-protocollen: www.infectieziekten.info/protocollen
18. SOA-diagnostiek en therapierichtlijnen, NVDV&NVOG&NVMM 2e editie 1997, Update 2002.
19. Workowski KA, Levine WC. Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines 2002. MMWR 10. 2002;52 (RR-6); 18-30.
20. Rothenberg RB, Wasserheit JN, St. Louis ME et al. The effect of treating sexually transmitted diseases on transmission of HIV in dually infected persons. Sex Trans Dis 2000; 27: 411-6.

Summary

Syphilis- a disease returning

Syphilis is a complex disease covering different aspects of modern medicine. After a steady decrease in incidence during the last century, the incidence has strongly increased since the mid-'90's, both internationally and in the Netherlands. As a result of this, the attention for the disease increased considerably, resulting in several publications and guidelines. This forms the background for this overview, discussing the origine of syphilis, the epidemiology, clinical picture and preventive measures. As preventive measures the use of condoms and partner notification are essential. A decision to reintroduce syphilis as a notifyable disease could be useful in the fight against syphilis.