Syfilis

Een adaptatie van de Duodecim richtlijn naar de Belgische context

Auteur: Baptiste Ghyselen, KU Leuven

In samenwerking met Aurélie Casier, KU Leuven

Promotor: prof. dr. Inge Derdelinckx, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2015-2017

DANKWOORD

Mijn dank gaat in de eerste plaats uit naar mijn promotor prof. dr. Inge Derdelinckx, staflid infectieziekten UZLeuven. Zowel haar deskundige begeleidingsmomenten als haar actieve deelname tijdens het veldonderzoek hebben het proces in de goede richting gestuurd. Onze voordracht in het cultureel centrum van Overijse op een achtergrondmuziek van de repeterende lokale fanfare zullen mij zeker bijblijven.

Daarnaast verdient mijn ex-collega HAIO Aurélie Casier een bijzonder dankwoord voor de stimulerende samenwerking gedurende het eerste jaar. Ik wens haar veel succes toe met haar nieuwe, en reeds aangevangen, uitdaging.

Ik dank ook de leden van EBM*Practice*Net, in het bijzonder Martine Goossens en dr. Nicolas Delvaux, voor het structureren van het adaptatieproces en hun feedback op de leermomenten.

Verder wil ik mijn praktijkopleider dr. Ann Deben en collega's dr. Jan De Bondt en dr. Margaux Thumas bedanken voor de warme opleidingsplaats van de afgelopen 2 jaar.

Deze masterproef was niet mogelijk geweest zonder de artsen van de LOK-groep Overijse en de HAIO's uit mijn seminariegroep onder begeleiding van dr. Leo Pas. Dank ook aan hen.

Tenslotte gaat mijn dank uit naar mijn vriendin, ouders, broers, schoonzussen en vrienden voor hun aanwezigheid, begrip en aanmoedigingen.

ABSTRACT

TITEL

Syfilis. Een adaptatie van de Duodecim richtlijn naar de Belgische context.

AUTEUR

Baptiste Ghyselen, huisarts in opleiding, KU Leuven
(In samenwerking met Aurélie Casier, huisarts in opleiding, KU Leuven)

PROMOTOR

Prof. dr. Inge Derdelinckx, KU Leuven

CONTEXT

Deze masterproef betreft een adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn 'Syfilis' naar de Belgische zorgcontext onder begeleiding van de leescommissie van EBM*Practice*Net.
In België is syfilis de laatste jaren aan een opmars bezig, voornamelijk in de subgroep van mannen die seks hebben met mannen. Het aandeel HIV-coinfectie is aanzienlijk. De ziekte, berucht voor zijn complexe ziektebeelden en ingewikkelde diagnostiek, doet vele artsen terugdeinzen. De vroegtijdige opsporing, een adequate behandeling en de nodige bron-en contactopsporing zijn echter van groot belang. Deze factoren verenigd maken een solide richtlijn voor de huisarts onontbeerlijk.

ONDERZOEKSVRAGEN

In totaal werden er zeven klinische vragen opgesteld. Deze masterproef werkt volgende vragen uit: 'Wanneer moet een huisarts aan syfilis denken?', 'Welke diagnosen moet een huisarts overwegen bij een patiënt met een kliniek van primaire syfilis?', 'Welke labotest(s) worden in de eerste lijn uitgevoerd bij een vermoeden van syfilis?'. De overige klinische vragen, met betrekking tot behandeling, follow-up en partneridentificatie, werden uitgewerkt door Aurélie Casier.

METHODE

De geadapteerde aanbevelingen kwamen tot stand met de ADAPTE-procedure uitgeschreven in het handboek 'Adaptatie Duodecim richtlijnen' uitgegeven door EBM*Practice*Net. Vanuit de klinische vragen werden relevante richtlijnen gezocht door verschillende internationale databanken en Belgische EBM bronnen te consulteren. De geselecteerde literatuur werd gescreend en de weerhouden richtlijnen werden beoordeeld door middel van het AGREE II instument. Vervolgens werden de pertinente kernboodschappen geïnventariseerd en gewaardeerd op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. In consensus werden de aanbevelingen geselecteerd die nagelezen werden door de leescommissie van EBM*Practice*Net.
Na de apdaptatiefase volgde de implementatiefase waarin de aangepaste aanbevelingen voorgelegd werden aan een seminariegroep en een LOK-groep. Aan de hand van een PowerPoint met casuïstiek en een evaluatieformulier opgebouwd uit Likertschalen kon de richtlijn op inhoud en toepasbaarheid worden afgetoetst. Belemmerende en faciliterende factoren voor de implementatie werden eveneens in kaart gezet. Met deze peer review werd de richtlijn verder verfijnd en aangevuld tot de finale versie.

RESULTATEN

Uit de screeningsfase werden er 3 richtlijnen weerhouden waarmee de Duodecim richtlijn geadapteerd werd: 'UK national guidelines on the management of syphilis. BASHH, UK, 2015', 'Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC, US, 2015' en 'Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, Domus medica, België, 2012'. Inhoudelijke aanvullingen en mineure adaptaties werden doorgevoerd om de richtlijn toepasbaarder te maken in de eerstelijnszorg. Waar mogelijk werd een GRADE toegekend aan de aanbevelingen.

Uit de peer review bleek de syfilis-kennis bij huisartsen ondermaats. De geadapteerde richtlijn werd globaal als zinvol en toepasbaar beschouwd. Inhoudelijk ontbrak de uitwerking van een thema ‘epidemiologie’ en een thema ‘screening’. Verder werden enkele aanbevelingen als onduidelijk bevonden. Het gebrek aan kennis en ervaring werd als voornaamste hindernis in de toepassing van de richtlijn gerapporteerd. Met deze feedback werden er 5 bijkomende aanvullingen uitgewerkt om vorm te geven aan de finaal geadapteerde richtlijn.

CONCLUSIES

Om tegemoet te komen aan de noden van huisartsen werd de Duodecim richtlijn ‘Syfilis’ aangepast aan de Belgische zorgcontext. De adaptatie bleek zinvol en noodzakelijk. De vernieuwde richtlijn werd door peer review als goed toepasbaar gescoord.

TREFWOORDEN

Syphilis, syfilis, Lues, ICPC X70 (Syphilis female) - Y70 (Syphilis male)

INHOUDSTAFEL

Dankwoord 2
Abstract 3
Inhoudstafel 5
1. Inleiding 7
1.1. Keuze onderwerp....7
1.2. Doelstelling....7
1.3. Toelichting van het onderwerp en epidemiologie....7
2. Materialen en methoden 9
2.1. Het ADAPTE proces....9
2.2. FASE 1 - Screeningsfase 9
2.2.1. Stap 1 - Definiëren van de scope van de aanbevelingen....9
2.2.2. Stap 2 - Zoeken naar relevante richtlijnen 9
2.2.3. Stap 3 - Screenen van de gevonden richtlijnen....10
2.2.4. Stap 4 - Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 10
2.2.4.1. Stap 4.1 - Evalueren van de richtlijnen met AGREE II....10
2.2.4.2. Stap 4.2 - Inventarisaren van de inhoud van de aanbevelingen 10
2.2.4.3. Stap 4.3 - Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 10
2.2.4.4. Stap 4.4 - Waarderen van de aanbevelingen op samenhang....10
2.2.4.5. Stap 4.5 - Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid....11
2.2.5. Stap 5 - Selecteren van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 11
2.2.6. Stap 6 - Nazicht door de leescommissie 11
2.3. FASE 2 - Adaptatiefase....11
2.3.1. Stap 7 - Eerste versie opmaken....11
2.4. FASE 3 - Implementatiefase 12
2.4.1. Peer review 12
3.Resultaten....14
3.1. FASE 1 - Screeningsfase 14
3.1.1. Stap 1 - Definiëren van klinische vragen....14
3.1.2. Stap 2 - Zoeken naar relevante richtlijnen 14
3.1.3. Stap 3 - Screenen van de gevonden richtlijnen....16
3.1.4. Stap 4 - Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 18
3.1.4.1. Stap 4.1 - Evalueren van de richtlijnen met AGREE II....18
3.1.4.2. Stap 4.2 - Inventarisaren van de inhoud van de aanbevelingen 19
3.1.4.3. Stap 4.3 - Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 20
3.1.4.4. Stap 4.4 - Waarderen van de aanbevelingen op samenhang....21
3.1.4.5. Stap 4.5 - Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid....22
3.1.5. Stap 5 - Selecteren van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 22
3.1.6. Stap 6 - Nazicht door de leescommissie 23
3.2. FASE 2 - Adaptatiefase....23
3.2.1. Stap 7 - Opmaken van eerste versie....23
3.3. FASE 3 - Implementatiefase 32
3.3.1. Vooronderzoek....32
3.3.2. Evaluatie op inhoud en toepasbaarheid....33
3.3.3. Finale aanvullingen....36
4. De finale richtlijn....42
5. Finaal nazicht door de leescommissie....47
6. Discussie....48
6.1. Inzichten....48
6.2. Bedenkingen....48
7. Besluit....50

8. Referenties.....51
Bijlage 1 – Oorsponkelijke Duodecim richtlijn.....55
Bijlage 2 – GRADE systeem.....57
Bijlage 3 – Presentatie LOK-groep.....58
Bijlage 4 – Meerkeuzenvragenlijst.....65
Bijlage 5 – Evaluatieformulier geadapteerde richtlijn.....69
Bijlage 6 – Nazicht leescommissie.....71
Bijlage 7 – Handleiding toediening benzathine penicilline.....72
Bijlage 8 – Brief voor partnernotificatie.....73
Figuur 1 – Visgraatanalyse.....74

1. INLEIDING

1.1 KEUZE ONDERWERP

In 2010 ontstond onder impuls van het RIZIV het consortium 'EBM*Practice*Net'. Dit samenwerkingsinitiatief tussen verschillende Belgische organisaties begaan met EBM (Evidence Based Medicine) richtte een databank van praktijkrichtlijnen voor zorgverleners op. Naast Belgische richtlijnen biedt het elektronisch platform www.ebmpracticenet.be gratis toegang tot een verzameling van buitenlandse richtlijnen. De werkroep EBM*Practice*Net opteerde voor de internationaal geaccrediteerde 'Duodecim EBM Guidelines', uitgewerkt door de Finse huisartsenvereniging 'Duodecim'. Sinds 2012 worden deze stapsgewijs aangepast aan de Belgische context.

In kader van onze master-na-masterthesis kregen we als huisarts in opleiding (HAIO) de gelegenheid om deel te nemen aan dit adaptatieproces. Beter inzicht krijgen in het verloop van richtlijnontwikkeling en er zelf aan meewerken onder toezicht van professionals sprak me aan.

Met mijn collega HAIO Aurélie Casier engageerde ik mij begin oktober 2015 om een Duodecim richtlijn aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Uit een lijst beschikbare onderwerpen besloten we om het thema 'syfilis' voor te nemen. Syfilis, berucht voor zijn complexe ziektebeelden en ingewikkelde diagnostiek, leek ons een uitdagend onderwerp. Vele artsen, onszelf inbegrepen, deinzen terug voor de ziekte. Een vroege opsporing en behandeling is echter van groot belang en aangezien syfilis de laatste twee decennia in opmars is, lijkt een richtlijn aangepast aan de eerste lijn onontbeerlijk.

1.2 DOELSTELLING

In deze master-na-masterthesis wordt de oorspronkelijke Duodecim richtlijn 'Syfilis' herzien volgens het handboek 'Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBM*Practice*Net.be'(1). Dit handboek werd opgemaakt aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit'(2), een internationaal aanvaard instument voor het adapteren van bestaande aanbevelingen naar de lokale context. In een laatste fase worden de geadapteerde praktijkaanbevelingen afgetoetst bij de eindgebruikers van de richtlijn, namelijk huisartsen. Op basis van deze peer review worden eventuele aanvullingen of aanpassingen doorgevoerd om tot een finale versie te komen.

Tijdens het volledig proces leggen we ons toe op de ontwikkeling van een richtlijn die praktisch is voor de eerste lijn met een focus op het klinisch beeld, de differentieel diagnose, de diagnostiek, de behandeling en de follow-up van syfilis. Hiermee hopen we meer informatie beschikbaar te stellen aan huisartsen om hun klinische praktijk te verbeteren.

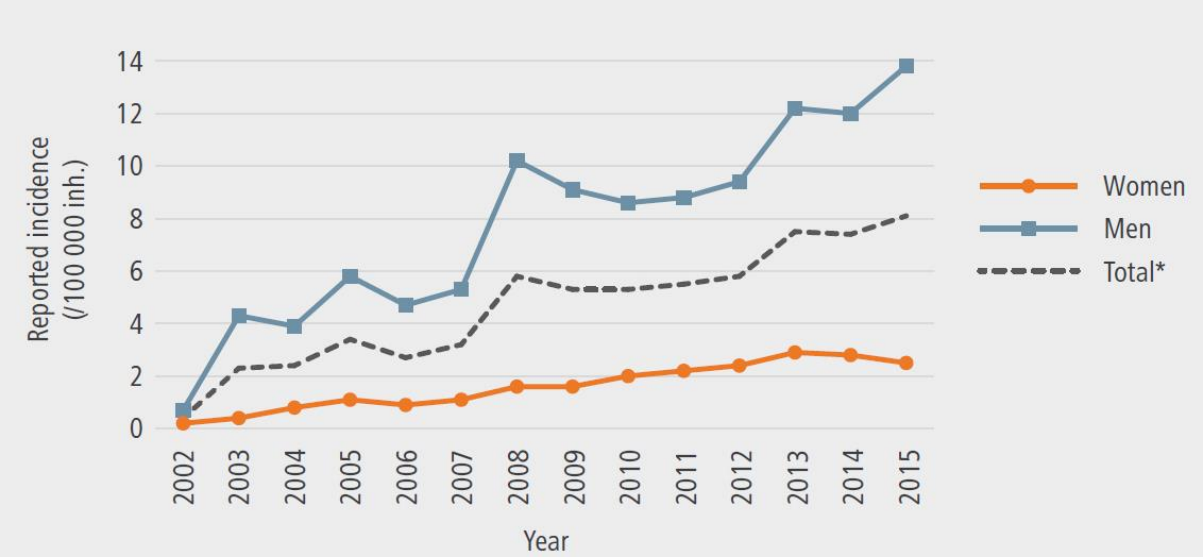
Om de kwaliteit te bewaken gebeurde de adaptatieprocedure onder supervie van de leescommissie en onze promotor professor Inge Derdelinckx.

1.3 TOELICHTING VAN HET ONDERWERP EN EPIDEMIOLOGIE

Syfilis is een veelzijdige systeemaandoening die veroorzaakt wordt door de spiraalvormige bacterie Treponema pallidum. De aandoening wordt in verschillende stadia ingedeeld naargelang de klinische en serologische bevindingen. Gezien de vele overeenkomsten met andere ziektebeelden kreeg syfilis de bijnaam 'the great imitator'. De infectie wordt opgelopen via seksueel contact (verworven) maar kan ook van moeder op kind worden overgedragen (congenitaal). De introductie van penicilline betekende de grote doorbraak in de behandeling ervan. Reeds in een vroeg stadium kunnen neurologische verschijnselen optreden en onbehandeld leidt syfilis tot ernstige en irreversiebele orgaanschade. Het tijdig opsporen en behandelen is dan ook van groot belang.

Aangiftecijfers van de peillaboratoria tonen aan dat België geconfronteerd wordt met een stijging van syfilis. Terwijl er in 2002 nog 46 mensen positief testten, liep dat in 2015 al op tot 906 nieuwe infecties. Dit is een gemiddelde jaarlijkse stijging van 28% (3). Redenen voor deze opmars zijn niet goed bekend. Het fenomeen van hivoptimisme wordt naar voren geschoven waarbij, door de ontwikkeling van effectieve anti-retrovirale therapie, de angst voor HIV wijkt en het onveilig seksueel gedrag toeneemt (4).

Hieronder de trend van de gerapporteerde geslachtsspecifieke incidentie (/100 000 inwoners) voor syfilis, België, 2002-2015 (3)



* inclusief de gevallen waarvoor het geslacht niet gerapporteerd werd.

In België wordt syfilis vooral bij mannen geregistreerd met een man/vrouw verhouding van 5,6:1 (3). 70% van de nieuwe gevallen treedt op in de subgroep van mannen die (ook) seks hebben met mannen (MSM) en ruim de helft is HIV positief (5) (6) (7).
Vele epidemiologische aspecten waaronder de incidentie-trend, de mannelijke predominantie, het percentage MSM en HIV co-infectie uit België zijn vergelijkbaar met die van andere Europese landen (7).

2. MATERIALEN EN METHODEN

2.1 HET ADAPTE PROCES

Om de adaptatie van uiteenlopende richtlijnen zo uniform mogelijk te maken, wordt er gewerkt via het draaiboek 'Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBM*Practice*Net.be'(1). Dit handboek werd opgemaakt aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit'(2), een internationaal aanvaard instrument voor het adapteren van bestaande aanbevelingen naar de lokale context.

De adaptatieprocedure omvat drie opeenvolgende fasen: een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. Hieronder worden deze fasen verder toegelicht. In het hoofdstuk 'resultaten' worden deze toegepast en uitgewerkt.

De verschillende fasen werden gedocumenteerd in een gestandaardiseerd matrix instrument. Dit instrument bestaat uit een excel document waarin elke fase wordt samengevat. De matrix is terug te vinden op de meegeleverde USB-stick.

2.2 FASE 1 – SCREENINGSFASE

De screeningsfase wordt onderverdeeld in 5 stappen:

- Stap 1: Definiëren van de scope van de aanbevelingen
- Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen
- Stap 3: Screenen van de gevonden informatie
- Stap 4: Waarderen van gevonden richtlijnen
- Stap 5: Beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd

2.2.1 STAP 1 – DEFINIËREN VAN DE SCOPE VAN DE AANBEVELINGEN

In deze eerste stap worden (sub)thema's geselecteerd waarvoor het zinvol is om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. De (sub)thema's worden vertaald in klinische vragen aan de hand van het PIPOH-principe. Hiermee kunnen de zoektermen éénvoudig gedefinieerd worden.

- P: patient population/disease characteristics
- I: intervenstion(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

2.2.2 STAP 2 – ZOEKEN NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen wordt een systematisch zoektocht uitgevoerd naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties. Hierbij wordt er gebruik gemaakt van MeSH-termen (Mediscal Subject Heading) en eventuele in-en exclusie criteria. De zoektocht wordt gestart op de database van GIN (Guidelines International Network). Zo deze onvoldoende informatie biedt, wordt de zoektocht via andere databases uitgebreid. Relevante bronnen van Belgische EBM publicaties omvatten onder meer het KCE, Minerva, Farmaka en het repertorium van BCFI.

2.2.3 STAP 3 – SCREENEN VAN DE GEVONDEN RICHTLIJNEN

In deze stap worden de richtlijnen geselecteerd die een doorgedreven beoordeling zullen ondergaan. Er wordt eerst nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord bieden op de klinische vragen. Vervolgens primeren de richtlijnen van betere kwaliteit in de verdere selectie.

2.2.4 STAP 4 – WAARDEREN VAN DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

2.2.4 STAP 4.1 EVALUEREN VAN DE RICHTLIJNEN MET AGREEII

Een doorgedreven beoordeling van de geselecteerde richtlijnen gebeurt met behulp van het AGREE II scoringssysteem (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) (8). Dit instument evalueert de methodologie en transparantie van richtlijnen. 23 items uit volgende 6 domeinen worden hierbij afgetoetst: 'onderwerp en doel', 'betrokkenheid van belanghebbenden', 'methodologie', 'helderheid en presentatie', toepassing' en 'onafhankelijkheid van de opsteller'. Op een schaal van 7 punten wordt een score per item toegekend. Elk richtlijn krijgt zo een totaalscore waarna een algemeen oordeel geformuleerd kan worden. De evaluatie gebeurt door beide onderzoekers onafhankelijk. In geval van discrepantie kan door consensus de score worden aangepast. Deze stap laat toe om een richtlijn alsnog uit te sluiten voor verdere adaptatie.

Indien de resultaten van het ontwikkelingsproces van de richtlijn ontbreken, wordt er contact opgenomen met de auteurs. Dit om de kwaliteit van evaluatie te garanderen.

2.2.4 STAP 4.2 INVENTARISEREN VAN DE INHOUD VAN DE AANBEVELINGEN

Per klinische vraag worden de aanbevelingen van zowel de weerhouden richtlijnen als van de Duodecim richtlijn geïnventariseerd in een matrix. Deze worden aangevuld met hun onderliggende evidentie en hun gegeven graad van aanbeveling. Een manier om niveaus van evidentie en sterkten van aanbevelingen weer te geven is het GRADE-systeem (9) (bijlage 2). Niet alle richtlijnontwikkelaars maken hiervan gebruik en soms hanteren ze een eigen ontwikkeld systeem.

2.2.4 STAP 4.3 WAARDEREN VAN DE AANBEVELING OP COURANTHEID

Nadien wordt nagegaan of de literatuur waarop de aanbevelingen zich baseren nog up-to-date is. Zo deze gedateerd is, wordt er naar recente informatie gezocht volgens het watervalprincipe. Hierbij wordt de zoektocht gestart in de database van Cochrane en aangevuld met deze van MEDLINE. Om de zoektocht te vergemakkelijken wordt van elk klinische vraag een PICO opgesteld en MeSH-termen bepaald. PICO staat voor:

- Patient: definitie van patiënten populatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat patiënt outcomes (vb.: genezing) zowel als system outcome (vb.: praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (vb.: daling in ziekte incidentie)

De selectie wordt verfijnd op gebied van publicatiedatum en publicatietype (random controlled trials, systematic reviews).

Finaal wordt in deze stap nog gezocht binnen de vijf grote medische tijdschriften (Annals of Internal Medicine, Britisch Medical Journal, The Lancet, JAMA and New England Journal of Medicine) naar relevante publicaties.

2.2.4 STAP 4.4 WAARDEREN VAN DE AANBEVELING OP SAMENHANG

Het waarderen van aanbevelingen op samenhang gebeurt in drie stappen.

In de eerste stap wordt de zoekstrategie en de focus op de klinische vraag bekeken. Hiervoor zijn o.a. de uitgangsvragen, de zoekperiode, de in- en exclusiecriteria, de onderzochte databases en de gebruikte zoektermen van belang.

De tweede stap omvat de evaluatie tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Dit kan vergemakkelijkt worden door evidentietabellen te raadplegen. Zo deze niet voorhanden zijn, worden ze bij de auteurs opgevraagd. Belangrijke aspecten die besproken dienen te worden zijn: is de gebruikte evidentie voor de aanbeveling in samenspraak met de primaire eindpunten van de geselecteerde studies? werd de heterogeniciteit van de verschillende studies besproken? zijn er kritische besprekingen van de geselecteerde studies geïncludeerd en komen deze overeen met de aanbeveling? komen de in- en exclusiecriteria van de gebruikte studies overeen met die van de richtlijn?

De laatste stap zoekt naar consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling. Belangrijke aspecten die besproken dienen te worden zijn: werd de methode voor de toekenning van het evidentieniveau besproken? werden kosten en baten van de aanbeveling besproken? werd er een proces beschreven over de toekenning van de graad van aanbeveling?

2.2.4 STAP 4.5 WAARDEREN VAN DE AANBEVELINGEN OP TOEPASBAARHEID

Vervolgens wordt voor elke aanbeveling nagegaan of deze toepasbaar is in de Belgische context. Aandachtspunten zijn: controleren van de doelgroep en patiëntengroep, beoordelen van de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, beoordelen of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (kostprijs/terugbetaling/beschikbaarheid van testen, behandelingen en medicatie) en nagaan of er geen culturele conflicten zijn die de implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

In de implementatiefase wordt deze stap verder afgetoetst bij de eindgebruikers.

2.2.5 STAP 5 – SELECTEREN VAN DE AANBEVELINGEN VOOR VERDERE ADAPTATIE

In deze cruciale stap van de screeningsfase worden de verschillende evaluatiebronnen (geselecteerde richtlijnen, nieuwe evidentie, Belgische EBM-informatie) overlopen om te bepalen of de Duodecim aanbevelingen al dan niet geadapteerd moeten worden. Indien adaptatie nodig geacht wordt, worden de richtlijnen en hun aanbevelingen geselecteerd die meegenomen worden in de adapatatiefase. Alle beslissingen worden nauwkeurig gedocumenteerd in de matrix en overlegd met promotor.

2.2.6 STAP 6 – NAZICHT DOOR LEESCOMMISSIE

De gegevens van stap 1 tot en met stap 5 worden voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net. Deze dient als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud.

2.3 FASE 2 - ADAPTATIEFASE

2.3.1 STAP 7- EERSTE VERSIE OPMAKEN

De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Zo deze aanbevelingen met hun toelichting onderling overeenkomen blijft de tekst van Duodecim ongewijzigd. In geval van belangrijke afwijkingen, wordt de tekst herschreven. De stijl die gehanteerd wordt in de Duodecim richtlijn wordt behouden.

Tevens krijgen de aanbevelingen die nog geen GRADE hebben en de nieuwe toegevoegde aanbevelingen een GRADE toegekend (9). Hiermee wordt op een overzichtelijke wijze en met een uniforme codering een uitspraak gedaan over de sterkte van aanbeveling (cijfercode 1 of 2) en de kwaliteit van evidentie (lettercode A, B of C). Zie bijalge X. Om tot een GRADE te komen worden er 5 stappen overlopen:

1. Begin met het niveau van bewijskracht in functie van het studietype.

2. ‘Downgrade’ of ‘upgrade’ dit niveau met volgende criteria: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias, effect size en dose response.
3. Ken een definitief niveau toe voor de kwaliteit van evidentie (A=hoog, B=matig of C=laag).
4. Evalueer factoren die een invloed hebben op de sterkte van aanbeveling: balans tussen voor- en nadelen, (on)zekerheid over de voorkeuren van de doelgroep, kostenefficiëntie en toepasbaarheid in de praktijk.
5. Bepaal de graad van aanbeveling (1=sterk of 2=zwak).

Door waar nodig de oorspronkelijke tekst van Duodecim te herschijven of aan te vullen en aan alle aanbevelingen een GRADE toe te kennen, wordt de eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgemaakt.

2.4 FASE 3 - IMPLEMENTATIEFASE

Door de stopzetting van Aurélies huisartenopleiding werd, na overleg met mijn promotor, besloten om haar geadapteerde aanbevelingen op te nemen in de implementatiefase.

2.4.1 PEER REVIEW

De geadapteerde richtlijn wordt voorgelegd aan een groep van gebruikers ter evaluatie. Hierbij wordt de richtlijn op inhoud en toepasbaarheid afgetoetst. Belemmerende en faciliterende factoren voor de implementatie worden in kaart gezet. Op basis van deze peer review kunnen aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde aanbevelingen.

In samenspraak met mijn promotor werd gekozen om de peer review uit te voeren via een voorstelling aan twee verschillende groepen van eindgebruikers.

De eerste groep was een seminariegroep van 8 huisartsen in opleiding (HAIO’s) en hun stagecoördinator (STACO). De tweede groep was een lokale kwaliteits-groep (LOK) bestaande uit 8 gevestigde huisartsen uit Overijse. De voorstellingen vonden respectievelijkk plaats op 29/11/2016 te Kortenberg en 9/12/2016 te Overijse. Om de mondelinge voorstelling te ondersteunen werd gebruik gemaakt van een PowerPoint presentatie (bijlage 3). Voor de uiteenzetting aan de LOK-groep werd ik bijgestaan door mijn promotor professor Derdelinckx die een aanvullende voordracht over syfilis hield.

Het eerste deel van de presentatie had als doel de huidige situatie alsook de kennis van de huisartsen omtrent syfilis in kaart te brengen. Er werd hiervoor vanuit een casus vertrokken waarna de deelnemers een meerkeuzenvragenlijst moesten invullen (bijlage 4). De vragen werden in 3 thema’s onderverdeeld (kliniek en differentieel diagnose – diagnostiek – behandeling en follow-up) om zo de klinische vragen te overkoepelen. De meerkeuzenvragenlijst werd ontwikkeld aan de hand van de online beschikbare vragenlijst ‘Syphilis Test Questions’ uit 2013 uitgewerkt door de CDC (10).

Dankzij dit vooronderzoek werden de deelnemers gestimuleerd om kritisch na te denken over het onderwerp.

In de volgende stap kregen de huisartsen en HAIO’s de vernieuwde richtlijn alsook een evaluatieformulier voorhanden (bijlage 5). Het evaluatieformulier was eveneens per thema onderverdeeld (kliniek en differentieel diagnose – diagnostiek – behandeling en follow-up – algemeen). In de vorm van een Likertschaal kon elk thema op inhoud (niet zinvol – weinig zinvol – neutraal – zinvol – zeer zinvol) en toepasbaarheid (niet toepasbaar – moeilijk toepasbaar – neutraal – toepasbaar – makkelijk toepasbaar) beoordeeld worden. Er was ook ruimte voor vrije opmerkingen. De deelnemers kregen opnieuw de opdracht om de vragenlijst uit het vooronderzoek op te lossen, ditmaal met behulp van de richtlijn. Per vraag werd de bijhorende aanbeveling geprojecteerd. Na een afgesloten thema vulden de deelnemers het bijhorend deel van het evaluatieformulier in. Tussendoor was er ruimte voor discussie waarvan de interessante elementen genoteerd werden. Afsluitend werd gepeild naar barrières en faciliterende factoren voor de implementatie van de richtlijn algemeen.

De ingevulde vragenlijsten en evaluatieformulieren werden anoniem verwerkt. De bespreking hiervan samen met de conclusies zijn terug te vinden in de resultaten. De faciliterende en belemmerende factoren worden aan

de hand van een visgraatanalyse voorgesteld. Hiermee werd besloten om aanvullingen toe te voegen aan de geadapteerde richtlijn. Zo kreeg de finale versie vorm.

3. RESULTATEN

3.1. FASE 1 - SCREENINGSFASE

3.1.1 STAP 1 - DEFINIËREN VAN DE KLINISCHE VRAGEN

Samen met mijn collega HAIO Aurélie Casier werden op basis van de Finse Duodecim richtlijn 'syfilis' (bijlage 1) de thema's 'kliniek', 'differentieel diagnose', 'diagnostiek', 'behandeling', 'follow-up' en 'partneridentifcatie' van syfilis weerhouden.
Dit vertaalde zich in de volgende klinische vragen met hun respectievelijke PIPOH:

Klinische vraag 1: Wanneer moet een huisarts aan syfilis denken?

P (Patient/Population)	: Algemene populatie
I (Intervention)	: Tekens en symptomen
P (Professional)	: Huisarts
O (Outcome)	: (Vermoedelijke) diagnose syfilis
H (Healtcare setting)	: Eerste lijn

Klinische vraag 2: Welke diagnosen moet een huisarts overwegen bij een patiënt met een kliniek van primaire syfilis?

P (Patient/Population)	: Patiënt met genitale/anale/orale ulcus
I (Intervention)	: Differentieel diagnostisch landschap opstellen
P (Professional)	: Huisarts
O (Outcome)	: Diagnose die geen syfilis is
H (Healtcare setting)	: Eerste lijn

Klinische vraag 3: Welke labotest(s) worden in de eerste lijn uitgevoerd bij een vermoeden van syfilis?

P (Patient/Population)	: Patiënt met vermoeden van syfilis
I (Intervention)	: Labotest(s)
P (Professional)	: Huisarts
O (Outcome)	: Diagnosestelling syfilis
H (Healtcare setting)	: Eerste lijn

Klinische vraag 4: Welke diagnosen moet de huisarts overwegen bij de kliniek van secundaire syfilis?
Klinische vraag 5: Wat is de behandeling van patiënten met syfilis in de eerste lijn?
Klinische vraag 6: Hoe verloopt de opvolging van een patiënt met syfilis door de huisarts?
Klinische vraag 7: Hoe gebeurt partneridentificatie?

Deze masterproef legt zich toe op de kliniek, de differentieel diagnose en de diagnostiek van syfilis. Hier zullen dan ook de eerste drie klinische vragen worden uitgewerkt. De andere thema's en hun klinische vragen komen aan bod in de scriptie van Aurélie Casier.

3.1.2 STAP 2 - ZOEKEN NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN EN BELGISCHE EBM PUBLICATIES

De verschillende PIPOH-elementen werden omgezet naar één overkoepelende MeSH-term 'syphilis'. Hiermee werd er in verscheidene databanken naar informatie rond het onderwerp gezocht.
De zoektocht vond plaats in januari 2016. Volgende databanken werden geconsulteerd:
1. Internationale klinische praktijkrichtlijnen

- Guidelines International Network (Scotland – www.g-i-n.net)
- National Guideline Clearinghouse (USA – www.guideline.gov)
- Evidence Search (UK – www.evidence.nhs.uk)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (Nederland – www.nhg.org)
- Trip Database (www.tripdatabase.com)

2. Nationale klinische praktijkrichtlijnen en relevante Belgische EBM literatuur

- RIZIV Richtlijnen (http://inami.fgov.be)
- Hoge gezondheidsraad (www.hgr-css.be)
- FOD gezondheidszorg (www.health.belgium.be)
- Richtlijnen Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (http://kce.fgov.be)
- Agentschap zorg-en gezondheid (www.zorg-en-gezondheid.be)
- Domus medica (www.domusmedica.be)
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (www.bcfi.be)
- Farmaka (www.farmaka.be)

De weerhouden richtlijnen moesten aan de volgende voorwaarden voldoen:
Inclusiecriteria: taal (nederlands, frans, engels), richtlijn, patiënt met syfilis
Exclusiecriteria: richtlijn ouder dan 5j

De weerhouden EBM-publicaties moesten aan de volgende voorwaarden voldoen:
Inclusiecriteria: taal (nederlands, frans, engels), Belgische literatuur over syfilis
Exclusiecriteria: publicatie biedt geen antwoord op één van de klinische vragen

Tabel 1 geeft een overzicht weer van de verschillende onderzochte databanken met de gebruikte MeSH-term 'syphilis'. Er wordt tevens een vermelding gemaakt van het aantal bekomen resultaten en hoe uiteindelijk de richtlijnen weerhouden werden.

Tabel 1

Geconsulteerde databank	**Aantal hits**	**Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)**	**Datum**
G-I-N	8	4 geselecteerd, 3 geëxcludeerd owv niet primaire scope, 1 geëxcludeerd owv eigen Duodecim richtlijn	16/jan/2016
Guidelin.gov	45	1 geëxcludeerd aangezien richtlijn al weerhouden werd op g-i-n.net, 44 geëxcludeerd owv niet primaire scope	14/jan/2016
Evidence.nhs.uk	198	3 geselecteerd, 193 geëxcludeerd owv niet primaire scope, 1 geëxcludeerd owv eigen Duodecim richtlijn, 1 geëxcludeerd aangezien richtlijn al weerhouden werd op g-i-n.net	14/jan/2016
Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)	8	1 geïncludeerd, 7 geëxcludeerd owv irrelevantie	17/jan/2016
Trip Database	6480	6091 geëxcludeerd aangezien geen richtlijnen, 385 geëxcludeerd owv niet primaire scope, 3 geëxcludeerd aangezien richtlijnen reeds weerhouden werden op 2 andere databanken	17/jan/2016
KCE	1	Geen publicatie weerhouden, exlusie van irrelevante richtlijn	17/jan/2016
HGR-CSS	25	2 geïncludeerd, 23 geëxcludeerd owv irrelevantie	17/jan/2016
Domus Medica	36	1 geëxcludeerd aangezien richtlijn al weerouden werd op HGR-CSS, 35 irrelevante publicaties	17/jan/2016
Minerva	0	Geen publicatie weerhouden	17/jan/2016
Farmaka	0	Geen publicatie weerhouden	17/jan/2016
RIZIV	0	Geen publicatie weerhouden	17/jan/2016
Agentschap zorg en gezondheid	8	1 geselecteerd, 6 niet relevante hits	19/jan/2016
BCFI	2	Benzylpenicilline blijft de eerste keuze voor de behandeling van primaire, secundaire en	17/jan/2016

		latente syfilis, met uitzondering van de oculaire en neurologische vormen	
FOD Volksgezondheid	25	Idem HGR-CSS	17/jan/2016

Voor elk van de geselecteerde richtlijnen werd op de website van de betrokken richtlijnontwikkelaar nagegaan of er update voorhanden was. Zo werd de richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis' gepubliceerd in 2008 door the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) in 2015 herzien.
Er werden in totaal 8 internationale richtlijnen en 3 Belgische EBM-publicaties weerhouden:

1. Internationale klinische praktijkrichtlijnen:
- Diagnosis and therapy of syphilis.
  S2K (National German Guideline), Duitsland, 2015
- Syphilis. New York State Department of Health.
  National Guideline Clearinghouse (NGC), USA, 2011
- Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines.
  British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), UK, 2006
- UK national guidelines on the management of syphilis.
  British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), UK, 2015
- Syphilis.
  NICE – CKS, National Institute for Health and Care Excellence Clinical Knowledge Strategies UK, 2014
- Syphilis Serology.
  UK Standards for Microbiology Investigations (SMI), UK, 2015
- European guideline on the management of Syphilis.
  Europa, 2014
- Het Soa-consult.
  Nederlandse huisartsen genootschap, Nederland, 2013

2. Belgische EBM-publicaties:
- Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen – Syfilis
  België, 2014
- Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk
  BAPCOC, Domus medica, België, 2012
- Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen.
  Domus Medica, Belgie, 2012

Daarnaast werd nog de Amerikaanse richtlijn 'Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015' van de CDC (= Center for Disease Control and prevention) aangereikt en sterk aanbevolen door onze promotor.

3.1.3 STAP 3 - SCREENEN VAN DE GEVONDEN RICHTLIJNEN

De 12 weerhouden richtlijnen werden gescreend op relevantie door titel en abstract te bestuderen. Meer bepaald werd er aandacht gegeven voor kliniek, differentieel diagnose, diagnositek, behandeling en follow-up van syfilis. 8 richtlijnen werden zo weerhouden voor een eerste screening. Zie tabel 2.
Tabel 2

Richtlijn	Organisatie	Land	Publicatiejaar
Diagnosis and therapy of syphilis	S2K (National German Guideline)	Duitsland	2015
UK national guidelines on the management of Syphilis	BASHH (British Association of Sexual Health and HIV)	UK	2015
Syphilis	NICE CKS (Clinical Knowledge Summaries)	UK	2014
European guideline on the management of Syphilis	European guideline editorial board	Europa	2014

Het SOA-consult	NHG (Nederlandse Huisartsen Genootschap)	Nederland	2013
Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen – Syfilis	Agentschap Zorg en Gezondheid	België	2014
Belgische Gids voor Anti-infectieuze behandeling in de Ambulante Praktijk	BAPCOC	België	2012
Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines	CDC (Centre for Disease Control and prevention)	VS	2015

De kwaliteit van de overblijvende richtlijnen werd kort getest door de richtlijnen te toetsen aan 3 vragen van het AGREE II instrument:

- Zijn er systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenchappelijk bewijsmateriaal?
- De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn beschreven?
- Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgesteld en besproken?

Na deze screening bleven er 5 richtlijnen over om kritisch te worden beoordeeld volgens de AGREEII-procedure in de volgende stap. Zie tabel 3.

- UK national guidelines on the management of syphilis.
  British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), UK, 2015 (11)
- European guideline on the management of syphilis.
  Europa, 2014 (12)
- Het Soa-consult.
  Nederlandse huisartsen genootschap, Nederland, 2013 (13)
- Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk
  BAPCOC, Domus medica, België, 2012 (14)
- Secually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.
  Center for Disease Control and prevention (CDC), VS, 2015 (15)

Tabel 3

Richtlijn	**Periode waarin naar literatuur werd gezocht**	**Bron geselec teerd**	**Commentaar**
Diagnosis and therapy of syphilis. S2K.	2005-2014	Nee	Meerdere klinische vragen worden beantwoord. De methodologie alsook de belangenconflict staan kort vermeld. Gezien de uitgewerkte versie enkel in het Duits beschikbaar is, werd deze geëxcludeerd.
UK national guidelines on the management of Syphilis. BASHH.	2007-2014	Ja	Richtlijn beantwoordt meerdere klinische vragen. De methodologie alsook de belangenconflict worden besproken.
Syphilis. CKS-NICE.	2008-2014	Nee	Richtlijn beantwoordt uitgebreid alle klinische vragen. Vanuit onze begeleidingsmomenten worden deze “Clinical Knowledge Summaries” niet aanbevolen. Ze baseren zich voornamelijk op andere richtlijnen. In dit geval op de "European guideline on the management of Syphilis, 2008" en de "UK national guidelines on the management of Syphilis, 2008".
European guideline on the management of Syphilis.	2008-20014	Ja	Richtlijn beantwoordt meerdere klinische vragen. Een systematische methode gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal wordt kort vermeld.
Het SOA-consult. NHG-Standaard.	2004-2013	Ja	De richtlijn beslaat een bredere topic namelijk “seksueel overdraagbare aandoeningen”. Toch is

			het antwoord op een aantal klinische vragen hierin terug te vinden. Gezien de gekende redelijke tot goede kwaliteit van NHG-standaarden wordt deze geïncludeerd.
Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen – Syfilis. Agentschap zorg-en gezondheid.	2004-2014	Nee	Geen beschreven methodologie, zoekstrategie, belangenconflict of sterktes/zwaktes.
Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC.	2008-2013	Ja	De richtlijn beslaat een bredere topic dan syfilis alleen. Toch worden meerdere klinische vragen besproken. De methodologie voor het opstellen van de richtlijn wordt goed besproken. Aanbevolen door promotor.

3.1.4 STAP 4 - WAARDEREN VAN DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

3.1.4.1 STAP 4.1 - EVALUEREN VAN RICHTLIJNEN MET AGREE II

De 5 geselecteerde richtlijnen werden door beide onderzoekers aan het AGREE II instrument onderworpen. Hieraan vooraf werden de auteurs van de BASHH en NHG richtlijn gecontacteerd om de resultaten van het ontwikkelingsproces op te vragen. Dit echter zonder resultaat.

Zonder grote discrepantie tussen de onderzoekers volgen hier de conclusies:

- De richtlijn 'European guidelines on the management of syphilis, 2014' werd verlaten gezien de lagere globale kwaliteit en onzekere methodologie (niet benoemen van de eindgebruikers, geen uitgangsvragen geformuleerd, onvolledige zoekstrategie, ontbreken van een uitgewerkte procedure voor het opstellen van de aanbevelingen, geen kostenanalyse, geen implementatieluik, geen uitwerking van de conflicterende belangen).
- De NHG-richtlijn 'Het SOA-consult' werd eveneens niet weerhouden. Deze werd opgesteld volgens de verouderde procedureboek waarbij de beoordeling van de literatuur en het opstellen van aanbevelingen op een weinig transparante wijze gebeurden.
- De richltijnen, met een hogere kwaliteitsscore, 'UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH', 'CDC - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015' en 'Belgische Gids voor Anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, 2012' werden wel positief beoordeeeld. Aangezien de laatste richtlijn enkel antwoord biedt op klinische vragen van mijn collega HAIO wordt deze door mij achtergelaten.

Hieronder de verkorte weergave van deze beoordeling met de AGREE II. De details zijn terug te vinden onder stap 4.1 van de matrix op bijgeleverde USB stick.

Tabel 4

	Aurélie	Baptiste
Richtlijn 1 - UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH		
Onderwerp en doel	20/21	19/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	8/21	11/21
Methodologie	22/56	23/56
Helderheid en presentatie	18/21	18/21
Toepassing	11/28	11/28
Onafhankelijkheid	14/14	14/14
Algemeen oordeel	Aanbevolen	Aanbevolen
De richtlijn scoort op meerdere domeinen van de AGREE II goed. De methodologie is echter onvoldoende uitgewerkt. Dit door het ontbreken van de resultaten van het ontwikkelingsproces volgens de BASHH Framework for Guideline Development.		

Richtlijn 2 - CDC - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015		
Onderwerp en doel	12/21	15/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	11/21	15/21
Methodologie	35/56	36/56
Helderheid en presentatie	14/21	15/21
Toepassing	4/28	5/28
Onafhankelijkheid	6/14	7/14
Algemeen oordeel	Sterk aanbevolen	Sterk aanbevolen
De richtlijn scoort op verschillende domeinen van de AGREEII goed. Goede score voor 'rigour of development' dankzij de uitwerking van key-questions en evidentietabellen. (Echter, niet voor al onze klinische vragen.)		
Richtlijn 3 - Belgische Gids voor Anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, 2012		
Onderwerp en doel	14/21	13/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	10/21	9/21
Methodologie	30/56	27/56
Helderheid en presentatie	21/21	21/21
Toepassing	8/28	6/28
Onafhankelijkheid	4/14	4/14
Algemeen oordeel	Aanbevolen	Aanbevolen
De richtlijn scoort op verschillende domeinen van de AGREEII goed, inclusief op de 'rigour of development'. Enkel met betrekking tot de klinische vragen over de behandeling van syfilis.		
Richtlijn 4 - 2014 European Guidelines on the management of syphilis		
Onderwerp en doel	6/21	6/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	6/21	6/21
Methodologie	23/56	22/56
Helderheid en presentatie	17/21	18/21
Toepassing	5/28	4/28
Onafhankelijkheid	5/14	4/14
Algemeen oordeel	Minder aanbevolen	Minder aanbevolen
Richtlijn scoort op verschillende domeinen van de AGREE II onvoldoende. De methodologie is onvoldoende uitgewerkt.		
Richtlijn 5 - NHG - SOA-consult, 2013		
Onderwerp en doel	15/21	15/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	11/21	11/21
Methodologie	29/56	29/56
Helderheid en presentatie	14/21	18/21
Toepassing	8/28	9/28
Onafhankelijkheid	2/14	3/14
Algemeen oordeel	Minder aanbevolen	Minder aanbevolen
Richtlijn scoort op verschillende domeinen van de AGREE II onvoldoende. Methodologie is onvoldoende uitgewerkt en hierdoor niet transparant.		

3.1.4.2 STAP 4.2 - INVENTARISEREN VAN DE INHOUD VAN DE AANBEVELINGEN

Voor de twee behouden richtlijnen alsook voor de Duodecim richtlijn werden de kernboodschappen per klinische vraag opgelijst in stap 4.2 van de matrix. Dit gebeurde per richtlijn in een verschillend tabblad om een overzicht te bewaren.

Voor *klinische vraag 2*, over de differentieel diagnose van primaire syfilis, was er geen informatie te terug te vinden in de BASHH richtlijn.

Een grade of recommendation en een niveau van evidentie werden enkel voor *klinische vraag 3* genoteerd voor de BASHH richtlijn. *Klinsche vraag 1* en *klinische vraag 2* zijn achtergrondvragen waarover geen aanbevelingen geformuleerd kunnen worden. Verder hanteren de Duodecim- en de CDC richtlijn geen GRADE (of andere manier ter waardering van aanbevelingen) voor hun kernboodschappen rond diagnostiek.

3.1.4.3 STAP 4.3 - WAARDEREN VAN DE AANBEVELING OP COURANTHEID

De Duodecim richtlijn werd in 2014 herzien. De laatste wijzigingen werden in 2015 toegevoegd. Deze aanpassingen worden echter niet expliciet vermeld. De aangehaalde evidentie is summier. Twee clinical reviews gepubliceerd in de Britisch Medical Journal en in de Lancet in 2007 vormen de basis van de aanbeveling (16) (17). Hiernaast wordt er ook naar 2 cochrane reviews en 4 studies verwezen die buiten de scope van onze klinische vragen en de eigenlijke richtlijn vallen. Details zie stap 4.3 van de matrix. Er kan worden gesteld dat de onderliggende evidence voor de Duodecim richtlijn eerder beperkt is en gedateerd. Een bijkomende zoektocht in de wetenschappelijke databasen dringt zich op.

De BASHH richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis' van 2008 werd in 2015 herzien. De belangrijkste wijzigingen zijn weergegegeven maar betreffen onze klinische vragen niet. De evidentie wordt uitgebreid geciteerd. Een deel van de evidentie omtrent de kliniek van syfilis is gedateerd. Zo bijvoorbeeld de belangrijke Oslo studie gepubliceerd in 1955 (18). Dit is te begrijpen aangezien het om algemene aspecten van de ziekte betreft die over de tijd onveranderd blijven (achtergrondvraag). Voor het subthema diagnostiek wordt voornamelijk naar de Europese richtlijn uit 2014 verwezen (12). Randinformatie wordt met aanvullende literatuur ondersteund.

De CDC richtlijn 'Sexually transmitted diseases treatment guideline, 2015' is een herziening van de richlijn uit 2010. Deze werkt aanbevelingen uit rond de behandeling, diagnose en preventiestrategieën van seksueel overdraagbare aandoeningen. Weinig aandacht gaat naar de kliniek van seksueel overdraagbare aandoeningen (waaronder syfilis). De summiere beschrijving van symptomen in functie van syfilis stadium wordt niet ondersteund door evidentie. Ook de voorgaande edities (tot 1993) werken dit verder niet uit. De differentieel diagnose van een genitale ulcus wordt kort uitgewerkt en slechts ondersteund door een observationele studie uit 1997 (19). Voor de aanbevelingen rond diagnostiek wordt er wel uitgebreid verwezen naar recente literatuur (20-34). Details zie stap 4.3 van de matrix.

Voor de 3 klinische vragen werd er gezocht naar recente literatuur.
Met de eerste klinische vraag *'Wanneer moet een huisarts aan syfilis denken*?' wordt er gezocht naar het natuurlijk verloop en klinische manifestaties van syfilis. De tweede klinische vraag *'Welke diagnosen moet een huisarts overwegen met een kliniek van primaire syfilis?*' peilt naar de differentieel diagnose van een anogenitaal of oraal ulcus. Deze twee vragen zijn achtergrondvragen waar er geen aanbevelingen rond geformuleerd kunnen worden. Achtergrondvragen vallen moeilijk te herleiden tot een 'PICO-structuur'. Ze worden beantwoord in review-artikelen, richtlijnen of consensusdocumenten en handboeken.
De derde klinische vraag '*Welke labotest(s) worden in de eerste lijn uitgevoerd bij een vermoeden van syfilis?'* is wel om te vormen in een PICO waarbij de watervalprocedure gebruikt kan worden.

P: suspected syphilis
I: laboratory test/ serologic test
C: no comparison
O: diagnosis syphilis

Voor *klinische vraag 1* werd in MEDLINE alsook in de 'big five of medical journals' gezocht gebruik makend van de zoektermen 'syphilis', 'clinical manifestations' en 'signs and symptoms'. De zoektermen werden verfijnd door een beperking op te stellen op het gebied van publicatiedatum (artikels na 2007), publicatietype (voorkeur voor 'reviews') en taal (Engels). De zoektocht leverde één review uit 2008, weliswaar zonder primaire data wat het minder relevant maakt (35).
Conclusie: voor de eerste klinische vraag werden er geen belangrijke studies gevonden die de informatie uit de geselecteerde richlijnen zou kunnen beïnvloeden.

Voor *klinische vraag 2* werd in MEDLINE alsook in de 'big five of medical journals' gezocht gebruik makend van de zoektermen 'primary syphilis', 'syphilis, 'genital ulcer', 'oral ulcer' en 'differential diagnosis'. De zoektermen werden verfijnd door een beperking op te stellen op het gebied van publicatiedatum (artikels na 2007),

publicatietype (voorkeur voor 'reviews') en taal (Engels). Uit MEDLINE werd er één relevante review weerhouden uit 2012:

- Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. Am Fam Physician. 2012;85(3):254-62. (36)

Conclusie: voor de tweede klinische vraag werd er een bijkomend review geselecteerd. Dit meer ter aanvulling dan ter correctie.

Voor klinische vraag 3 werd er eerst gezocht in de Cochrane library met als zoektermen 'syphilis', 'diagnosis', 'laboratroy test', 'serologic test', 'PCR' and 'dark field microscopy'. Dit leverde geen resultaten op. Vervolgens werd dezelfde zoekopdracht verder gezet in MEDLINE. Deze werd verfijnd door een beperking op te stellen op het gebied van de publicatiedatum (artikels na 2007), het publicatie-type (voorkeur voor 'systematic reviews', 'randomised controlled trials'en 'comparative study's') en de taal (Engels). Studies reeds aangebracht in de richtlijnen, werden weggelaten.
Uit MEDLINE werden volgende artikels nog weerhouden:

- Huh HJ, Chung JW, Park SY, Chae SL. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. Ann Lab Med. 2016;36(1):23-7 (37)
- Tong ML, Lin LR, Liu LL, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1116-2 (38)
- Simčič S, Potočnik M. Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic methods. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015;24(2):17-20 (39)
- Gayet-ageron A, Combescure C, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV. Comparison of Diagnostic Accuracy of PCR Targeting the 47-Kilodalton Protein Membrane Gene of Treponema pallidum and PCR Targeting the DNA Polymerase I Gene: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2015;53(11):3522-9 (40)
- Gayet-ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2013;89(3):251-6. (41)

De resultaten van de drie eerste studies (37-39) ondersteunen het gebruik van de reverse-sequence algoritme of de ECDC-reverse-sequence algoritme in de serologische diagnose van syfilis.
De resultaten van de twee laatste studies (40-41) beïnvloeden de richtlijnen niet en zijn dus van weinig toegevoegde waarden.
Conclusies: voor de derde klinische vraag werden er drie recente studies gevonden die als aanvulling op de richtlijnen gebruikt kunnen worden.

3.1.4.4 STAP 4.4 - WAARDEREN VAN DE AANBEVELING OP SAMENHANG

DE DUODECIM RICHTLIJN

De Duodecim richtlijn kon niet correct beoordeeld worden op samenhang door het ontbreken van het richtlijnontwikkelingsproces: geen zoekstrategie, geen samenvatting/interpretatie van evidentie en geen uitwerkingsproces van de aanbevelingen. Louter op basis van de referenties (16)(17) kan er gesteld worden dat er weinig inhoudelijke consistentie bestaat tussen de aanbevelingen voor *klinische vraag 3* en de geciteerde evidentie. Details zie stap 4.4 in matrix.

DE BASHH RICHTLIJN

Evidentie voor het opbouwen van de BASHH richtlijn werd aan de hand van een algemene zoekstrategie verzameld. Er vond geen onafhankelijke systematische literatuur review per onderwerp of klinische vraag plaats. Op publicatiedatum en taal na, werden er geen specifieke in-en exclusiecriteria gehanteerd (vb. doel van de studie, studietype). Door de summier uitgewerkte zoekstrategie, is het moeilijk aan te geven of deze conistent is met de klinische vragen. Er kan wel worden gesteld dat de geciteerde bronnen coherent zijn met de klinische vragen.

De consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten was eveens moeilijk te beoordelen door het ontbreken van evidentietabellen. Bovendien is een groot deel gebaseerd op expert opinie. Er werd contact opgenomen met de auteurs om een uitwerking van dit proces vast te krijgen, maar deze kon niet worden bekomen. Om dit wat op te vangen werden de samenvattingen van evidentie afgetoetst op de onderliggende literatuur waarnaar verwezen werd. Voor de uitwerking van de ziekteverloop en klinische verschijnselen konden er geen hiaten gevonden worden. Maar voor de serologische diagnostiek was hun interpretatie en samenvatting slechts gedeeltelijk consistent met geselecteerde evidentie. Zo worden er in de Europese richtlijn van 2014 (12), waarnaar de BASHH richtlijn verwijst, drie benaderingen voor de serologische diagnose van syfilis aangereikt (het traditioneel algoritme, het ECDC-reverse-sequence algoritme en het reverse-sequence algoritme). De BASHH richtlijn verkiest de ECDC reverse algoritme zonder de andere benaderingen aan te kaarten. Hun beweegreden hiervoor wordt niet besproken.
Uit de samenvattingen van evidentie worden uiteindelijk aanbevelingen geformuleerd. Hierbij wordt aan elke kernaanbeveling een niveau van evidentie en graad van aanbeveling gekoppeld volgens het GRADE-systeem. Het proces om tot deze kernaanbevelingen en hun respectievelijke GRADE te komen wordt niet weergegeven. De kwaliteit van evidentie alsook de sterkte van aanbeveling wordt niet besproken. Na doornemen van de samenvattingen van de evidentie, lijkt de manier waarop de kernaanbevelingen geformuleerd zijn hiermee consistent.

DE CDC RICHTLIJN

Een waardering van de aanbevelingen op samenhang gebeurde enkel voor *de derde klinische vraag* die tot de scope van de richtlijn behoort.
De zoekstrategie voor het hernieuwen van de richtlijn wordt uitgebreid weergegeven in een supplement-artikel (42). Er werden 'key questions' opgesteld waarna er één literatuuronderzoek plaats vond. De geraadpleegde databanken, de zoektermen en de in-en exclusiecriteria worden vermeld. Van de 2162 titels, werden er 100 als relevant voor de key questions beschouwd. Eén van de key question was 'What is the impact of using the reverse-sequence algorithm compared with the traditional algorithm when screening for syphilis? Gezien deze een belangrijk onderdeel vormt van onze klinische vraag kan er gesteld worden dat de zoekstrategie consistent is met de klinische vraag.
In het supplement-artikel wordt er gewerkt met evidentietabellen om een overzicht te geven van de beschikbare evidentie, van hun interpretatie en van hun beperkingen. Dit zorgt voor een goede consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de manier waarop de auteurs deze interpreteren en samenvatten.
In de richtlijn zelf wordt er gewerkt met rechtstreekse referenties. Hierdoor kan samenhang ontbreken tussen de bronnen, de samenvattingen ervan en de uiteindelijke aanbevelingen. Er wordt geen niveau van bewijskracht of aanbevelingsgraad per recommandatie toegekend.

3.1.4.5 STAP 4.5 - WAARDEREN VAN DE AANBEVELING OP TOEPASBAARHEID

De weerhouden achtergrondinformatie voor *klinische vraag 1* en *klinische vraag 2* is louter een beschrijving van ziektebeelden en ziekteverloop zonder expliciete aanbevelingen waardoor dit deel toepasbaar is in de Belgische zorgcontext.

Voor klinische vraag 3 zijn de aanbevelingen uit zowel de CDC- als de BASHH richtlijn gedeeltelijk toepasbaar. De besproken doelgroep en patiëntengroep kunnnen worden overgenomen. Er zijn geen culturele conflicten die de implementatie bemoeilijken. De moderene serologische testen (zowel de treponemale als non-treponemale testen) zijn in België beschikbaar en betaalbaar. Daarentegen is de directe diagnostiek via donkerveldmicroscopie of PCR-testen moeilijk toe te passen in de eerstelijnszorg in België aangezien de meeste laboratoria over deze technieken niet beschikken (43).

3.1.5 STAP 5 - SELECTEREN VAN AANBEVELINGEN VOOR VERDERE ADAPTATIE

Het selecteren van de Duodecim aanbevelingen die al dan niet geadapteerd moesten worden, gebeurde met volgende algemene overwegingen:

- De redactie van EBM*Practice*Net selecteerde de collectie van 'Duodecim EBM guidelines' omwille van hun solide EBM methode, de focus op de eerste lijn, de goede editoriale kwaliteit en de formele accreditatie door de UK National Health Service (NHS) van de Duodecim methode om richtlijnen te ontwikkelen (gebaseerd op de AGREE criteria). (44)
- Voor de Duodecim richtlijn 'Syfilis' is de aangehaalde evidentie echter summier zonder vermelding van bronnen met primaire data. Er ontbreekt een uitwerking van de zoekstrategie en de methodologie voor het opstellen van aanbevelingen. Bedenkingen over de 'rigour of development' rijzen hierbij op.
- De meeste aanbevelingen zijn consensus gebaseerd door het ontbreken van gefundeerde wetenschappelijke evidentie omtrent het onderwerp. Expert opinie die op zijn beurt op klinische ervaring, geval-en observationele studies en biologische waarschijnlijkheid steunt.
- De Duodecim richtlijn lijkt ons soms beknopt en onduidelijk uitgeschreven.

Voor de drie uit te werken klinische vragen werd besloten om de weergegeven informatie of aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn te adapteren. Naargelang de klinische vraag gebeurde dit op basis van de BASHH richtlijn, de CDC richtlijn of beide richtlijnen en al dan niet aangevuld met nieuwe bronnen. Het betrof vooral nuanceringen of inhoudelijke aanvullingen. Er was geen nieuwe evidentie die grote wijzigingen rechtvaardigde.

Voor *klinische vraag 1 'Wanneer moet een huisarts aan syfilis denken?'* bevat de oorspronkelijke Duodecim richtlijn meerdere elementen die overeenkomen met de BASHH- en CDC richtlijn. Door de richtlijnen minutieus te vergelijken kon worden vastgesteld dat de beschrijving van het ziekteverloop en de ziektebeelden in de Duodecim richtlijn onvolledig was en minder nauwkeurig. In de adaptatiefase moesten er dus relevante aanvullingen, toelichtingen en wijzigingen worden doorgevoerd.

De opgesomde differentieel diagnosen uit de Duodecim richtlijn, die een antwoord bieden op *kliniche vraag 2 'Welke diagnosen moet een huisarts overwegen bij een patiënt met een kliniek van primaire syfilis?'*, worden ook vernoemd in de CDC richtlijn en in het aanvullende review artikel (36). Deze bronnen vermelden echter nog een aantal bijkomende mogelijkheden waardoor de Duodecim richtlijn summier vervolledigd kon worden.

Voor de *derde klinische vraag 'Welke labotest(s) worden in de eerste lijn uitgevoerd bij een vermoeden van syfilis?'* werden de CDC en de BASHH richtlijnen naast de Duodecim richtlijn gelegd. Omtrent de te verkiezen primaire serologische screeningstest en hun respectievelijke confirmatietest kwamen de richtlijnen onderling niet overeen. Elk stelt een andere screeningsalgoritme voorop. In overleg met promotor en conform de Belgische zorgcontext diende de Duodecim richtlijn een mineure aanpassing te ondergaan op vlak van confirmatietest. De nieuwe evidentie werd ook hierbij aangehaald (37-39). Finaal werden er nog twee nieuwe aanbevelingen weerhouden en werd irrelevante toelichting weggelaten.

3.1.5 STAP 6 - NAZICHT DOOR DE LEESCOMMISSIE

De leescommissie van EBM*Practice*Net keurde de screeningsfase zonder aanpassingen goed. Fase 1 vormt hiermee een accurate basis voor de aanvullingen en mineure aanpassingen die in de adaptatiefase werden doorgevoerd. De feedback van de leescommissie is terug te vinden in bijlage (bijlage 6).

3.2. FASE 2 - ADAPTATIEFASE

3.2.1 STAP 7 - OPMAKEN VAN EERSTE VERSIE

In september 2016 werd een eerste versie opgemaakt van de geadapteerde Duodecim richtlijn. Er werd vertrokken vanuit de originele Duodecim tekst. De adaptatie gebeurde op basis van bovenstaande weerhouden literatuur en onder toezicht van promotor prof. Dr. Inge Derdelinckx. Aan elke aanbeveling werd ook een GRADE toegekend. Hieronder een overzicht van de adaptatie per klinische vraag. In het vet gemarkeerd worden wijzigingen of aanvullingen weergegeven en de doorhaalde tekst wordt achterwege gelaten. Een finale versie volgt nog na de implementatiefase.

KLINISCHE VRAAG 1: WANNEER MOET EEN HUISARTS AAN SYFILIS DENKEN?

GEADAPTEERDE AANBEVELINGEN

- De asymptomatische incubatieperiode duurt 3-4 weken waarna twee derde van de patiënten zichtbare symptomen vertoont
- **Primair stadium** (lokale infectie)
    - Een geïndureerd, pijnloos ulcus in het genitale gebied, soms ook in de anus of de orale regio
    - Lokale pijnloze zwelling van de lymfeklieren
    - **De ulcus verdwijnt spontaan na 3-8 weken**
- Het secundair stadium (veralgemeende infectie) treedt 6-8 weken na de blootstelling op
    - Algemene symptomen zijn malaise, koorts en vergrote lymfeklieren
    - ~~Roseola eczeem lijkt op een diffuus viraal eczeem of geneesmiddelenrash~~
    - **Een wijdverspreide non-pruritische huiduitslag, typisch op handpalmen of voetzolen of verspreid over het hele lichaam**
    - **De huidlaesies kunnen variëren in hun verschijning: van maculair (roseola) tot maculopapulair, papulair of pustuleus (syfiliden)**
    - **De mucocutane letsels omvatten bloemkool-achtige formaties (condylomata lata) in de anogenitale regio en muceuze plaques buccaal, linguaal of genitaal**
    - ~~Syfilides, d.w.z. formaties van papels gevonden op handen en voeten of verspreid over het hele lichaam. Deze kunnen grote, bloemkoolachtige formaties (condylomata lata) vormen rond de anus of necrotisch worden bij patiënten met een slechte immuunrespons (vb. HIV).~~
    - Allopecia syfilitica, een typische kaalheid (“moth-eaten”), treedt op bij sommige patiënten
    - **De symptomen verdwijnen opnieuw spontaan**
- ~~Late symptomen treden bij ongeveer een derde van de onbehandelde patiënten op na 10-30 jaar. De belangrijkste zijn neurologische (atypische psychose, paralytische dementie) en vasculaire symptomen (aorta-aneurysme, valvulaire lekken)~~
- **Latente syfilis (asymptomatische stadium)**
    - **Na secundaire syfilis volgt een periode van latentie**
    - **De serologischie testen zijn positief zonder klinische verschijnselen**
    - **Vroeg latent: binnen het eerste jaar na infectie**
    - **Laat latent: na het eerste jaar van infectie of in geval van onbepaalde duur**
- **Tertiair stadium (late syfilis)**
    - Treedt op bij ongeveer een derde van de onbehandelde patiënten na 10-30 jaar
    - **De belangrijkste zijn gummateuze laesies (granulomen met centrale necrose vaak ter hoogte van huid en botten),** neurologische symptomen (paralytische dementie**, tabes dorsalis, meningovasculaire syfilis**) en cardiovasculaire symptomen (aorta-aneurysma, valvulaire lekken)
- **Neurosyfilis**
    - **Kan in elk stadium van syfilis optreden**
    - **Vroege neurologische verschijnselen omvatten onder andere: meningitis, craniale zenuwuitval, beroerte, veranderde mentale status, oogafwijkingen (waaronder blindheid), gehoorverlies en tinnitus**
    - **Late neurologische verschijnselen omvatten onder andere: algemene parese, meningovasculaire syfilis en tabes dorsalis**

TOELICHTING

De BASHH- en CDC richtlijn vormden de basis voor de aangebrachte aanvullingen en wijzigingen. In overleg met de promotor werden de volgende keuzen kritisch overwogen.

Aanvullingen die inhoudelijk van belang zijn:

- Het vermelden van de duur van primaire syfilis en het feit dat de symptomen ervan spontaan verdwijnen.
- Het vermelden dat manifestaties van secundaire syfilis eveneens spontaan verdwijnen.
- Een beschrijving en vermelding van het latente stadium ontbreekt in de oorspronkelijke richtlijn. Toch vormt dit onrechtstreeks een nuttige aanvulling op onze klinische vraag. Bovendien wordt de term ‘latente syfilis’

in de richtlijn onder het thema 'behandeling' vernoemd. De betekenis ervan moet dan ook voor de gebruiker te vinden zijn.

- Onder de kenmerken van tertiaire syfilis ontbreken, naast de cardiovasculaire- en neurologische syptomen, de gummata.
- Neurosyfilis wordt in de Duodecim richtlijn niet correct aangehaald. Neurologische symptomen kunnen immers ook optreden in een vroegtijdig stadium. Een huisarts moet hieraan denken gezien de therapeutische implicaties.

Nuanceringen die meer samenhang en duidelijkheid creëren:

- Een wijziging in woordkeuze: 'primary syphilis' of 'primary stage' is beter geschikt dan 'primary symptoms' naar analogie met de andere stadia.
- 'Roseola eczema resembles widely spread viral eczema or drug eruption' hoort eerder bij het thema 'differentiaaldiagnose'.
- De huid-en mucocutane letsels van secundaire syfilis moeten overzichtelijker en duidelijker verwoord worden.

De weerhouden achtergrondinformatie voor deze klinische vraag is louter een beschrijving van ziektebeelden en ziekteverloop zonder expliciete aanbevelingen waardoor er geen GRADE werd toegekend en besloten kan worden dat deze toepasbaar is in de Belgische zorgcontext.

KLINISCHE VRAAG 2: WELKE DIAGNOSEN MOET EEN HUISARTS OVERWEGEN BIJ EEN PATIËNT MET EEN KLINIEK VAN PRIMAIRE SYFILIS?

GEADAPTEERDE AANBEVELINGEN

- Primaire syfilis
  - **Infectieus**: genitale herpes ~~(de incubatietijd is kort bij primaire infectie, letsels komen in groepen voor en zijn pijnlijk, de lyfeklierzwelling is minder uitgesproken, maar de klieren zijn pijnlijk)~~, ulcus molle (zachte sjanker), **lymfogranuloma venereum**
  - **Non-infectieus**: geïnfecteerde coïtale of andere trauma, **aftae, psoriasis, fixed drug eruption, carcinoma**

TOELICHTING

De CDC richtlijn alsook een review artikel uit 2012 (36) vormden de basis voor de aangebrachte aanvullingen en wijzigingen. In overleg met de promotor werden de volgende keuzen kritisch overwogen.

- Diagnosen die zowel in de CDC richtlijn als in het review artikel vermeld worden, werden toegevoegd.
- Naar analogie met de twee bronnen, en voor de overzichtelijkheid werd een indeling gemaakt tussen infectieuze en non-infectieuze oorzaken.

De informatie is toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Er werd geen GRADE toegekend aangezien het om achtergrondinformatie betreft.

KLINISCHE VRAAG 3: WELKE LABOTEST(S) WORDEN IN DE EERSTE LIJN UITGEVOERD BIJ EEN VERMOEDEN VAN SYFILIS?

GEADAPTEERDE AANBEVELINGEN

- Serologie
  - Bepaling van de antistoffen tegen Treponema pallidum is de primaire screeningstest **GRADE 1C**
    - ~~De test wordt positief 3-4 weken na infectie~~
    - **Tot de treponemale testen behoren onder meer de EIA (enzyme immunoassay), de CIA (chemiluminescent immunoassay), de TPPA (Treponema pallidum particle agglutination assay) en de TPHA (Treponema pallidum haemaglutination assay)**
    - De test identificeert Treponema-antilichamen ook bij eerder behandelde of latente gevallen waarin de cardiolipinetest (non-treponemale-test) negatief kan blijven
  - ~~Een positief resultaat wordt bevestigd door immunoblottechniek~~
  - **Een reactieve treponemale test moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale-test (=cardiolipine test) GRADE 1C**

- **RPR en VDRL zijn evenwaardige testen**
- **Non-treponemale antilichaam-titers zouden correleren met de ziekte-activiteit en worden gebruikt om de respons op de behandeling te volgen. Bij voorkeur wordt steeds dezelfde test gebruikt**

~~- Als de Treponema pallidum-antilichaamtest niet beschikbaar is, worden zowel de cardiolipine als TPHA (Treponema pallidum haemagglutinatie) testen uitgevoerd~~
  - ~~De cardiolipinetest wordt positief 3-4 weken na infectie. Een lager titer is in veel gevallen een vals positief resultaat (zwangerschap, bindweefselziekte, infectie) of een serologisch litteken van een eerder behandelde infectie of latente syfilis~~
  - ~~De TPHA-test wordt gebruikt om de cardiolipinetest te bevestigen.~~
    - ~~Wordt iets later positief dan de cardiolipinetest~~
    - ~~Specifiek (bijna 100%)~~

- **Herhaal een negatieve serologische test voor syfilis op 6 en 12 weken na een geïsoleerde hoog-risico blootstelling GRADE 1C**

~~- FTA-abs (fluorescentietest) is een specifieke syfilistest, gebruikt in speciale gevallen (neurosyfilis, vermoeden van neonatale syfilis), want het detecteert ook IgM-antilichamen~~

- **Personen met klinische verschijnselen van neurosyfilis vereisen verdere specialistische investigaties GRADE 1C**
- **Donkerveldmicroscopie en** polymerasekettingreactie (PCR) **om Treponema pallidum rechtstreeks te detecteren uit laesies zijn definitieve methoden voor het diagnosticeren van vroege syfilis**, **maar** zijn nog niet in routinematig gebruik tot dusver **en worden hierdoor niet aanbevolen GRADE 2C**

'Bepaling van antistoffen tegen Treponema pallidum is de primaire screeningstest' **GRADE 1C**

TOELICHTING

Er bestaan 3 gangbare benaderingen voor de serologische diagnose van syfilis: *Het traditioneel algoritme, het reverse-sequence algoritme en het ECDC reverse-sequence algoritme* (46). *Het traditioneel algoritme* wordt nog steeds vooropgesteld door de CDC. Hierbij wordt een non-treponemale test (RPR of VDRL) als initiële test gebruikt dat bij reactiviteit bevestigd wordt door een treponemale specifieke test. *Het reverse-sequence algoritme* hanteert daarentegen een treponemale test als primaire screeningstest. Positieve stalen worden dan gecontroleerd met een kwanititatieve non-treponemale test. Deze benadering wordt door vele labo's in Noord-Amerika en in Europa gebruikt, inclusief door het UZLeuven (47). De CDC heeft hierover ook aanbevelingen geformuleerd. Als variant hierop hanteert de ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) het *ECDC reverse-sequence algoritme* waarbij een reactief treponemale screeningstest aangevuld wordt door een tweede, verschillende, treponemale test. Deze benadering wordt vooropgesteld in de BASHH richtlijn en in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn.

Bemerkingen om tot een consenus te komen:

- Tot op heden is er onvoldoende wetenschappelijke evidentie om één algoritme voorop te stellen.
- De laatste jaren trad er een verschuiving op in de screeningsstrategie van vele laboratoria wereldwijd: van een non-treponemale naar een treponemale testen als eerste stap (46).
- De keuze in algoritme hangt van een aantal factoren af: de syfilis prevalentie, de werkdruk, de nood aan automatisatie en de financiële middelen (46).
- De oorspronkelijke Duodecim richtlijn stelt een variant van het reverse-sequence algortime voorop.
- De voor-en nadelen van de reverse-sequence algoritme werden ontleed (zie verder).
- Zowel de non-treponemale testen als de treponemale testen zijn in België beschikbaar.
- Conform de Belgische zorg (47) en in samenspraak met prof. Inge Derdelinckx werd voor het reverse-sequence algoritme uit de CDC geopteerd.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie uit CDC richtlijn:

CDC richtlijn is een expert opinie die zich baseert op een andere expert-opinie (20) en een meerdere onderliggende observationele studies (23-34).

(20) Expert opinie gebaseerd op observationele studie = lage evidentie.

(23) – (34) zijn observationele studies; Retrospectieve cohort studies: (23) (24) (28) (29) (33), Prospectieve cohort studies: (25) (26) (27) (30) (31) (32) (34).

*Type evidentie uit BASHH richtlijn:

De BASHH refereert enkel naar de Europese richtlijn van 2014 (12) zonder onderliggende studies aan te geven. Deze Europese richtlijn is op zijn beurt een expert-opinie dat onder meer refereert naar de CDC richtlijn en een aantal observationele studies die ondelring kruisreferenen. Er zijn geen toegevoegde referenties.

*Type evidentie uit nieuwe bronnen met primaire data:

Drie observationele studies (prospectieve cohort studies) met een lage graad van evidentie (37) (38) (39).

*Downgraders studies:

- Beperkingen in studie-kwaliteit: ontbreken van klinische data (23) (24) (28) (29) (33), geen head-to-head vergelijking (23) (24) (24) (37), ontbreken van gouden standaard (27), twijfels over modelling data (31) (32).
- Beperkingen in directness: studies verschillen in populatie (hoge prevalentie-populatie (26) (38) (39), lage prevalentie populatie (30) (37) , gemengde populatie (28)), studies verschillen in interventie en outcome (seroconcordante/discordante resultaten door gebruik van de reverse algoritme (23) (24) (28) (34) (37) /prevalentie van syfilis igv gebruik van de reverse algoritme (29)/kosten igv gebruik van reverse algoritme (31) (32)/management van serodiscordante patiënten (25)/performantie van EIA IgM/IgG in syfilis screening in hoog risico populatie (26)/verandering in testing na introductie van reverse algoritme (33)/diagnostische accuraatheid van 3 algoritmes (38) (39)).

*Upgraders studies:

- Geen gevonden.

*Besluit:

- Voornamelijk expert opinie gezien de lage evidentie uit observationele studies. Kwaliteit van evidentie zeer laag = lettercode C.

<u>BEOORDELING VAN GRAAD VAN AANBEVELING</u>

*De voordelen van een treponemale test (TT) als primaire screeningstest overwegen de nadelen

- Voordelen TT:
  - Geautomatiseerd, weinig arbeidsintensief, grote volumes.
  - Niet-operator afhankelijk.
  - Hoge specificiteit en sensitiveit (38).
  - Betere detectie van vroege primaire syfilis en late latente syfilis (33) (29).
- Nadelen TT:
  - Onmogelijkheid om onderscheid te maken tussen actieve en reeds behandelde syfilis infectie.
  - Serodiscordante resultaten (=vals positieven) in lage prevalentie popualtie (24) (30).
  - Hogere kost door meer follow-up en overbehandeling (31) (32).

*Andere overwegingen:

- Het belang van de uitkomst is groot; namelijk de diagnose van syfilis.
- Het onderzoek is gemakkelijk uitvoerbaar en beschikbaar in België.
- Geen studie beschikbaar over voorkeuren patiënten.
- Hogere kost door meer follow-up en overbehandeling (31) (32).

*Besluit:

- Sterke graad van aanbeveling = cijfercode 1.

Totale GRADE voor het bepalen van antistoffen tegen treponema pallidum als primaire screeningstest = GRADE 1C

TOT DE TREPONEMALE TESTEN BEHOREN ONDER MEER DE EIA (ENZYME IMMUNOASSAY), DE CIA (CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY), DE TPPA (TREPONEMA PALLIDUM PARTICLE AGGLUTINATION ASSAY) EN DE TPHA (TREPONEMA PALLIDUM HAEMAGLUTINATION ASSAY)

TOELICHTING

Gezien er verschillende treponemale testen bestaan, rijst de vraag of er één van deze de voorkeur krijgt. Duodecim geeft aan dat de EIA (Enzyme Imunoassay) gevoelig en specifiek is zonder deze expliciet voorop te stellen. De BASHH geeft de EIA (Enzyme Imunoassay) of de CIA (Chemiluminiscent Immunoassay) op als de te verkiezen screeningstesten. De CDC specifieert er geen en schrijft: 'CDC plans to conduct studies to compare head-to head the performances of EIA's, CIA's, the TP-PA test, the FTA-ABS test and a new treponemal test that utilizes an alternative format, using specimens from well-defined patient populations whose clinical histories and syphilis risk are known'.

Bemerkingen om tot consensus te komen:

- Er is onvoldoende evidentie om één of meerdere van de treponemale testen voorop te stellen.
- Op de aanvraagformulieren voor laboratoriumonderzoeken in België in de eerstelijn is de keuze beperkt tussen een treponemale en een non-treponemale test. Onder de treponemale testen kan er niet gekozen worden.
- Het al dan niet aanbevelen van een treponemale test wordt voor een huisartsensetting (=doelgroep van richtlijn) als te specialistisch beoordeeld.

Besluit: in overleg met de promotor werd geopteeerd om hiervan geen aanbeveling te maken en zich te beperken tot het benoemen van de verschillende treponemale testen.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie uit CDC richtlijn en de BASHH richtlijn:

- Geen ondersteunende studies. Noch de CDC, noch de BASHH verwijzen naar bronnen.

*Besluit:

- Enkel expert opinie gezien het ontbreken van studies. Kwaliteit van evidentie zeer laag = lettercode C.

EEN REACTIEVE TREPONEMALE TEST MOET WORDEN AANGEVULD MET EEN KWANTITATIEVE NON-TREPONEMALE-TEST (=CARDIOLIPINE TEST) **GRADE 1C**

TOELICHTING

Zoals eerder vermeld, werd, conform de Belgische zorg en in overleg met prof. Inge Derdelinckx, voor het reverse-sequence algoritme geopteerd die de CDC aanhaalt. Deze raadt aan om een positieve treponemale test aan te vullen met een kwantitatieve non-treponemale test ter confirmatie. Dit verschilt van zowel de BASHH richtlijn als van de oorspronkeleijke aanbeveling. Waar de BASHH redactie een andere treponemale test ter confirmatie aanbeveelt, raadt de Duodecim specifiek een immunoblot test aan.

Bemerkingen om tot consensus te komen:

- Het reverse-sequence algortime wordt consequent toegepast.
- Door een kwantitatieve non-treponemale test te gebruiken wordt naast bevestiging van de diagnose ook meteen de ziekteactiviteit bepaald.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie waarop de CDC richtlijn en onze aanbeveling steunt:

- Een expert opinion report (20), een review (51) en een retrospectieve observationele studie (52).

*Downgraders studies:

- Geen gevonden.

*Upgraders studies:

- Geen gevonden.

*Besluit:

- Voornamelijk expert opinion. Kwaliteit van evidentie zeer laag = lettercode C.

BEOORDELING VAN GRAAD VAN AANBEVELING

*Experten bevelen dit aan en gaan er dus vanuit dat de voordelen opwegen tegen de nadelen.

*Andere overwegingen:

- Het belang van de uitkomst is groot; namelijk de diagnose van syfilis.
- Naast bevestiging van de diagnose, wordt ook de ziekteactiviteit bepaald.
- Het onderzoek is gemakkelijk uitvoerbaar en beschikbaar in België.
- Geen studie beschikbaar over voorkeuren patiënten.

*Besluit:

- Sterke graad van aanbeveling = cijfercode 1.

Totale GRADE voor het moeten aanvullen van een reactieve treponemale test met een kwantitatieve non-treponemale test (=cardiolipine test) = GRADE 1C

HERHAAL EEN NEGATIEVE SEROLOGISCHE TEST VOOR SYFILIS OP 6 EN 12 WEKEN NA EEN GEÏSOLEERDE HOOG-RISCIO BLOOTSTELLING **GRADE 1C**

TOELICHTING

Om een infectie met voldoende zekerheid uit te sluiten, moet de patiënt zich buiten de vensterperiode bevinden. De vensterperiode is de tijd tussen de besmetting en het moment waarop de infectie opgespoord kan worden. Deze verschilt naargelang de test en de op te sporen infectie. Duodecim raakt dit thema niet expliciet aan. Ze vermelden enkel dat de treponemale EIA positief wordt 3 à 4 weken na infectie. De BASHH verwoordt dit wel concreet met 'Repeat negative serological tests for syphilis at six and 12 weeks after an isolated episode which is high risk for exposure to syphilis 1B'. De CDC vermeldt dit onrechtstreeks in hun thema 'Management of sex partners' waar ze eveneens 90 dagen als cut-off hanteren.

Bemerkingen om tot een consensus te komen:

- Het betreft essentiële informatie. De vals-negatieve diagnosen, door de vensterperiode niet te respecteren, worden hiermee geëlimineerd.
- Er is onvoldoede data over de snelheid waarop de eerste antistoffen (IgM) detecteerbaar worden na infectie (20).

Besluit:

- De Duodecim richtlijn werd met de BASHH aanbeveling aangevuld.
- Het deel 'de EIA test wordt positief 3 à 4 weken na infectie' werd niet overgenomen.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie waarop de BASHH richtlijn steunt:

- Geen gespecifieerd. BASHH kent echter voor deze aanbeveling een niveau van bewijskracht B (= matig niveau van bewijskracht).

*Besluit:

- Enkel expert opinion. Kwaliteit van evidentie werd aangepast van een B naar C (= lage evidentie).

BEOORDELING VAN GRAAD VAN AANBEVELING

*Experten bevelen dit aan en gaan er dus vanuit dat de voordelen opwegen tegen de nadelen (=consensus). Door de aanbeveling toe te passen vermindert het aantal vals-negatieve diagnosen. Het uitvoeren van twee bijkomende bloedonderzoeken is minder nadelig dan een syfilis diagnose over het hoofd te zien.

*Andere overwegingen:

- Het belang van de uitkomst is groot; namelijk de diagnose van syfilis.
- Het onderzoek is gemakkelijk uitvoerbaar en beschikbaar in België.
- Geen studie beschikbaar over voorkeuren patiënten.

*Besluit:

- Sterke graad van aanbeveling = cijfercode 1.

Totale GRADE voor het herhalen van een negatieve serologische test na 6 en 12 weken na een geïsoleerde hoog-risoico blootstelling = GRADE 1C

PERSONEN MET KLINISCHE VERSCHIJNSELEN VAN NEUROSYFILIS VEREISEN VERDERE SPECIALISTISCHE INVESTIGATIES GRADE 1C

TOELICHTING

Duodecim schrijft 'FTA-abs (fluorescentietest) is een specifieke syfilistest, gebruikt in speciale gevallen (neurosyfilis, vermoeden van neonatale syfilis), want het detecteert ook IgM-antilichamen'.

Bemerkingen om tot een consensus te komen:

- Deze stelling wordt als weinig relevant beoordeeld voor de eerste lijn. De diagnose van neurosyfilis met o.a. de analyse van het cerebrospinaal vocht valt buiten de competenties van een huisarts.
- Bovendien is de stelling onvolledig en kan ze tot misvattingen leiden.
- Pertinenter voor de eerste lijn zijn volgende aanbevelingen: 'Those with possible gummatous, neurological or cardiovascular symptoms or sign require examination and further evaluation by appropriate specialists 1C' uit de BASHH en 'Further testing is warranted for persons with clinical signs of neurosyphilis' uit de CDC.

Besluit:

- De stelling uit de Duodecim richtlijn werd om deze redenen vervangen door een synthese van bovenvermelde aanbevelingen.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie waarop de BASHH- en de CDC richtlijn steunen:

- Geen gespecifieerd. BASHH kent echter voor deze aanbeveling een niveau van bewijskracht C (= laag of zeer laag niveau van bewijskracht).

*Besluit:

- Enkel expert opinion. Laagste kwaliteit van evidentie = lettercode C.

BEOORDELING VAN GRAAD VAN AANBEVELING

*De experten bevelen dit aan en gaan er dus vanuit dat de voordelen opwegen tegen de nadelen(=consensus).

*Andere overwegingen:

- Het belang van de uitkomst is groot; namelijk de diagnose van neurosyfilis.
- Doorverwijzing naar tweede of derde lijn is haalbaar met een minimale financiële barrière.
- Geen studie beschikbaar over voorkeuren patiënten.

*Besluit:

- Sterke graad van aanbeveling = cijfercode 1.

Totale GRADE voor het doorverwijzen van personen met tekens van neurosyfilis voor verdere specialistische investigaties = GRADE 1C

DONKERVELDMICROSCOPIE EN POLYMERASEKETTINGREACTIE (PCR) OM TREPONEMA PALLIDUM RECHTSTREEKS TE DETECTEREN UIT LAESIES ZIJN DEFINITIEVE METHODEN VOOR HET DIAGNOSTICEREN VAN VROEGE SYFILIS, MAAR ZIJN NOG NIET IN ROUTINEMATIG GEBRUIK TOT DUSVER EN WORDEN HIERDOOR NIET AANBEVOLEN GRADE 2C

TOELICHTING

Naast de indirecte diagnose van syfilis door middel van serologie kan de spirocheet ook rechtstreeks worden aangetoond. Hierbij wordt de Treponema pallidum in mucocutane letsels of lymfeklieren via donkerveldmicroscopie of PCR testen opgespoord. Duodecim schrijft hierover dat de nucleïnezuurdetectie-methoden, tot dusver, niet routinematig gebruikt worden. BASHH beveelt aan om donkerveldmicroscopie uit te voeren waar de nodige expertise en apparatuur aanwezig is 2A en schrijft dat de PCR-testen op letsels, waar het organisme verwacht kan worden, geschikt zijn 1A. De CDC geeft aan dat donkerveldmicroscopie en testen voor het rechtstreeks aantonen van T. pallidum uit wondvocht of weefsels de definitieve methoden zijn voor het diagnosticeren van vroege syfilis.

Overwegingen om tot een consensus te komen:

- Naast de nucleïnezuurdetectie-methoden kan T. pallidum ook rechtstreeks worden aangetoond uit mucocutane letsels via donkerveldmicroscopie.
- Observationele studies tonen aan dat deze directe diagnostische testen geschikt zijn voor de diagnostiek van vroege syfilis.

- In België zijn deze technieken in de meeste laboratoria niet beschikbaar (43).

Besluit:

- Inhoudelijk werd de stelling voor de volledigheid kort aangevuld.
- De stelling werd als aanbeveling geformuleerd.
- Het resultaat is een combinatie van de Duodecim-, de BASHH- en de CDC richtlijn toegepast op de Belgische zorgcontext.

BEOORDELING VAN DE EVIDENTIE

*Type evidentie uit de Duodecim richtlijn:

Twee review artikels (16) (17).

*Type evidentie uit BASHH richtlijn:

De BASHH citeert meerdere observationele case control studies (53-58) = lage evidentie.

*Type evidentie uit CDC richtlijn:

Expert opinie (20) gebaseerd op observationele studies = lage evidentie.

*Downgraders studies:

- Onnauwkeurigheid: steekproefomvang te klein: slechts 50 gevallen (53), 100 gevallen (54), 112 gevallen (55), 13 monsters (57) en 2 gevallen (58).
- Beperkingen in directness: No head-to-head comparison (54), indirect comparison (55) waarin een real- time-PCR-techniek vergeleken wordt met een reeds geïmplementeerde PCR-Assay, indirect population/interventie (57) daar het om rechtstreeks moleculaire diagnostiek gaat bij secundaire en tertiaire syfilis of (58) maaglaesies te wijten aan syfilis.

*Upgraders studies:

- Geen gevonden.

*Besluit:

- Voornamelijk expert opinie gezien de lage evidentie uit observationele studies. Laagste kwaliteit van evidentie = lettercode C.

BEOORDELING VAN GRAAD VAN AANBEVELING

* De experten bevelen deze directe methoden aan voor de diagnose van vroege syfilis op voorwaarde dat de de nodige expertise en uitrusting beschikbaar is. Aangezien de meeste labo's in België hier niet aan voldoen worden deze diagnostische onderzoeken niet aanbevolen.

*Besluit: Matige graad van aanbeveling om de onderoeken niet uit te voeren = cijfercode 2

Totale GRADE voor het niet aanbevelen van donkerveldmicroscopie en polymerasekettingreactie (PCR) om Treponema pallidum rechtstreeks te detecteren uit laesies = GRADE 2C

3.3. FASE 3 - IMPLEMENTATIEFASE

De aangepaste richtlijn werd in het najaar van 2016 voorgelegd aan een LOK-groep uit Overijse en een seminarie-groep uit Kortenberg. In totaal werden er 19 artsen waarvan 9 HAIO's betrokken in de evaluatiefase.

De gemiddelde leeftijd van de gevestigde artsen is 46 jaar en 7 maanden. Hiervan is 60% man. Hun werkervaring is gemiddeld 24 jaar. Gemiddeld zien zij 1 syfilis patiënt per jaar per arts. Eén arts, gedeeltelijk tewerkgesteld in Brussel centrum, ziet gemiddeld 7 syfilis patiënten per jaar. De andere artsen werken allen in de gemeente Overijse of Wezembeek-Oppem.

De gemiddelde leeftijd van de HAIO's is 28 jaar en 3 maanden. 80% zijn vrouwen. Hun werkervaring bedraagt gemiddeld 15 maanden. Gemiddeld wordt er minder dan 1 (0,6) syfilis patiënt per jaar per HAIO gezien. Alle HAIO's zijn tewerkgesteld in Vlaams-Brabant, in verscheidene gemeentes tussen Leuven en Brussel.

De twee voorstellingen verliepen met behulp van een PowerPoint presentatie (bijlage 3). Met het vooronderzoek werd de huidige situatie alsook de kennis van huisartsen omtrent syfilis in kaart gebracht. De deelnemers werden gestimuleerd om kritisch te denken over het onderwerp door middel van een casus en vragenlijst (bijlage 4). Vervolgens werd de richtlijn op inhoud en toepasbaarheid beoordeeld aan de hand van een evaluatieformulier (bijlage 5). Voor details zie hoofdstuk materialen en methoden.

3.3.1 VOORONDERZOEK

Aan de hand van een vragenlijst gekoppeld aan een casus kon er naar de kennis en de huidige situatie omtrent syfilis gepeild worden (bijlage 4).
De 12 meerkeuzevragen werden onderverdeeld in 3 thema's (kliniek en differentieel diagnose, diagnostiek, behandeling en follow-up).
De verdeling van het aantal juiste en foute antwoorden per thema per groep is de volgende:
Groep huisartsen (LOK-groep)

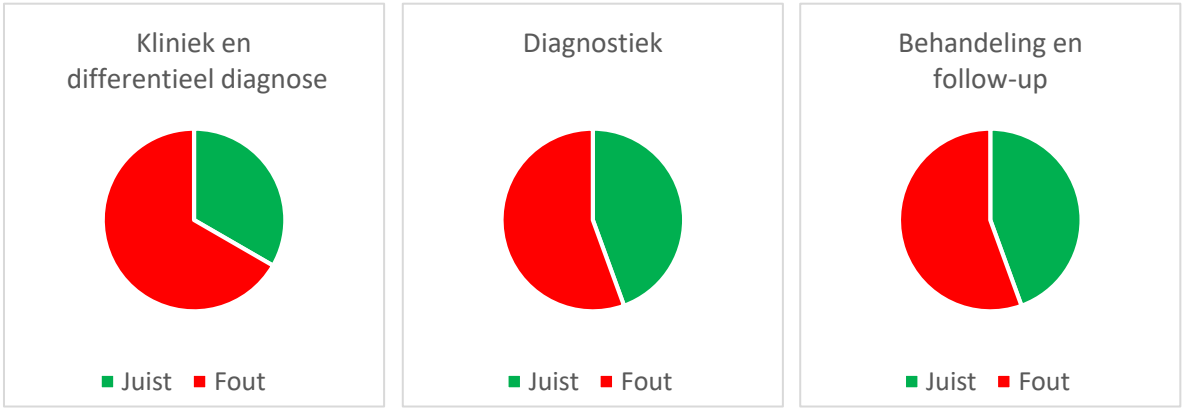
-Kliniek en differentieel diagnose: 12 juiste en 24 foute antwoorden.
-Diagnostiek: 8 juiste en 10 foute antwoorden.
-Behandeling en follow-up: 24 juiste en 30 foute antwoorden.

Groep HAIO's (seminarie-groep)

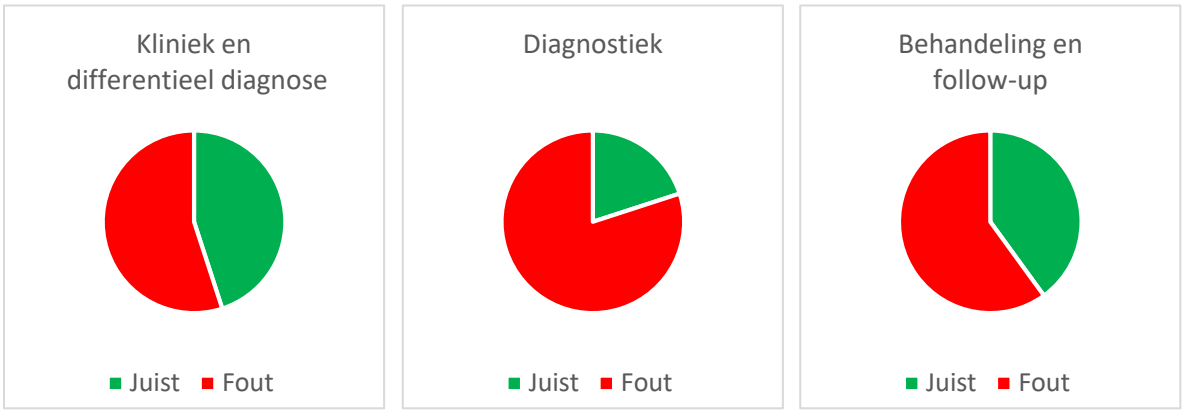
-Kliniek en differentieel diagnose: 18 juiste en 22 foute antwoorden.
-Diagnostiek: 4 juiste en 16 foute antwoorden.
-Behandeling en follow-up: 24 juiste en 36 foute antwoorden.

In de taartdiagrammen A. en B. worden deze resultaten op éénvoudige wijze weergegeven.

A. Verdeling van het aantal juiste en foute antwoorden per thema van de **LOK-groep**



B. Verdeling van het aantal juiste en foute antwoorden per thema van de **seminarie-groep**



Waarnemingen:

- Bij de ondervraagde artsen schiet de kennis over syfilis tekort:
  - → Er ontbreekt inzicht in de verschillende stadia en hun respectievelijke ziektebeelden.
  - → Er heerst onduidelijkheid over het gebruik en de betekenis van de verschillende serologische testen.
  - → De aangepaste behandelingsdosis alsook het toedieningsinterval in functie van het ziektestadium wordt onvoldoende beheerst.
  - → De serologische opvolging wordt vaak foutief geïnterpreteerd.
  - → De benadering van de seksuele partners is ondermaats.
- De artsen zijn zich bewust van het belang van vroegdiagnostiek, vroegbehandeling, partneridentificatie en meldingsplicht.
- De syfilis-incidentie onder de patiëntenpopulatie van de deelnemers ligt laag. Gemiddeld is er minder dan 1 syfiliscontact per jaar per arts.
- Het merendeel van de gevestigde huisartsen behandelen hun syfilis patiënten zelf zonder doorverwijzing (7/10). De HAIO's verkiezen daarentegen een verwijzing naar een specialist in tweede lijn (6/9). Ze voelen zich hiervoor onvoldoende competent. Drie HAIO's verwijzen naar de dienst infectieziekten, één naar een dermatoloog, één naar een neuroloog en één naar een uroloog.

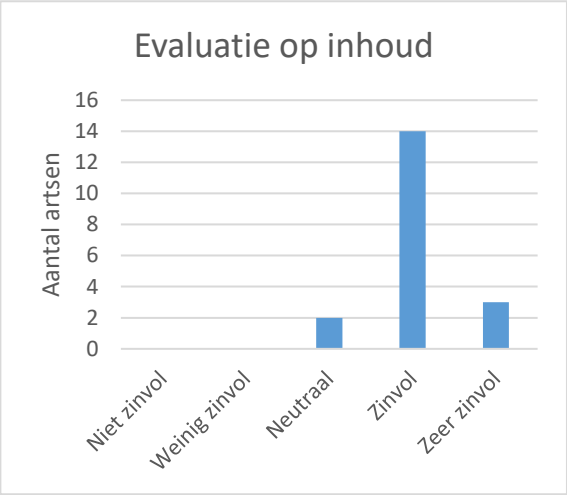
3.3.2 EVALUATIE OP INHOUD EN TOEPASBAARHEID

Na het vooronderzoek werden de vragen opnieuw beantwoord met behulp van de vernieuwde richtlijn. Dit gebeurde in groep om discussie te kunnen aanmoedigen. Na elke thema werd individueel het evaluatieformulier in de vorm van een Likertschaal ingevuld waarbij de inhoudelijke relevantie en de toespasbaarheid van de richtlijn werd beoordeeld (bijlage 5).

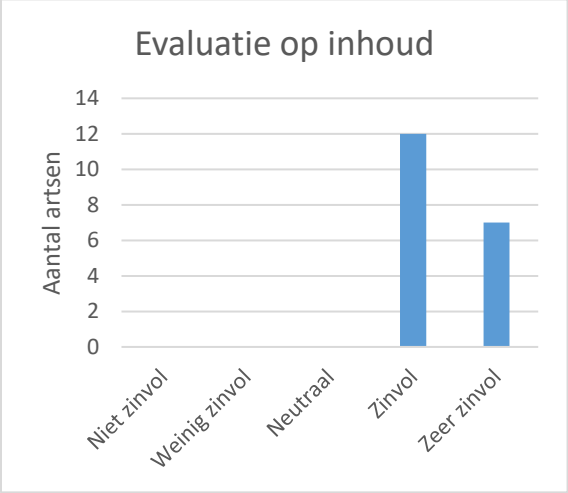
De resultaten van de LOK-groep en de seminariegroep worden samen gebundeld. Het thema 'klinisch beeld en differentiaaldiagnose' wordt enkel inhoudelijk geëvalueerd aangezien het hier niet om aanbevelingen betreft.

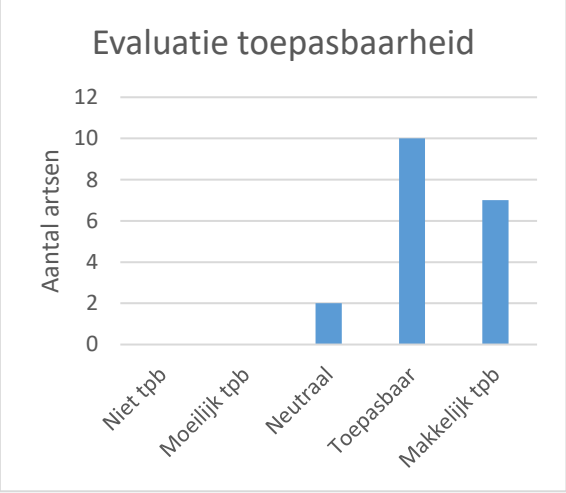
Hieronder de resultaten van de Likertschalen weergegeven in kolomdiagrammen:

Thema 'klinisch beeld en differentiaaldiagnose'

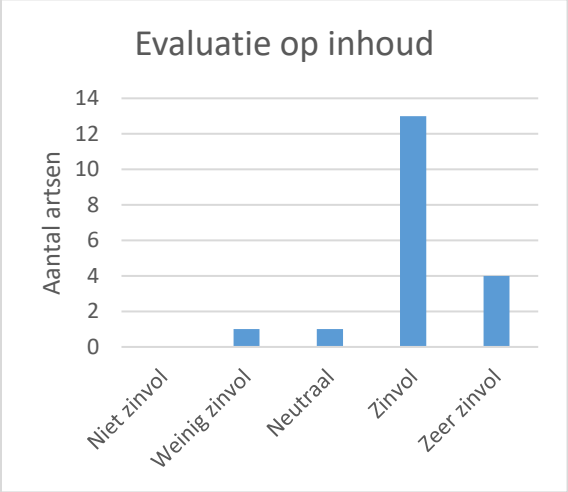


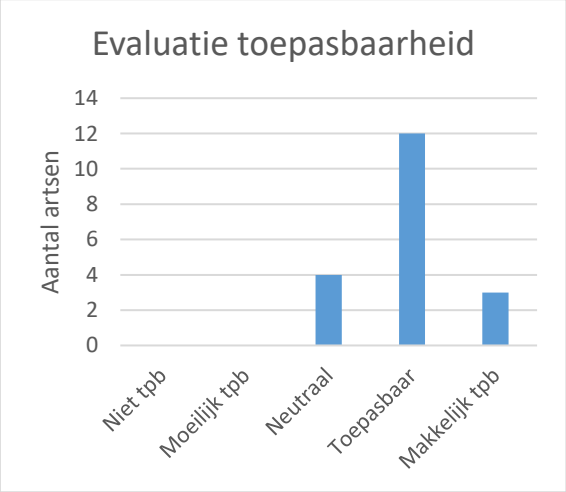
Thema 'diagnostiek'





Thema 'behandeling en follow-up'

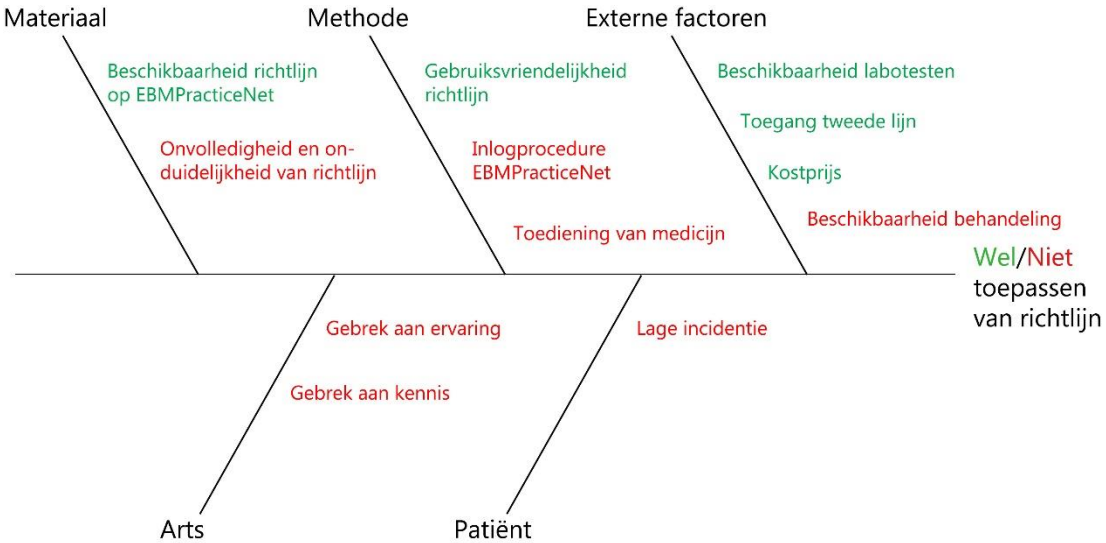




Verder volgt de bespreking van deze resultaten aangevuld met geschreven opmerkingen en discussiepunten aangehaald tijdens de twee voorstellingen. De faciliterende en belemmerende factoren worden verwerkt via een visgraatanalyse om een beter overzicht te bekomen (figuur 1).

- De opgenomen informatie omtrent het klinisch beeld en de differentiaaldiagnose alsook de aanbevelingen rond diagnostiek, behandeling en follow-up worden gemiddeld als **zinvol** beschouwd door de artsen.
- De weergegeven informatie en aanbevelingen worden niet als 'te specialistisch' voor een huisartsensetting beoordeeld.
- Dat syfilis weinig voorkomt, heeft een beperkt nadelig effect op de relevantie/utiliteit van de richtlijn voor huisartsen.
- Het ontbreken van de thema's 'epidemiologie' en 'screening' in de richtlijn wordt als een lacune door de HAIO's bestempeld. Zo wijzen de HAIO's erop dat de sterke associatie tussen HIV en syfilis niet vermeld wordt en voor de vraag 'wie ze in hun praktijk op syfilis moeten screenen?' kunnen ze niet terugvallen op de richtlijn (MATERIAAL).
- De voorlaatste aanbevelingen uit het thema 'follow-up en identificatie van partners' is onduidelijk uitgeschreven (MATERIAAL).
- Een HAIO stelt zich de vraag hoe syfilis behandeld moet worden bij HIV-positieve patiënten.
- Gemiddeld worden de aanbevelingen rond diagnostiek, behandeling en follow-up als **toepasbaar** in de praktijk beschouwd.
- Een vaak aangegeven hindernis voor het toepassen van de richtlijn is het gebrek aan kennis en ervaring (ARTS). Een laag kennisniveau werd via het vooronderzoek bevestigd en deze kan te wijten zijn aan de lage syfilis incidentie binnen de patiëntenpopulatie van de ondervraagde artsen.
- De lage syfilis incidentie wordt eerder als een belemmerende factor beschouwd dan als een faciliterende (PATIENT).
- Twee specfieke obstakels voor het toepassen van de aanbevelingen rond behandeling zijn de bevoorradingsproblemen van Penadur L.A. (EXTERNE FACTOR) en de omslachtige intramusculaire toediening van de antibiotica (METHODE).
- De beschikbaarheid van de labotesten en de doorverwijzing naar de tweede lijn worden als haalbaar ervaren (EXTERNE FACTOREN).
- De kostprijs van de aanbevelingen (labotesten, antibioticaregimes) wordt niet als probleem aangehaald (EXTERNE FACTOREN).
- Over het algemeen vergemakkelijkt de toegang van de richtlijn op EBM*Practice*Net het gebruik van de richtlijn (MATERIAAL). Eén arts vermeldt een hinderlijke inlogprocedure (METHODE).
- Uiteindelijk wordt de vorm en structuur van de richtlijn als gebruiksvriendelijk beschouwd (METHODE).

Figuur 1: barrières en faciliterende factoren voor het toepassen van de richtlijn



3.3.3 FINALE AANVULLINGEN

Na verwerking van de resultaten uit de implementatiefase werd in samenspraak met mijn promotor besloten om de geadapteerde richtlijn waar nodig aan te vullen en te verduidelijken. De volgende 5 aanvullingen worden hieronder afzonderlijk uitgewerkt:

Aanvulling 1: Uitwerking thema epidemiologie
Aanvulling 2: Uitwerking thema screening
Aanvulling 3: Uitwerking aanbeveling over de behandeling in geval van HIV-coinfectie
Aanvulling 4: Verduidelijking van thema follow-up en identificatie van partners
Aanvulling 5: Uitwerking van handleiding toedieningswijze benzathine penicilline

AANVULLING 1: UITWERKING THEMA EPIDEMIOLOGIE

INTRODUCTIE

Gezien de Belgische zorgcontext een rode draad vormt in de uitwerking van deze masterproef, worden de Belgische cijfers over syfilis onderzocht. Dit gebeurt via een korte literatuurstudie.

In België bestaan drie 'surveillancesystemen' voor SOA's: het vrijwillig peilnetwerk van clinici, het vrijwillig netwerk van laboratoria voor microbiologie (peillaboratroia) en de verplichte aangiften aan de dienst infectiebestrijding van de gemeenschappen. Via recente rapporten van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) en het Vlaams Agentschap voor Zorg en Gezondheid werden deze cijfers geraadpleegd (3) (5) (6) (59).

INCIDENTIE

Aangiftecijfers van peillaboratoria tonen aan dat België geconfronteerd wordt met een stijging van syfilis. Terwijl er in 2002 nog 46 mensen positief testten, liep dat in 2015 al op tot 906 nieuwe infecties. Dit is een gemiddelde jaarlijkse stijging van 28% (3). Deze cijfers moeten genuanceerd worden omdat er niet noodzakelijk een onderscheid gemaakt kan worden tussen oude reeds behandelde infecties en recente infecties.

De cijfers van de verplichte meldingen van infectieziekten in Vlaanderen vertonen dezelfde trend: 312 gevallen in 2006 en 671 gevallen in 2016 (59).

GESLACHTSVERDELING

In België wordt syfilis voornamelijk geregistreerd bij mannen. Van de 906 syfilis-diagnosen in 2015 waren er 763 mannen (Cijfers peillaboratoria, 2015) (3). Dit is een man-vrouw verhouding van 5,6:1.

LEEFTIJDSVERDELING

De gemiddelde leeftijd bedroeg in 2012 voor mannen 41 jaar en voor de vrouwen 42 jaar (Cijfers peillaboratoria 2012) (5).

SEKSUELE GEAARDHEID

In 2012 behoorden 83% van de mannelijke syfilispatiënten tot de groep van mannen die (ook) seks hebben met mannen (MSM) (Cijfers peilnetwerk clinici, 2012) (5).

HIV-CO-INFECTIE

Ruim de helft van de syfilisgevallen was in 2010 HIV-positief (Cijfers peilnetwerk clinici, 2010) (6).

CONCLUSIES MEE TE NEMEN NAAR DE DEFINITIEVE RICHTLIJN

- In België stijgt het aantal syfilis infecties sinds de late jaren negentig.
- Mannen worden 5 keer meer geïnfecteerd dan vrouwen, in het bijzonder mannen die seks hebben met mannen (MSM).
- Ruim de helft van de nieuwe syfilisgevallen is HIV-positief.

AANVULLING 2: UITWERKING THEMA SCREENING

INTRODUCTIE

Meerdere elementen ondersteunen het belang van vroegtijdige opsporing en behandeling van syfilis. Dit voor zowel symptomatische als asymptomatische gevallen. Zo kan in elk ziektestadium neurosyfilis optreden met onder meer gehoorverlies, blindheid, paresen en dementiebeelden. Onbehandeld leidt syfilis in het tertiair stadium tot ernstige en irreversiebele orgaanschade. Bovendien verhoogt syfilis het risico op het oplopen en het verspreiden van HIV (60).

Dit onderdeel legt zich toe op de screening naar syfilis bij de asymptomatische populatie met als kliniche vraag: Wie moet de huisarts screenen op syfilis?

De vraag 'welke screeningstest gebruikt de huisarts om te screenen naar syfilis' is reeds onrechtstreeks beantwoord in de adaptatiefase.

TOELICHTING

Met de klinische vraag 'wie moet de huisarts screenen op syfilis?' wordt er naar twee groepen van risicofactoren gezocht. Enerzijds risicofactoren die een hogere syfilis-kans geven. Anderzijds risicofactoren die een hogere kans op complicaties meebrengen in geval van syfilis. Dit vertaalt zich in de volgende PIPOH's:

P: Algemene populatie
I : Identificeren van risicofactoren
P: Huisarts
O: Verhoogde kans op syfilis-infectie/ Verhoogde kans op complicatie igv syfilis
H: Eerste lijn

Tot de risicofactoren kunnen zowel demografische, gedragsgebonden als medisch gerelateerde risicofactoren behoren. Voorbeelden hiervan:

- Demografische determinanten: leeftijd, geslacht, ethniciteit, ...
- Gedragsgebonden determinanten: MSM, aantal partners, prostituees, drugsgebruik, ...
- Medische gerelateerde determinanten: zwangerschap, HIV infectie, voorgeschiedenis van SOA, ...

METHODOLOGIE

De 5 richtlijnen die in de screeningsfase van de masterproef beoordeeld werden met de AGREEII scoringssysteem werden eerst inhoudelijk doorgenomen. De kernboodschappen met betrekking tot de klinische vraag werden geëxtraheerd.

Ter aanvulling werd een literatuurresearch uitgevoerd op MEDLINE en binnen de vijf grote medische tijdschriften (Annals of Internal Medicine, Britisch Medical Journal, The Lancet, JAMA and New England Journal of Medicine). De gebruikte zoektermen hiervoor waren 'syphilis', 'screening' en 'risk factors'. De zoekopdrachten werden verfijnd door een beperking op te stellen op het gebied van pubicatiedatum (artikels na 2007) en het publicatietype (voorkeur voor 'reviews'). Uit de relevante publicaties werden eveneens kernboodschappen omtrent de klinische vraag geëxtraheerd.

In een volgengende stap werden al de verzamelde kernboodschappen beoordeeld op toepasbaarheid in de context van de Belgische huisartsenpraktijk. Er werd vergeleken met onze lokale epidemiologische gegevens via recente rapporten van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) en het Vlaams Agentschap voor Zorg en Gezondheid. Ook de beschikbaarheid van testen werd geverifieerd. Op basis van deze beoordeling en in samenspraak met mijn promotor werd beslist welke kernboodschappen geïncludeerd konden worden.

Finaal werden er voor deze aanbevelingen een niveau van evidentie en een graad van aanbeveling toegekend volgens de cijfer/letter voorstelling van de GRADE Working Group (bijlage 2).

Kernboodschappen uit de richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH'

- All pregnant woman should have syphilis serology at their first antenatal clinic visit, and if risk of syphilis is recognised re-screening later in pregnancy should be offered. 1A

Kernboodschappen uit de richtlijn 'CDC - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015'

- Pregnant woman: screen all pregnant woman at the first prenatal visit. Retest early in the third trimester and at delivery if high risk.
- Men who have sex with men: screen at least annually for sexually active MSM and every 3 to 6 months if at increased risk.
- Persons with HIV: for sexually active individuals, screen at the first HIV evaluation and at least annually thereafter.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'European Guidelines on the management of syphilis, 2014'

- Routine test for syphilis should be taken in all pregnant women, people donating blood, blood products or solid organs and the following groups at higher risk of syphilis: all patients who are newly diagnosed with a sexually transmitted infection; persons with HIV; patients with hepatitis B; patients with hepatitis C; patients who engage in sexual behaviour that puts them at higher risk (MSM, sex workers and all those individuals at higher risk of acquiring STIs).

Kernboodschappen uit de richtlijn 'NHG - Soa-consult, 2013'

- Raad patiënten die door hun gedrag (veel wisselende contacten, MSM) of beroep (prostituees) veel riscio lopen op een soa aan zich regelmatig te laten testen op chlamydia, gonorroe, syfilis, hiv en hepatitis B. De aanbevolen controlefrequentie is: bij MSM 1 à 2 keer per jaar, prostituees 4 keer per jaar, patiënten met veel wissleende partners 1 à 2 keer per jaar.

Er werden geen relevante kernboodschappen uit de BAPCOC van 2012 gehaald.

De aanvullende literatuurresearch bracht volgende relevante artikels op:

- Een review-artikel uit 2016 van de USPSTF(United States Preventive Services Task Force) met hun aanbevelingen rond syfilis-screening bij asymptomatische niet-zwangere volwassenen. De USPSTF raadt aan om asymptomatische niet-zwangere volwassenen met een verhoogd risico op syfilis hiervoor te screenen. Mannen die seks hebben met mannen en HIV positieven vertonen het hoogste risico op syfilis. Maar ook individuen met een voorgeschiedenis van incarceratie, prostituees, mannen jonger dan 29 jaar en personen van het zwarte ras vormen risicogroepen (61).
- Een systematic review over de effectiviteit van syfilis-screening bij asymtomatische niet-zwangere volwassenen uit 2016, uitgevoerd in opdracht van de USPSTF. Deze studie levert geen bewijs van directe effectiviteit van syfilis-screening bij asymptomatische niet-zwangere volwassenen (daling van aantal overdrachten/complicaties/co-infecties). Echter, de USPSTF is van oordeel, gezien de wel gedocumenteerde risicofactoren en de beschikbaarheid van accurate screeningstesten en behandeling, dat screening naar syfilis bij personen met een verhoogd risico wel effectief is (62).
- Een systematic review-artikel uit 2009 van de USPSTF die evidentie bundelt over de effectiviteit van syfilis-screening bij zwangerschap. Dankzij screening vermindert het risico op verticale transmissie en congenitale syfilis. Nieuwe observationele studies onderteunen de vroegere. De USPSTF beveelt dan ook aan om alle zwangere vrouwen op syfilis te screenen (63).

De risicofactoren uit de verzamelde kernboodschappen komen voor een deel overeen met de Belgische epidemiologische gegevens. Zo vormen HIV-positieve patiënten en MSM ook bij ons de hoog risico groepen (5)(6). De leeftijdverdeling is echter verschillend. Waar in de VS vooral mannen onder de 29j een risicogroep vormen ligt de leeftijdsdistributie bij ons anders; De leeftijdsverdeling is vrij breed: van 20j tot ouder dan 60j. Over ras/ethniciteit zijn er geen gegevens terug te vinden. Wij voegen een vroeger doorgemaakte syfilisinfectie toe aan de risicofactoren gezien het hoge aantal reinfecties (5).

CONCLUSIES

- Alle vrouwen, preconceptioneel of vroeg in de zwangerschap, moeten worden gescreend op syfilis om de kans op verticale transmissie te verminderen. (GRADE 1B)
- Een screening naar syfilis wordt op regelmatige basis aangeboden aan personen die een verhoogd risico lopen op syfilis. (GRADE 1C) Hiertoe behoren MSM, HIV-positieve patienten, prostituees, individuen met veel wisselende partners, individuen met een nieuwe SOA-diagnose, individuen met een vroeger doorgemaakte syfilis en partners van syfilispatiënten.
- Screening gebeurt aan de hand van een treponemale test. (GRADE 1C)

AANVULLING 3: UITWERKING AANBEVELING OVER DE BEHANDELING IN GEVAL VAN HIV CO-INFECTIE

INTRODUCTIE

Met de recente opmars van syfilis is het aandeel van HIV co-infectie aanzienlijk; In België zijn ruim de helft van nieuwe syfilis-diagnosen HIV positief (6). De vraag of deze belangrijke subgroep een uitgebreidere behandeling vereist kan zich gesteld worden. Bovendien wijzen enkele studies erop dat syfilispatiënten met een concomitante HIV infectie een verhoogd risico op neurologische complicaties en serologisch falen vertonen (64) (65) (66).

Een antwoord hierop werd gezocht in de 5 richtlijnen die in de screeningsfase van de masterproef beoordeeld werden met de AGREEII scoringssysteem. Hun kernboodschappen werden geëxtraheerd waarna er één consensus geformuleerd werd die aan het thema behandeling toegevoegd kan worden.

RESULTATEN

Kernboodschappen uit de richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH'

- Testing and treatment for syphilis is the same for HIV-positive individuals as those who are HIV negative. 1B

Kernboodschappen uit de richtlijn 'CDC - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015'

- Persons with HIV infection who have primary-, secondary-, latent-, tertiary- or neurosyphilis should be treated as those without HIV infection.
- Careful follow-up after therapy is essential.
- The use of antiretroviral therapy as per current guidelines might improve clinical outcomes in persons with HIV infection and syphilis.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'European Guidelines on the management of syphilis, 2014'

- Treatment should be given as for non-HIV-infected patients, although there are very few data on the use of second line therapy options.
- Note: careful follow-up is essential.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'NHG - Soa-consult, 2013'

- Verwijs patiënten die syfilis langer dan een jaar geleden hebben opgelopen evenals zwangeren en patiënten met een hiv co-infectie altijd voor behandeling naar de soa-poli of dermatoloog en internist.

Kernboodschappen uit de BAPCOC van 2012

- In volgende gevallen is advies van een specialist zeker aangewezen: tertiaire syfilis; neurosyfilis (neurologische of oftalmologische symptomen); syfilis bij zwangeren; congenitale syfilis; syfilis bij kinderen; syfilis bij HIV-patiënten; therapiefalen.

De onderliggende evidentie waarop de aanbevelingen steunen is sterk gelimiteerd en heterogeen (67). Deze berusten op enkele observationele studies die geen meerwaarde van een therapie-uitbreiding bij HIV-positieve syfilis patiënten aantonen. Noch op vlak van serologisch respons (64) (68) (69), noch op vlak van klinische uitkomst (64). Gezien de overeenkomst tussen de richtlijnen is het mogelijk om ook hier een conclusie naar voren te schuiven.

CONCLUSIE:

- HIV geïnfecteerde patiënten worden met dezelfde antibioticaregimes behandeld als niet-HIV geïnfecteerde patiënten. (GRADE 1C)

AANVULLING 4: VERDUIDELIJKING VAN THEMA FOLLOW-UP EN IDENTIFICATIE VAN PARTNERS

INTRODUCTIE

Tijdens het veldonderzoek werd erop gewezen dat sommige aanbevelingen in het thema follow-up en identificatie van partners onduidelijk waren. Zo wordt er aanbevolen om alle seksuele partners, blootgesteld aan infectie, te screenen op syfilis door middel van serologie. De vraag die hierop volgt en in de richtlijn onbeantwoord blijft is 'welke seksuele partners werden blootgesteld aan infectie?'. Een antwoord hierop is echter nodig om de aanbeveling correct te kunnen toepassen. Hieronder volgt de uitwerking aan de hand van de kernboodschappen van de hierboven reeds aangehaalde richtlijnen.

TOELICHTING

Kernboodschappen uit de richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH'

- For patients with primary syphilis, sexual partners within the last three months should be notified as the incubation period is up to 90 days. Partner notification may have extend to two years for patients with secondary syphilis, with clinical relapse or in early latent syphilis.
- Individuals with late latent syphilis are usually unable to transmit the infection to sexual partners.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'CDC - Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015'

- The following sex partners of persons with syphilis are considered at risk for infection and should be confidentially notified of the exposure and need for evaluation: partners who have had sexual contact within 1) 3 months plus the duration of symptoms for persons who receive a diagnosis of primary syphilis, 2) 6 months plus duration of symptoms for those with secondary syphilis, and 3) 1 year for persons with early latent syphilis.
- Long-term sex partners of persons who have late latent syphilis should be evaluated clinically and serologically.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'European Guidelines on the management of syphilis, 2014'

- Sexual contact should include all those individuals who had oral, vaginal or anal intercourse with infected individuals, whether or not barrier protection was used.
- For patients with primary syphilis, sexual contacts within the past 3 months should be notified as the incubation period is up to 90 days. Partner notification may have extend up to 2 years for patients in secondary syphilis with clinical relapse or in early latent syphilis. Longer periods may be required in those with latent and late syphilis.

Kernboodschappen uit de richtlijn 'NHG - Soa-consult, 2013'

- Bij syfilis is de partnerwaarschuwing als volgt: Primaire syfilis: alle partners van de afgelopen 3 maanden (ongeacht of er een condoom is gebruikt of niet). Secundaire syfilis: alle partners van de afgelopen 6 maanden. Vroeg-latente syfilis: alle partners van de afgelopen 12 maanden. Latente syfilis van onbekende duur: alle partners van de voorafgaande 12 tot 24 maanden. Laat-latente syfilis en Tertiaire syfilis: in het geval van een langdurige relatie, waarschuw de partner en eventuele kinderen van vrouwelijke cliënten.

Er werden geen relevante kernboodschappen uit de BAPCOC van 2012 gehaald.

Deze aanbevelingen vloeien voort uit het natuurlijk verloop van syfilis (waaronder de incubatieperiode) en de besmettelijkheid per ziektestadium. Drie belangrijke studies (de 'Rosahn studie' uit 1947, de 'Oslo studie' uit 1955 en de 'Tuskegee studie' uit 1964) (70) (18) (71) alsook enkele studies over de seksuele partners van syfilispatiënten leveren hierover informatie (72). De data blijft echter beperkt.

Volgende vaststellingen moeten worden meegenomen in het opstellen van de conclusies:

- Het zijn de vooral de mucocutane letsels van syfilis die verantwoordelijk zijn voor seksuele overdracht. Deze treden op in het primair en secundair stadium.
- De incubatieperiode van de primaire huidlaesie varieert van 10 tot 90 dagen (71).
- Verschijnselen van secundaire syfilis kunnen vanaf 2 weken tot 6 maanden na blootstelling optreden (18).
- Een vierde van de latente syfilispatiënten vertonen recurrente mucocutane letsels, doorgaans binnen het eerste jaar (= vroeg-latente syfilis) (18).

CONCLUSIES

- Alle seksuele partners blootgesteld aan infectie dienen te worden gescreend op syfilis door middel van serologie. (GRADE 1C)
    - De partners van de afgelopen 3 maanden in geval van primaire syfilis
    - De partners van de afgelopen 6 maanden in geval van secundaire syfilis
    - De partners van de afgelopen 12 maanden in geval van vroeg latente syfilis
    - De lange termijn partners in geval van laat latente syfilis

AANVULLING 5: UITWERKING VAN HANDLEIDING TOEDIENINGSWIJZE BENZATHINE PENICILLINE

TOELICHTING

Gezien meerdere huisartsen de moeizame intramusculaire toediening tijdens het veldonderzoek ter sprake brachten, werd er besloten om hiervoor een korte handleiding uit te werken. Het opstellen van deze instructies gebeurde in overleg met mijn promotor. Er werd gebruik gemaakt van de appendix 'Administration of procaine and benzathine penicillin preparations' van de richtlijn 'UK national guidelines on the management of syphilis 2015, BASHH', van de bijsluiter van Penadur® L.A. alsook van het toedieningsprotocol van Penadur L.A. van de dienst inwendige ziekten UZLeuven.

De handleiding is terug te vinden als bijlage (bijlage 7).

4. DE FINALE RICHTLIJN

1. AUTEURS

Oorspronkelijke Duodecim richtlijn: Eija Hiltunen-Back
Adaptatie voor EBM*Practice*Net: Baptiste Ghyselen en Aurélie Casier

2. INTRODUCTIE EN ACHTERGROND

Syfilis is door zijn opmars van de laatste jaren terug actueel. Deze SOA komt vooral voor bij mannen die seks hebben met mannen. Het aandeel HIV-coinfectie is aanzienlijk. De ziekte, berucht voor zijn complexe ziektebeelden en ingewikkelde diagnostiek, doet vele artsen terugdeinzen. Een vroegtijdige opsporing, een adequate behandeling en de nodige bron-en contactopsporing zijn echter van groot belang.

3.DOELSTELLING

In deze richtlijn trachten de auteurs door middel van duidelijke toepasbare aanbevelingen de huisarts te ondersteunen in de diagnose, behandeling, follow-up en partneridentificatie van syfilis.

4. DOELGROEP VOOR DE RICHTLIJN

De richtlijn is geschreven voor huisartsen in België.

5. PATIËNTENPOPULATIE

De richtlijn is toe te passen op volwassen patiënten die zich aanbieden in de huisartsenpraktijk.

6. KLINISCHE VRAGEN

<u>Kliniche vragen uitgewerkt in deze master-na-masterthesis:</u>
Klinische vraag 1: Wanneer moet een huisarts aan syfilis denken?
Klinische vraag 2: Welke diagnosen moet een huisarts overwegen bij een patiënt met een kliniek van primaire syfilis?
Klinische vraag 3: Welke labotest(s) worden in de eerste lijn uitgevoerd bij een vermoeden van syfilis?

<u>Klinische vragen uitgewerkt door Aurélie Casier:</u>
Klinische vraag 4: Welke diagnosen moet de huisarts overwegen bij de kliniek van secundaire syfilis?
Klinische vraag 5: Wat is de behandeling van patiënten met syfilis in de eerste lijn?
Klinische vraag 6: Hoe verloopt de opvolging van een patiënt met syfilis door de huisarts?
Klinische vraag 7: Hoe gebeurt partneridentificatie?

7. KERNBOODSCHAPPEN

In het vet: de wijzigingen of aanvullingen aangebracht met de adaptatiefase.
In het rood: de aanvullingen doorgevoerd na de implementaitefase.
De kernboodschappen die achterwege werden gelaten zijn niet meer weergegeven.

BASISINFORMATIE

- Verdenking van syfilis moet worden bevestigd met serologische testen en de patiënt moet worden behandeld met de meest efficiënte antimicrobiële geneesmiddelen
- Het is raadzaam om specialisten in de tweede lijn te consulteren, zeker wanneer de testresultaten niet stroken met klinische bevindingen
- Elke patiënt met syfilis moet getest worden op andere SOA's en zeker op HIV-infectie
- Syfilis is een meldingsplichtige infectieziekte

ETIOLOGIE EN TRANSMISSIE

- De ziekteverwekker is de spirocheet Treponema pallidum
- Deze wordt gemakkelijk seksueel overgedragen alsook van moeder op foetus
- De besmettelijkheid is het hoogst (30-60%) in het primair en secundair stadium. Na 2 jaar neemt de besmettelijkheid af.

EPIDEMIOLOGIE

- In België stijgt het aantal syfilis infecties sinds de late jaren negentig
- Mannen worden 5 keer meer geïnfecteerd dan vrouwen, in het bijzonder mannen die seks hebben met mannen (MSM)
- Ruim de helft van de nieuwe syfilisgevallen is HIV-positief

KLINISCH BEELD

- De asymptomatische incubatieperiode duurt 3-4 weken waarna twee derde van de patiënten zichtbare symptomen vertoont
- **Primair stadium** (lokale infectie)
    - Een geïndureerd, pijnloos ulcus in het genitale gebied, soms ook in de anus of de orale regio
    - Lokale pijnloze zwelling van de lymfeklieren
    - **De ulcus verdwijnt spontaan na 3-8 weken**
- Het secundair stadium (veralgemeende infectie) treedt 6-8 weken na de blootstelling op
    - Algemene symptomen zijn malaise, koorts en vergrote lymfeklieren
    - **Een wijdverspreide non-pruritische huiduitslag, typisch op handpalmen of voetzolen of verspreid over het hele lichaam**
    - **De huidlaesies kunnen variëren in hun verschijning: van maculair (roseola) tot maculopapulair, papulair of pustuleus (syfiliden)**
    - **De mucocutane letsels omvatten bloemkool-achtige formaties (condylomata lata) in de anogenitale regio en muceuze plaques buccaal, linguaal of genitaal**
    - Allopecia syfilitica, een typische kaalheid (“moth-eaten”), treedt op bij sommige patiënten
    - **De symptomen verdwijnen opnieuw spontaan**
- **Latente syfilis (asymptomatische stadium)**
    - **Na secundaire syfilis volgt een periode van latentie**
    - **De serologischie testen zijn positief zonder klinische verschijnselen**
    - **Vroeg latent: binnen het eerste jaar na infectie**
    - **Laat latent: na het eerste jaar van infectie of in geval van onbepaalde duur**
- Tertiair stadium (late syfilis)
    - Treedt op bij ongeveer een derde van de onbehandelde patiënten na 10-30 jaar
    - **De belangrijkste zijn gummateuze laesies (granulomen met centrale necrose vaak ter hoogte van huid en botten),** neurologische symptomen (paralytische dementie, **tabes dorsalis, meningovasculaire syfilis**) en cardiovasculaire symptomen (aorta-aneurysma, valvulaire lekken)
- **Neurosyfilis**
    - **Kan in elk stadium van syfilis optreden**
    - **Vroege neurologische verschijnselen omvatten onder andere: meningitis, craniale zenuwuitval, beroerte, veranderde mentale status, oogafwijkingen (waaronder blindheid), gehoorverlies en tinnitus**
    - **Late neurologische verschijnselen omvatten onder andere: algemene parese, meningovasculaire syfilis en tabes dorsalis**

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

- Primaire syfilis

- **Infectieus:** genitale herpes, ulcus molle (zachte sjanker), **lymfogranuloma venereum**
- **Non-infectieus:** geïnfecteerde coïtale of andere trauma, **aftae, psoriasis, fixed drug eruption, carcinoma**

- Secundaire syfilis
  - Roseola kan een viraal exantheem, een geneesmiddeleneruptie, een pityriasis rosea, mazelen (rubeola), rode hond (rubella), roodvonk (scarlatina) of **een HIV-seroconversie rash** nabootsen
  - Huidlaesies op voeten en handen kunnen lijken op papulaire lichen ruber planus, psoriasis, schurft of gesurinfecteerd eczeem van de voeten (vb. tinea)
  - **Muceuze plaques kunnen doen denken aan orale carcinoma of afteuze ulceraties**
  - Condylomata lata kunnen lijken op condylomata acuminata (genitale wratten), **molluscum contagiosum of hemorroïden (in anale regio)**

SCREENING

- Alle vrouwen, preconceptioneel of vroeg in de zwangerschap, moeten worden gescreend op syfilis om de kans op verticale transmissie te verminderen **GRADE 1B**
- Een screening naar syfilis wordt op regelmatige basis aangeboden aan personen die een verhoogd risico lopen op syfilis. **GRADE 1C** Hiertoe behoren MSM, HIV-positieve patienten, prostituees, individuen met veel wisselende partners, individuen met een nieuwe SOA-diagnose, individuen met een vroeger doorgemaakte syfilis en partners van syfilispatiënten
- Screening gebeurt aan de hand van een treponemale test **GRADE 1C**

DIAGNOSE

- Klinisch beeld
- Serologie
  - Bepaling van de antistoffen tegen Treponema pallidum is de primaire screeningstest **GRADE 1C**
    - **Tot de treponemale testen behoren onder meer de EIA (enzyme immunoassay), de CIA (chemiluminescent immunoassay), de TPPA (Treponema pallidum particle agglutination assay) en de TPHA (Treponema pallidum haemaglutination assay)**
    - De test identificeert Treponema-antilichamen ook bij eerder behandelde of latente gevallen waarin de cardiolipinetest (non-treponemale-test) negatief kan blijven
  - **Een reactieve treponemale test moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale-test (=cardiolipine test) GRADE 1C**
    - **RPR en VDRL zijn evenwaardige testen**
    - **Non-treponemale antilichaam-titers zouden correleren met de ziekte-activiteit en worden gebruikt om de respons op de behandeling te volgen. Bij voorkeur wordt steeds dezelfde test gebruikt**
  - **Herhaal een negatieve serologische test voor syfilis op 6 en 12 weken na een geïsoleerde hoog-risico blootstelling GRADE 1C**
- **Personen met klinische verschijnselen van neurosyfilis vereisen verdere specialistische investigaties GRADE 1C**
- **Donkerveldmicroscopie** en polymerasekettingreactie (PCR) **om Treponema pallidum rechtstreeks te detecteren uit laesies zijn definitieve methoden voor het diagnosticeren van vroege syfilis**, maar zijn nog niet in routinematig gebruik tot dusver **en worden hierdoor niet aanbevolen GRADE 2C**

BEHANDELING

- Primaire, secundaire en **vroeg-latente (minder dan 1 jaar aanwezig)** syfilis worden behandeld met een éénmalige I.M. injectie van benzathine penicilline 2,4 miljoen IE **GRADE 1C**
- **Laat latente (meer dan 1 jaar aanwezig of igv onbekende duur) en tertiaire syfilis** worden behandeld met benzathine penicilline 2,4 miljoen IE I.M. 1 maal per week gedurende 3 weken **GRADE 1C**
- Neurosyfilis wordt behandeld met I.V. penicilline **gedurende 10-14 d'en in ziekenhuissetting GRADE 1C**

- HIV geïnfecteerde patiënten worden met dezelfde antibioticaregimes behandeld als niet-HIV geïnfecteerde patiënten **GRADE 1C**
- **Patiënten allergisch aan penicilline worden aanbevolen een specialist in tweede lijn te raadplegen GRADE 2C**
- Bijlage handleiding toediening benzathine penicilline (Bijlage 7)

FOLLOW-UP EN IDENTIFICATIE VAN PARTNERS

- Na antimicrobiële therapie wordt de cardiolipinetest (VDRL of RPR) kwanitatief uitgevoerd op 3, 6 en 12 maanden **GRADE 1C**
    - **De cardiolipine-titer daalt aan variabele snelheid afhankelijk van het stadium en de titer bij diagnosestelling**
    - Het ontbreken van een viervoudige cardiolipine-titerdaling **na 6-12 maanden** is suggestief voor therapiefalen **of herinfectie**
- Alle seksuele partners blootgesteld aan infectie dienen te worden gescreend op syfilis **door middel van serologie GRADE 1C**
    - De partners van de afgelopen 3 maanden in geval van primaire syfilis
    - De partners van de afgelopen 6 maanden in geval van secundaire syfilis
    - De partners van de afgelopen 12 maanden in geval van vroeg latente syfilis
    - De lange termijn partners in geval van laat latente syfilis
- **Aan de asymptomatische seksuele partners van de 3 maanden voorafgaand aan de diagnose wordt een éénmalige IM injectie van benzathine penicilline 2,4 miljoen IE toegediend, ook in geval van negatieve serologie GRADE 1C**
- Bijlage brief voor partnernotificatie (Bijlage 8)

8. BASIS VOOR DE AANBEVELING

De fundering van deze richtlijn is de Finse Duodecim richtlijn 'Syfilis' (bijlage 1). De auteurs hebben deze richtlijn aan de ADAPTE-procedure onderworpen. Hierbij werden de kernboodschappen en aanbevelingen vergeleken met die van volgende richtlijnen: 'UK national guidelines on the management of syphilis. BASHH, UK, 2015', 'Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC, US, 2015' en 'Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, Domus medica, België, 2012'. De aanpassingen, aanvullingen en GRADE-toekenningen gebeurden op basis van consensus. Daarnaast hebben de auteurs aanvullingen gedaan via literatuurstudie.

9. PEER REVIEW PROCES

De aangepaste richtlijn werd in het najaar van 2016 voorgelegd aan een lokale kwaliteitsgroep en een seminarie-groep. In totaal werden er 19 artsen waarvan 9 HAIO's betrokken in de evaluatiefase. De twee voorstellingen verliepen met behulp van een PowerPoint presentatie. Met het vooronderzoek werd de huidige situatie alsook de kennis van huisartsen omtrent syfilis in kaart gebracht. De deelnemers werden gestimuleerd om kritisch te denken over het onderwerp door middel van een casus en vragenlijst. Vervolgens werd de richtlijn op inhoud en toepasbaarheid beoordeeld aan de hand van een evaluatieformulier.

De artsen beschouwden de richtlijn als zinvol en toepasbaar. Het ontbreken van de thema 'epidemiologie' werd als een lacune bestempeld. Op de vragen 'wie ze in hun praktijk op syfilis moeten screenen?' en 'hoe moet een HIV-positieve patiënt behandeld worden?' konden ze niet terugvallen op de richtlijn. Een aanbeveling uit het thema 'follow-up en identificatie van partners' diende te worden vervolledigd. Twee specfieke aangehaalde obstakels voor het toepassen van de aanbevelingen rond behandeling zijn de bevoorradingsproblemen van Penadur L.A. en de omslachtige intramusculaire toediening. De beschikbaarheid van de labotesten, de kostprijs van de aanbevelingen (labotesten, antibioticaregimes) en de doorverwijzing naar de tweede lijn werden als

haalbaar ervaren. De toegang van de richtlijn op EBM*Practice*Net zou het gebruik van de richtlijn vergemakkelijken. Uiteindelijk werd de vorm en structuur van de richtlijn als gebruiksvriendelijk beschouwd.

Deze peer review heeft tot volgende aanvullingen geleid:

Aanvulling 1: Uitwerking thema epidemiologie.
Aanvulling 2: Uitwerking thema screening.
Aanvulling 3: Uitwerking aanbeveling over de behandeling in geval van HIV-coinfectie.
Aanvulling 4: Verduidelijking van thema follow-up en identificatie van partners.
Aanvulling 5: Uitwerking van handleiding toedieningswijze benzathine penicilline.

10. LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENGINGEN

De auteurs van deze richtlijn zijn Baptiste Ghyselen en Aurélie Casier. Er is geen sprake van sponsoring of belangenvermenging. Deze richtlijn werd geschreven in het kader van een MaNaMa-thesis huisartsgeneeskunde.

11. PLANNING VOOR UPDATES

Update of herziening komt vanuit EBM*Practice*Net en gebeurt in principe om de 5 jaar.

5. FINAAL NAZICHT DOOR LEESCOMMISSIE

De finale versie werd voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net ter goedkeuring. Dit valt buiten het tijdsbestek van de thesis.

6. DISCUSSIE

6.1 INZICHTEN

- Het aanpassen van een richtlijn aan de lokale zorgcontext is een **tijdrovend en arbeidsintensief proces**. Verschillende stappen, uitgestippeld in de ADAPTE-Manual, dienen zorgvuldig te worden doorlopen. In de uitwerking doken regelmatig **obstakels** op. Het ontbreken van een uitgeschreven ontwikkelingsproces voor onze geselecteerde richtlijnen bemoeilijkte de evaluatie met de AGREE II, de waardering van aanbevelingen op courantheid en samenhang alsook het toekennen van een GRADE. Het verkrijgen van evidentietabellen bij de auteurs was onsuccesvol. Hierdoor werden we verplicht de geciteerde evidentie door te nemen om tot een beoordeling te komen. Ook de afwezige solide evidentie achter de aanbevelingen kon de uitwerking verder vertragen door een vruchteloze zoektocht naar primaire data.
- Bij aanvang van het adaptatieproces werd de oorspronkelijke Duodecim richtlijn door ons als **inhoudelijk onvolledig** en soms onduidelijk ingeschat. Dit werd in het verdere proces bevestigd. Door de kernboodschappen van de verschillende richtlijnen te vergelijken bleken de aanbevelingen van de Duodecim zeer beknopt. Hiernaast werd ook de globale richtlijn als te summier gescoord door de huisartsen tijdens de implementatiefase. Zo worden de thema's epidemiologie en screening niet uitgewerkt. Een adaptatie was **noodzakelijk**.
- De redactie van EBM*Practice*Net selecteerde de collectie van Duodecim richtlijnen omwille van hun solide EBM methode, de focus op de eerste lijn, de goede editoriale kwaliteit en de formele accreditatie door de UK National Health Service (NHS) van de Duodecim methode om richtlijnen te ontwikkelen (44). Onze uitwerking kon echter bepaalde beperkingen aan het licht brengen. De belangrijkste zijn de summiere en gedateerde evidentie en het **weinig transparant** richtlijnontwikkelingsproces. Deze elementen verantwoorden eveneens een adaptatie.
- Tijdens de adaptatiefase werden nieuwe kernboodschappen geformuleerd om de richtlijn inhoudelijk te vervolledigen. De reeds aanwezig aanbevelingen ondergingen mineure adaptaties. Aan elke aanbeveling werd een GRADE toegekend. Gezien de internationale aanbevelingen over syfilis uit **expert opinie** voortvloeien en niet uit hard wetenschappelijk bewijs, kregen onze aanbevelingen een laag niveau van evidentie (lettercode =C).
- Aanbevelingen formuleren in geval van lage evidentie is zeker mogelijk en het toekennen van een GRADE heeft hierbij zijn nut bewezen.
- Met de peer review werd de geadapteerde richtlijn globaal als **zinvol en toepasbaar** beoordeeld door huisartsen. Een **gebrek aan kennis en ervaring** over syfilis werd aangetoond en vormde een hindernis voor het toepassen van de richtlijn. Opmerkelijk is dat meer dan de helft van de gevestigde huisartsen syfilis zelf behandelen. Met hun lage kennis in ons achterhoofd, neemt het **nut van een solide richtlijn** voor huisartsen toe.

6.2 BEDENKINGEN

- Bij het definiëren van de klinische vragen werd er geen ruimte vrijgemaakt voor het **thema 'screening'** omdat deze ook niet in de oorspronkelijke richtlijn terug te vinden was. De te doorlopen procedure is namelijk enkel bedoeld voor adaptatie en daar richtlijnontwikkeling een ander proces vereist, werd hiervan afgezien. Dit werd gedeeltelijk opgevangen in de aanvullingen aansluitend op de implementatiefase waarin een antwoord op de vraag 'wie moet de huisarts op syfilis screenen?' gezocht werd.
- *Klinische vraag 1* en *klinische vraag 2* zijn **achtergrondvragen** waarvoor er geen aanbevelingen of GRADE geformuleerd kunnen worden. Gezien de oorspronkelijke kernboodschappen als onvolledig en onduidelijk beoordeeld werden, selecteerden we deze thema's toch voor verdere adaptatie. Inzicht in het ziekteverloop en zijn klinische verschijnselen is immers vereist om de aanbevelingen rond diagnostiek, behandeling en follow-up correct toe te passen.

- Met het draaiboek 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen' werd een vaste methodologie gehanteerd om zo weinig mogelijk aan het toeval over te laten. Ondanks de strikte procedure moesten er beslissingen worden genomen waardoor de adaptatie een **persoonlijke invulling** kreeg. Een voorbeeld hiervan is de door de promotor aangereikte CDC richtlijn die door ons niet werd opgevist. Maar vooral in het selecteren van de aanbevelingen voor verdere adaptatie en het toekennen van een GRADE was er ruimte voor eigen oordelen. We hebben onze keuzen steeds uitvoerig afgewogen en geargumenteerd. Onze grote **troef** hierbij was de begeleiding door een promotor met expertise in het vakgebied.
- Er kunnen zich vragen worden gesteld over onze competenties als net afgestudeerde basisartsen die nooit eerder hebben deelgenomen aan een richtlijnontwikkelingsproces en nauwelijks in aanraking zijn gekomen met syfilispatiënten. Door onze **onervarenheid** in het ontwikkelen van richtlijnen en in het onderwerp syfilis kunnen er fouten en tekortkomingen in het proces geslopen zijn.
- De gebruikte richtlijnen moeten aan bepaalde **voorwaarden** voldoen om een ADAPTE procedure tot een goed einde te brengen. Deze dienen recent en van hoge kwaliteit (AGREE II instrument) te zijn, dezelfde scope te bezitten als de te adapteren richtlijn en een correcte informatie weer te geven. De BASSH- en CDC richtlijn voldoen aan deze voorwaarden. Enkel hun juistheid kon door ons gebrek aan deskundigheid moeilijk beoordeeld worden. De kwaliteit op basis van AGREE II staat immer niet garant voor correcte inhoud.
- Tijdens de implementatiefase werd de geadapteerde richtlijn **kunstmatig afgetoetst** aan de hand van een voordracht met casuïstiek. Door de lage syfilis-incidentie in de huisartsenpraktijk leek een reële aftoetsing met de ontwikkeling van een praktijkconsensus weinig haalbaar in de voorziene tijd. Verder includeerde de peer review slechts een **klein aantal huisartsen** (19 waarvan 9 HAIO's) wat de kracht van de uitkomst benadeeld. Dit belette echter niet om interessante conclusies te trekken.
- Het doorlopen van de adaptatieprocedure bracht meerdere **terkortkomingen** van de Duodecim richtlijn 'syfilis' aan het licht, zowel inhoudelijk als methodologisch. Dit staat haaks met hun formele internationale accreditatie alsook met de beweegredenen van de EBM*Practice*Net. Mijn bevindingen zal ik dan ook niet veralgemenen naar 'de Duodecim richtlijnen'. Mijn **kritische blik** zal zich daarentegen wel verscherpen bij het hanteren van richtlijnen in de toekomst.

7. BESLUIT

Syfilis is door zijn opmars van de laatste jaren terug actueel. Om tegemoet te komen aan de noden van huisartsen werd de Duodecim richtlijn 'Syfilis' herzien en aangepast aan de Belgische zorgcontext. De adaptatie kwam tot stand door de oorspronkelijke richtlijn te vergelijken met andere richtlijnen en recente EBM literatuur. Dit volgens een vaste procedure uitgeschreven in het draaiboek 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen' uitgegeven door EBM*Practice*Net. Inhoudelijke aanvullingen en mineure adaptaties werden doorgevoerd. Een verdere verfijning via feedback uit peer review gaf vorm aan de finale versie.

Tijdens de hele procedure legden we ons toe op de ontwikkeling van een richtlijn die praktisch is voor de eerste lijn met een focus op klinisch beeld, differentieel diagnose, diagnostiek, behandeling en follow-up van syfilis.

De kwaliteit werd bewaakt dankzij supervisie van de leescommissie en onze promotor professor Inge Derdelinckx.

Er kan geconcludeerd worden dat de adaptatie zinvol en noodzakelijk was.

8. REFERENTIES

(1) Delvaux N., Van de Velde S., Van Royen P.,Vanschoenbeek J., Goossens M. Handboek adaptatie duodecimrichtlijnen. Versie 4, 2015

(2) The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from http://www.g-i-n.net

(3) Maes V., Crombé F., Crucitti T. Surveillance van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen 2002 – 2015. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2016. Report No.: D/2016/2505/55.

(4) https://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijn-syfilis

(5) Verbrugge R, Sasse A. Surveillance van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen bij de algemene bevolking in België en de Regio's. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2012.

(6) Verbrugge R, Sasse A. Surveillance van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen bij de algemene bevolking in België en de Regio's. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2010.

(7) Sasse A, Defraye A, Ducoffre G. Recent syphilis trends in Belgium and enhancement of STI Surveillance systems. Eurosurveillance Quarterly n 04-2004

(8) AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. www.agreetrust.org. Update 2013.

(9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3; 336(7651): 995-998

(10) https://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/Syphilis/syphilis-questions-2013.pdf

(11) Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. Int J STD AIDS. 2016;27(6):421-46.

(12) Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(12):1581-93

(13) NHG-Standaard Het soa-consult(Eerste herziening). Van Bergen JEAM, Dekker JH, Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. Huisarts Wet 2013;56(9):450-463.

(14) BAPCOC 2012, Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk

(15) Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.

(16) French P. Syphilis. BMJ 2007 Jan 20;334(7585):143-7

(17) Wöhrl S, Geusau A. Clinical update: syphilis in adults. Lancet 2007 Jun 9;369(9577):1912-4.

(18) The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1955;35(Suppl 34):3-368.

(19) Dicarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. Clin Infect Dis. 1997;25(2):292-8.

(20) CDC, Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for Treponema pallidum, Expert Consultation Meeting Summary Report, January 13-15, 2009, Atlanta, GA.

(21) Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. International journal of STD and AIDS 1995;6:241–8.

(22) Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med 1991;114:1005–9.

(23) CDC. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2008;57:872–5.

(24) CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2011;60:133–7.

(25) Park IU, Chow JM, Bolan G, et al. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis 2011;204:1297–304.

(27) Hunter MG, Robertson PW, Post JJ. Significance of isolated reactive treponemal chemiluminescence immunoassay results. J Infect Dis 2013; 207:1416–23.

(28) Lipinsky D, Schreiber L, Kopel V, Shainberg B. Validation of reverse sequence screening for syphilis. J Clin Microbiol 2012; 50:1501–11.

(29) Gratrix J, Plitt S, Lee BE, et al. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. Sex Transm Dis 2012; 39:528–30.

(30) Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. J Clin Microbiol 2012; 50:148–50.

(31) Owusu-Edusei K Jr, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. Sex Transm Dis 2011; 38:1–7.

(32) Owusu-Edusei K Jr, Koski KA, Ballard RC. The tale of two serologic tests to screen for syphilis—treponemal and nontreponemal: does the order matter? Sex Transm Dis 2011; 38:448–56.

(33) Mishra S, Boily MC, Ng V, et al. The laboratory impact of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the greater Toronto area. Sex Transm Dis 2011; 38:190–6.

(34) Maple PA, Ratcliffe D, Smit E. Characterization of Treponema pallidum particle agglutination assay-negative sera following screening by treponemal total antibody enzyme immunoassays. Clin Vaccine Immunol 2010; 17:1718–22.

(35) Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacother. 2008;42(2):226-36.

(36) Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. Am Fam Physician. 2012;85(3):254-62.

(37) Huh HJ, Chung JW, Park SY, Chae SL. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. Ann Lab Med. 2016;36(1):23-7

(38) Tong ML, Lin LR, Liu LL, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1116-2

(39) Simčič S, Potočnik M. Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic methods. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015;24(2):17-20

(40) Gayet-ageron A, Combescure C, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV. Comparison of Diagnostic Accuracy of PCR Targeting the 47-Kilodalton Protein Membrane Gene of Treponema pallidum and PCR Targeting the DNA Polymerase I Gene: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2015;53(11):3522-9

(41) Gayet-ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2013;89(3):251-6

(42) Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015;61 Suppl 8:S818-36

(43) http://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/labo/pdf/labomailing/lm201210-syfilis.pdf

(44) http://www.ebmpracticenet.be/nl/Paginas/Onze-methodes.aspx

(46)Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(2):137-47.

(47) http://www.cobas.be/content/dam/internet/dia/cobas/cobas_be/en_BE/cobas/pdf/news-and-events/roche%20biomarker%20magazine/Edition4/NL/ROC_1502_14_interview_NL.pdf

(48) Mishra S, Boily MC, Ng V, et al. The laboratory impact of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the greater Toronto area. Sex Transm Dis 2011; 38:190–6.

(49) Gratrix J, Plitt S, Lee BE, et al. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. Sex Transm Dis 2012; 39:528–30

(50) Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. J Clin Microbiol 2012; 50:148–50

(51) Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1--21.

(52) Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med 1991;114:1005–9.

(53) Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. Sex Transm Infect. 2004;80(5):411-4.

(54) Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, Kingston MA. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Infect. 2003;79(6):479-83.

(55) Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, Van dam AP, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for Treponema pallidum. Clin Microbiol Infect. 2006;12(12):1233-6.

(56) Leslie DE, Azzato F, Karapanagiotidis T, Leydon J, Fyfe J. Development of a real-time PCR assay to detect Treponema pallidum in clinical specimens and assessment of the assay's performance by comparison with serological testing. J Clin Microbiol. 2007;45(1):93-6.

(57) Zoechling N, Schluepen EM, Soyer HP, Kerl H, Volkenandt M. Molecular detection of Treponema pallidum in secondary and tertiary syphilis. Br J Dermatol. 1997;136(5):683-6.

(58) Inagaki H, Kawai T, Miyata M, Nagaya S, Tateyama H, Eimoto T. Gastric syphilis: polymerase chain reaction detection of treponemal DNA in pseudolymphomatous lesions. Hum Pathol. 1996;27(8):761-5.

(59) https://www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten-2006-2017

(60) Mabey D. Interactions between HIV infection and other sexually transmitted diseases. Trop Med Int Health 2000 Jul;5(7):A32-A36

(61) Bibbins-domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;315(21):2321-7.

(62) Cantor AG, Pappas M, Daeges M, Nelson HD. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315(21):2328-37.

(63) Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150(10):710-6.

(64) Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, 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(5):307-14.

(65) Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. Sex Transm Infect. 2007;83(2):97-101.

(66) Symptomatic Early Neurosyphilis Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men-Four Cities, United States, January 2002-June 2004Symptomatic Early Neurosyphilis Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men-Four Cities, United States, January 2002-June 2004. JAMA. 2007;298(7):732-734.

(67) Blank LJ, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. Sex Transm Infect. 2011;87(1):9-16.

(68) Taiwan HIV and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: Prospective observational study in Taiwan [abstract S-119]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, 3–6 March 2013.

(69) Cousins DE, Taylor M, Lee V. The outcome of treatment of early syphilis with different benzathine penicillin regimens in HIV-infected and -uninfected patients. Int J STD AIDS 2012; 23:632–4.

(70) Rosahn PD. Studies in syphilis; the end results of untreated syphilis. J Vener Dis Inf. 1946;27(12):293-301.Gjestland T.

(71) Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. Arch Intern Med. 1964;114:792-8.

(72) Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med. 1992;326(16):1060-9.

BIJLAGE 1 - OORSPRONKELIJKE DUODECIM RICHTLIJN

(Geraadpleegd in september 2015 op www.ebm-guidelines.com)

Syphilis

EBM Guidelines
13.1.2014 • Latest change 22.6.2015
Eija Hiltunen-Back

- Essentials
- Aetiology and transmission
- Clinical picture
- Differential diagnosis
- Diagnosis
- Treatment
- Follow-up and identification of partners
- Related resources

Essentials

- Suspected syphilis should be verified with serological tests and the patient should be treated with the most efficient antimicrobial drugs.
- Syphilis is a notifiable infectious disease. Its treatment and contact tracing should be centralized to specialist STD centres or to other experts.

Aetiology and transmission

- The pathogen is the spirochete *Treponema pallidum*.
- Easily transmitted sexually and also from the mother to the foetus
- Contagiousness is highest (30–60%) in the primary and secondary phases. After 2 years, the patient ceases to spread the disease.

Clinical picture

- Asymptomatic incubation period lasts for 3–4 weeks after which two thirds of the patients have visible symptoms.
  1. Primary symptoms (local infection)
     - An indurated non-tender ulcer (picture 1) in the genital region, sometimes also in the anus or the oral region
     - Local non-tender lymph node enlargement
  2. Secondary stage 6–8 weeks after exposure (general infection)
     - General symptoms include malaise, fever and enlarged lymph nodes.
     - Roseola eczema resembles widely spread viral eczema or drug eruption.
     - Syphilides, i.e. formations of papules are found in the hands (picture 2) and feet (picture 3) or spread all over the body. May be large, cauliflower-like formations (condylomata latum) around the anus or necrotic in patients with a poor immune response (e.g. HIV).
     - Alopecia syphilitica, typical "moth-eaten" spotty baldness in some patients
  3. Late symptoms occur in about one third of untreated patients in 10–30 years. The most important are neurological (atypical psychosis, paralytic dementia) and vascular symptoms (aortic aneurysm, valvular regurgitation).

Differential diagnosis

- Primary syphilis
  - Genital herpes. Incubation time is short in primary infection, lesions occur in groups and they are painful. Lymph node enlargement is less pronounced, and the nodes are tender.

    - Infected coital or other traumas
    - Ulcus molle (soft chancre)
- Secondary syphilis
    - Roseola may resemble pityriasis rosea, drug eruption, measles (rubeola), German measles (rubella) or scarlet fever (scarlatina).
    - Syphilides (picture 3) may resemble papular lichen ruber planus, psoriasis, scabies or infectious eczema of the feet (e.g. tinea). Condyloma latum may resemble condyloma acuminata.

Diagnosis

- Clinical picture
- Serology
    - Determination of *Treponema pallidum* antibodies is the primary screening test. The enzyme immunoassay test is specific and sensitive.
        - The test becomes positive 3–4 weeks after infection.
        - The test identifies *Treponema* antibodies also in previously treated or latent cases in which the cardiolipin test remains negative.
        - A positive result is verified by immunoblotting.
    - If *Treponema pallidum* antibody test is not available, both cardiolipin and TPHA (*Treponema pallidum* haemagglutination) tests are performed.
        - The cardiolipin test becomes positive 3–4 weeks after infection. A low titre is in many cases a false positive result (pregnancy, connective tissue disease, infection) or a serological scar of an earlier treated infection or latent syphilis.
        - TPHA test is used to confirm the cardiolipin test.
            - Becomes positive slightly later than that of the cardiolipin test.
            - Specific (almost 100%)
    - FTA-abs (fluorescence test) is a specific syphilis test used in special cases (neurosyphilis, suspicion of neonatal syphilis) as it detects also IgM antibodies.
- Nucleic acid detection methods are not in routine use so far.

Treatment

- Procaine penicillin 1.2 million IU once daily i.m. for 10 days (primary and secondary syfilis) or for 21 days (latent syphilis). Neurosyphilis is treated with i.v. penicillin.
- Benzathine penicillin 2.4 million IU i.m. as a single dose (primary and secondary syfilis) or once a week for 3 weeks (latent syphilis).
- For patients allergic to penicillin, ceftriaxone injections (1 g/day for 10–21 days) are an alternative.

Follow-up and identification of partners

- After antimicrobial therapy the cardiolipin test is performed at 1, 3 and 6 months, and if necessary at 12 months. In primary stage infection the tests become negative in most cases, in other recent infections the titre falls by at least two dilutions when the treatment has been successful.
- All sexual partners who have been exposed to infection should be screened with the *Treponema pallidum* antibody test. If the result is negative, the test should be repeated after 2–3 months.
- The infection is reported to the health authorities according to the local regulations.

BIJLAGE 2 - GRADE

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'Wij raden af'*
1B	Steke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'Wij raden af'*
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor-en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggeren iets te doen' of 'Wij suggereren iets niet te doen'*
2B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
2C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor-of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggeren iets te doen' of 'Wij suggeren iets niet te doen'*

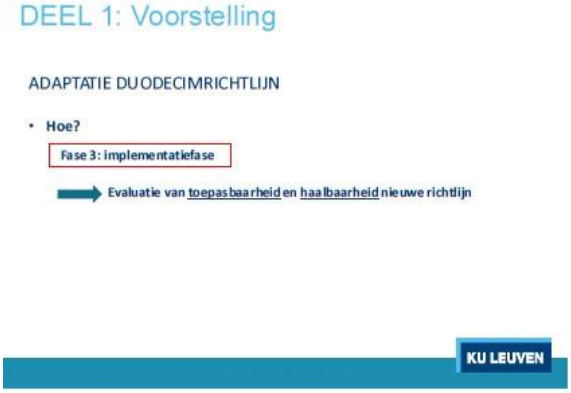
BIJLAGE 3 - PRESENTATIE LOK-GROEP

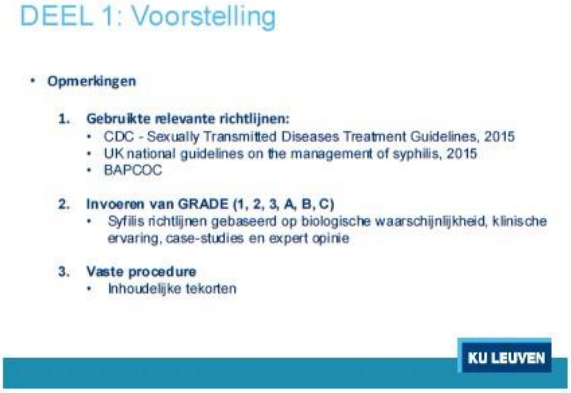












Klinisch beeld en differentiaal diagnose

VRAAG 2: In geval van syfilis, welke klinische tekens kunnen gepaard gaan met Tims mogelijke ziekte stadium? (meerdere antwoorden mogelijk)

Het secundair stadium (veralgemeende infectie) treedt 6-8 weken na de blootstelling op
- Algemene symptomen zijn malaise, koorts en vergrote lymfeklieren
- Een wijdverspreide non-pruritische huiduitslag, typisch op handpalmen of voetzolen of verspreid over het hele lichaam
- De huidlaesies kunnen variëren in hun verschijning: van maculair (roseola) tot maculopapulair, papulair of pustuleus (syfiliden)
- De mucocutane letsels omvatten bloemkool-achtige formaties (condylomata lata) in de anogenitale regio en muceuze plaques (buccaal, linguaal en genitaal)
- Allopecia syfilitica, een typische kaalheid ("moth-eaten"), treedt op bij sommige patiënten
- De symptomen verdwijnen opnieuw spontaan

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

VRAAG 3: Welke stelling is correct omtrent primaire syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)
- Een pijnlijke zweer treedt op ter hoogte van de inoculatieplaats
- Een gegeneraliseerde lymfeklierzwelling is veel voorkomend
- De serologische testen zijn in dit stadium altijd positief
- De zweer is meestal pijnloos en verdwijnt zonder behandeling

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

VRAAG 3: Welke stelling is correct omtrent primaire syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)
- Een pijnlijke zweer treedt op ter hoogte van de inoculatieplaats
- Een gegeneraliseerde lymfeklierzwelling is veel voorkomend
- De serologische testen zijn in dit stadium altijd positief
- **De zweer is meestal pijnloos en verdwijnt zonder behandeling**

Primair stadium (lokale infectie)
- Een geïndureerd, pijnloos ulcus in het genitale gebied, soms ook in de anus of de orale regio
- Lokale pijnloze zwelling van de lymfeklieren
- De ulcus verdwijnt spontaan na 3-8 weken

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

VRAAG 4: In welk stadium kan neurosyfilis optreden? (meerdere antwoorden mogelijk)
- Primaire syfilis
- Secundaire syfilis
- Vroeg latente syfilis
- Laat latente syfilis
- Tertiair syfilis
- In elk ziektestadium

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

VRAAG 4: In welk stadium kan neurosyfilis optreden? (meerdere antwoorden mogelijk)
- Primaire syfilis
- Secundaire syfilis
- Vroeg latente syfilis
- Laat latente syfilis
- Tertiair syfilis
- **In elk ziektestadium**

Neurosyfilis
- Kan in elk stadium van syfilis optreden
- Vroege neurologische verschijnselen omvatten onder andere: meningitis, craniale zenuwuitval, beroerte, veranderde mentale status, oogafwijkingen (waaronder blindheid), gehoorverlies en tinnitus
- Late neurologische verschijnselen omvatten onder andere: algemene parese, meningovasculaire syfilis en tabes dorsalis

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

Invullen evaluatieformulier

KU LEUVEN

Klinisch beeld en differentiaal diagnose

- Is de weergegeven informatie over het klinisch beeld en de differentiaaldiagnose **zinvol** voor uw praktijk?

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:
- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De informatie is voor een huisartsensetting te uitgebreid
- De informatie is onvolledig (graag specifiëren)
- Andere....

KU LEUVEN

Diagnostiek

VRAAG 5: U verdenkt Tim op syfilis. Om uw vermoeden uit te sluiten of te bevestigen:

- Stuurt u zijn urine op voor kweek en PCR onderzoek
- Neemt u een urethrale wisser voor PCR onderoek
- Neemt u bloed ter bepaling van non-treponemale antistoffen (RPR/VDRL)
- Neemt u bloed ter bepaling van de treponemale antistoffen (Syfilis Elisa)
- Neemt u bloed en bepaalt u zowel de non-treponemale antistoffen als de treponemale antistoffen

KU LEUVEN

Diagnostiek

VRAAG 5: U verdenkt Tim op syfilis. Om uw vermoeden uit te sluiten of te bevestigen:

- Stuurt u zijn urine op voor kweek en PCR onderzoek
- Neemt u een urethrale wisser voor PCR onderoek
- Neemt u bloed ter bepaling van non-treponemale antistoffen (RPR/VDRL)
- **Neemt u bloed ter bepaling van de treponemale antistoffen (Syfilis Elisa)**
- Neemt u bloed en bepaalt u zowel de non-treponemale antistoffen als de treponemale antistoffen

Bepaling van de antistoffen tegen Treponema pallidum is de primaire screeningstest **GRADE 1C**

KU LEUVEN

Diagnostiek

VRAAG 6: Welke stellingen zijn correct omtrent de diagnose van syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)

- Een treponemale test is te verkiezen als primaire screeningstest
- Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) is voldoende voor de diagnose van syfilis
- Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale test (VDRL/RPR) voor de diagnose van syfilis
- Een negatieve syfilis serologie sluit syfilis steeds uit

KU LEUVEN

Diagnostiek

VRAAG 6: Welke stellingen zijn correct omtrent de diagnose van syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)

- **Een treponemale test is te verkiezen als primaire screeningstest**
- Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) is voldoende voor de diagnose van syfilis
- **Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale test (VDRL/RPR) voor de diagnose van syfilis**
- Een negatieve syfilis serologie sluit syfilis steeds uit

- Bepaling van de antistoffen tegen Treponema pallidum is de primaire screeningstest **GRADE 1C**
- Een reactieve treponemale test moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale-test (=cardiolipine test) **GRADE 1C**
- Herhaal een negatieve serologische test voor syfilis op 6 en 12 weken na een geïsoleerde hoog-risico blootstelling **GRADE 1C**

KU LEUVEN

Diagnostiek

Invullen evaluatieformulier

KU LEUVEN

Diagnostiek

- Zijn de aanbevelingen rond diagnostiek **zinvol** voor uw praktijk?

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:
- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De aanbevelingen zijn te complex voor een huisartsensetting
- Er ontbreken essentiele elementen (graag specifiëren)
- Andere....

KU LEUVEN

Diagnostiek

- Zijn de aanbeveling rond diagnostiek **toe te passen/haalbaar** in uw praktijk?

Niet toepasbaar	Moeilijk tpb	Neutraal	Toepasbaar	Makkelijk tpb

Indien moeilijk of niet toepasbaar, uw reden:
- Ik beschik niet over de kennis of nodige ervaring
- Ik heb de tijd er niet voor
- Het nodige materiaal is niet/moeilijk beschikbaar
- De kosten zijn te hoog
- Andere....

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 7: Het serologisch onderzoek toont:

SEROLOGIE			
Bacterieel			
VDRL	**+128**	titer	Negatief
T. pallidum AL	**+ Positief**		
	Index: 245,00 (Grijze zone: 0,90 - <10,0)		

U handelt als volgt:

- U verwijst Tim naar de tweede lijn door
  Zo ja, waarom?
  Zo ja, naar wie?
- U behandelt Tim zelf

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 8: De adequate behandeling voor Tim is volgens u:

- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.
- Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.
- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in drie dosissen I.M. (om de 7 d'en)
- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 8: De adequate behandeling voor Tim is volgens u:

- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.
- **Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.**
- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in drie dosissen I.M. (om de 7 d'en)
- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en

Primaire, secundaire en vroeg-latente (minder dan 1 jaar aanwezig) syfilis worden behandeld met een éénmalige I.M. injectie van benzathine penicilline 2,4 miljoen IE
GRADE 1C

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 9: Tim blijkt allergisch te zijn aan penicilline. U opteert nu voor:

- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en
- Ceftriaxone 1000mg 1x/d I.M. voor 10 d'en
- Azithromycine 2g per os éénmalig
- U verwijst Tim door

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 9: Tim blijkt allergisch te zijn aan penicilline. U opteert nu voor:

- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en
- Ceftriaxone 1000mg 1x/d I.M. voor 10 d'en
- Azithromycine 2g per os éénmalig
- **U verwijst Tim door**

Patiënten allergisch aan penicilline worden aanbevolen een specialist in tweede lijn te raadplegen **GRADE 2C**

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 10: Na behandeling vraagt u Tim als onderdeel van de folluw-up om:

- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 10: Na behandeling vraagt u Tim als onderdeel van de folluw-up om:

- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- **Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)**

Na antimicrobiële therapie wordt de cardiolipinetest (VDRL of RPR) kwanitatief uitgevoerd op 3, 6 en 12 maanden **GRADE 1C**

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 11: U ziet Tim op controle na 6 maanden. Welke titer daling baart u zorgen omtrent een mogelijke therapiefalen of herinfectie. VDRL-titer bij behandeling bedroeg 128. (meerdere antwoorden mogelijk)

- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +16 titer
- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +32 titer
- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +64 titer
- Al deze waarden weerspiegelen een adequate respons op behandeling

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 11: U ziet Tim op controle na 6 maanden. Welke titer daling baart u zorgen omtrent een mogelijke therapiefalen of herinfectie. VDRL-titer bij behandeling bedroeg 128. (meerdere antwoorden mogelijk)

- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +16 titer
- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +32 titer
- SEROLOGIE
  Bacterieel
  VDRL +64 titer
- Al deze waarden weerspiegelen een adequate respons op behandeling

Het ontbreken van een viervoudige cardiolipine-titerdaling na 6-12 maanden is suggestief voor therapiefalen of herinfectie

Behandeling en Follow-up

VRAAG 12: Welke bijkomende adviezen geeft u aan uw syfilis-patiënten? (meerdere antwoorden mogelijk)

- U moedigt partnernotificatie aan, aangezien hun risicopartners best op syfilis gescreend worden en zo nodig behandeld
- U biedt syfilis-patiënten een algemeen SOA-onderzoek aan, inclusief op HIV
- Syfilis is een meldingplichtige ziekte, u vraagt de patiënt hun ziekte aan te geven aan het Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 12: Welke bijkomende adviezen geeft u aan uw syfilis-patiënten? (meerdere antwoorden mogelijk)

- **U moedigt partnernotificatie aan, aangezien hun risicopartners best op syfilis gescreend worden en zo nodig behandeld**
- **U biedt Syfilis-patiënten een SOA-onderzoek aan, inclusief op HIV**
- Syfilis is een meldingplichtige ziekte, u vraagt de patiënt hun ziekte aan te geven aan het Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen

Alle seksuele partners blootgesteld aan infectie dienen te worden gescreend op syfilis door middel van serologie GRADE 1C

- Elke patiënt met syfilis moet getest worden op andere SOA's en zeker op HIV-infectie
- Syfilis is een meldingsplichtige infectieziekte

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 13: Paar dagen later komt Jonas bij u op raadpleging. Zijn laatste seksueel contact was met Tim 8 weken geleden (beschermd). Hij is klachtenvrij.

Een uitgebreid anamnese en klinisch onderzoek brengen niets aan het licht. De nodige SOA-onderzoeken, inclusief syfilis-serologie, zijn allen negatief.

- U stelt hem gerust
- U verwijst hem voor de zekerheid door naar een geneesheer-specialist
- U herhaalt, onder meer, de syfilis serologie na 4 weken
- U behandelt hem voor syfilis

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

VRAAG 13: Paar dagen later komt Jonas bij u op raadpleging. Zijn laatste seksueel contact was met Tim 8 weken geleden (beschermd). Hij is klachtenvrij.

Een uitgebreid anamnese en klinisch onderzoek brengen niets aan het licht. De nodige SOA-onderzoeken, inclusief syfilis-serologie, zijn allen negatief.

- U stelt hem gerust
- U verwijst hem voor de zekerheid door naar een geneesheer-specialist
- U herhaalt, onder meer, de syfilis serologie na 4 weken
- **U behandelt hem voor syfilis**

Aan de asymptomatische seksuele partners van de 3 maanden voorafgaand aan de diagnose wordt een éénmalige IM injectie van benzathine penicilline 2,4 miljoen IE toegediend, ook in geval van negatieve serologie GRADE 1C

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

Invullen evaluatieformulier

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

- Zijn de aanbevelingen rond behandeling en follow-up **zinvol** voor uw praktijk?

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:

- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De aanbevelingen zijn te complex voor een huisartsensetting
- Er ontbreken essentiele elementen (graag specifiëren)
- Andere....

KU LEUVEN

Behandeling en Follow-up

- Zijn de aanbeveling rond behandeling en follow-up **toe te passen/haalbaar** in uw praktijk?

Niet toepasbaar	Moeilijk tpb	Neutraal	Toepasbaar	Makkelijk tpb

Indien moeilijk of niet toepasbaar, uw reden:

- Ik beschik niet over de kennis of nodige ervaring
- Ik heb er de tijd niet voor
- Het nodige materiaal is niet/moeilijk beschikbaar
- De kosten zijn te hoog
- Andere....

KU LEUVEN

Algemeen

- Beschouwt u volgende elementen eerder als **faciliterende** of **belemmerende** factoren voor de implementatie van de richtlijn

	Belemmerend	Neutraal	Faciliterend
○ Toegang richtlijn EBM Practicenet			
○ Structuur, overzicht, gebruiksgemak richtlijn			
○ Prevalentie syfilis in uw praktijk			
○ Uw kennis/ervaring rond syfilis			
○ Toegang tweede lijn			
○ Beschikbaarheid labotesten			
○ Beschikbaarheid behandeling			
○ …			
○ …			

- Vrije opmerkingen of adviezen die de implementatie zouden kunnen bevorderen?

KU LEUVEN

KU LEUVEN



BEDANKT

"He who knows syphilis, knows medecine"

Sir William Osler

BIJLAGE 4 – MEERKEUZENVRAGENLIJST

PERSOONLIJKE GEGEGEVENS

Leeftijd:

Geslacht:

Gemiddeld aantal syfilis patiënten per jaar:

Tewerkgesteld in (gemeente):

Aantal jaren actief als huisarts:

CASUS TIM

- Tim 38j man, niet-jeukende huiduitslag sinds 4 d'en
- Geen andere systemische klachten
- Week voordien subfebriel en keelpijn
- MSM, wisselende partners
- HIV+ waarvoor tritherapie
- Laatste seksueel contact 2 weken geleden
- Altijd veilig
- KOZ: - Goede parameters
  - Huid: symmetrisch maculaire huidruptie thv romp, armen en bovenbenen
  - Genitaal, oraal en pharyngeaal nle

inspectie - Vrije lymfeklierregio's



VRAAG 1

Op basis van Tims anamnese en klinisch onderzoek, aan welke differentieel diagnosen denkt u?

-
-
-
-
-

VRAAG 2

In geval van syfilis, welke klinische tekens kunnen gepaard gaan met Tims mogelijke ziekte stadium? (meerdere antwoorden mogelijk)

- Alopecia
- Condylomata lata
- Zweer ter hoogte van contactplaats
- Palmair/plantaire uitslag
- Koorts/malaise
- Aorta-aneurysma

VRAAG 3

Welke stelling is correct omtrent primaire syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)

- Een pijnlijke zweer treedt op ter hoogte van de inoculatieplaats
- Een gegeneraliseerde lymfeklierzwelling is veel voorkomend
- De serologische testen zijn in dit stadium altijd positief
- De zweer is meestal pijnloos en verdwijnt zonder behandeling

VRAAG 4

In welk stadium kan neurosyfilis optreden? (meerdere antwoorden mogelijk)

- Primaire syfilis
- Secundaire syfilis
- Vroeg latente syfilis
- Laat latente syfilis
- Tertiair syfilis
- In elk ziektestadium

VRAAG 5

U verdenkt Tim op syfilis. Om uw vermoeden uit te sluiten of te bevestigen:

- Stuurt u zijn urine op voor kweek en PCR onderzoek
- Neemt u een urethrale wisser voor PCR onderoek
- Neemt u bloed ter bepaling van de non-treponemale antistoffen (RPR/VDRL)
- Neemt u bloed ter bepaling van de treponemale antistoffen (Syfilis Elisa)
- Neemt u bloed en bepaalt u zowel de non-treponemale antistoffen als de treponemale antistoffen

VRAAG 6

Welke stellingen zijn correct omtrent de diagnose van syfilis? (meerdere antwoorden mogelijk)

- Een treponemale test is te verkiezen als primaire screeningstest
- Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) is voldoende voor de diagnose van syfilis
- Een reactieve treponemale test (Syfilis Elisa) moet worden aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale test (VDRL/RPR) voor de diagnose van syfilis
- Een negatieve syfilis serologie sluit syfilis steeds uit

VRAAG 7

Het serologisch onderzoek toont:

SEROLOGIE			
Bacterieel			
VDRL	**+128**	titer	Negatief
T. pallidum AL	**+ Positief**		
	Index: 245,00 (Grijze zone: 0,90 - <10,0)		

U handelt als volgt:

- U verwijst Tim naar de tweede lijn door
  Zo ja, waarom?
  Zo ja, naar wie?
- U behandelt Tim zelf

VRAAG 8

De adequate behandeling voor Tim is volgens u:

- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.
- Benzathine penicilline 2,4 miljoen IE (Penadur®) in een éénmalige dosis I.M.
- Benzathine penicilline 7,2 miljoen IE (Penadur®) in drie dosissen I.M. met interval van 7 d'en
- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en

VRAAG 9

Tim blijkt allergisch te zijn aan penicilline. U opteert nu voor:

- Doxycycline 100mg 2x/d per os voor 14 d'en
- Ceftriaxone 1000mg 1x/d I.M. voor 10 d'en
- Azithromycine 2g per os éénmalig
- U verwijst Tim door

VRAAG 10

Na behandeling vraagt u Tim als onderdeel van de follow-up om:

- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 weken. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de treponemale test (Syfilis Elisa)
- Op controle te komen na 3, 6 en 12 maanden. U herhaalt dan steeds de non-treponemale test (VDRL/RPR)

VRAAG 11

U ziet Tim op controle na 6 maanden. Welke titer daling baart u zorgen omtrent een mogelijke therapiefalen of herinfectie. VDRL-titer bij behandeling bedroeg 128. (meerdere antwoorden mogelijk)

- 

- 

- 

- Al deze waarden weerspiegelen een adequate respons op behandeling

VRAAG 12

Welke bijkomende adviezen geeft u aan uw syfilis-patiënten? (meerdere antwoorden mogelijk)

- U moedigt partnernotificatie aan, aangezien hun risicopartners best op syfilis gescreend worden en zo nodig behandeld
- U biedt syfilis-patiënten een algemeen SOA-onderzoek aan, inclusief op HIV
- Syfilis is een meldingsplichtige ziekte, u vraagt de patiënt hun ziekte aan te geven aan het Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen

VRAAG 13

Paar dagen later komt Jonas bij u op raadpleging. Zijn laatste seksueel contact was met Tim 8 weken geleden (beschermd). Hij is klachtenvrij.

Een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek brengen niets aan het licht. De nodige SOA-onderzoeken, inclusief syfilis-serologie, zijn allen negatief.

- U stelt hem gerust
- U verwijst hem voor de zekerheid door naar een geneesheer-specialist
- U herhaalt, onder meer, de syfilis serologie na 4 weken
- U behandelt hem voor syfilis

BIJLAGE 5 – EVALUATIEFORMULIER GEADAPTEERDE RICHTLIJN

KLINISCH BEELD EN DIFFERENTIAALDIAGNOSE

- **Is de weergegeven informatie over het klinisch beeld en de differentiaaldiagnose zinvol voor uw praktijk?**

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:

- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De informatie is voor een huisartsensetting te uitgebreid
- De informatie is onvolledig (graag specifiëren)
- Andere....

DIAGNOSE

- **Zijn de aanbevelingen rond diagnostiek zinvol voor uw praktijk?**

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:

- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De aanbevelingen zijn te complex voor een huisartsensetting
- Er ontbreken essentiele elementen (graag specifiëren)
- Andere....

- **Zijn de aanbevelingen rond diagnostiek toe te passen/haalbaar in uw praktijk?**

Niet tpb	Moeilijk tpb	Neutraal	Toepasbaar	Makkelijk tpb

Indien moeilijk of niet toepasbaar, uw reden:

- Ik beschik niet over de kennis of nodige ervaring
- Ik heb de tijd er niet voor
- Het nodige materiaal is niet/moeilijk beschikbaar
- De kosten zijn te hoog
- Andere....

BEHANDELING EN FOLLOW-UP

- **Zijn de aanbevelingen rond behandeling en follow-up zinvol voor uw praktijk?**

Niet zinvol	Weinig zinvol	Neutraal	Zinvol	Zeer zinvol

Indien weinig of niet zinvol, uw reden:

- De pathologie is niet actueel in mijn praktijk
- De aanbevelingen zijn te complex voor een huisartsensetting
- Er ontbreken essentiele elementen (graag specifiëren)
- Andere....

- **Zijn de aanbevelingen rond behandeling en follow-up toe te passen/haalbaar in uw praktijk?**

Niet tpb	Moeilijk tpb	Neutraal	Toepasbaar	Makkelijk tpb

Indien moeilijk of niet toepasbaar, uw reden:

- Ik beschik niet over de kennis of nodige ervaring
- Ik heb er de tijd niet voor
- Het nodige materiaal is niet/moeilijk beschikbaar
- De kosten zijn te hoog
- Andere....

ALGEMEEN

- **Beschouwt u volgende elementen eerder als faciliterende of belemmerende factoren voor de implementatie van de richtlijn**

	Belemmerend	Neutraal	Faciliterend
○ Toegang richtlijn EBM*Practice*net			
○ Structuur, overzicht, gebruiksgemak richtlijn			
○ Prevalentie syfilis in uw praktijk			
○ Uw kennis/ervaring rond syfilis			
○ Toegang tweede lijn			
○ Beschikbaarheid labotesten			
○ Beschikbaarheid behandeling			
○ ...			
○ ...			

- **Vrije opmerkingen of adviezen die de implementatie zouden kunnen bevorderen?**

BIJLAGE 6 - NAZICHT LEESCOMMISSIE

Controlelijst voor Pass/Fail MANAMA-thesis adaptatie Duodecim-aanbevelingen jaar 1		
Naam promotor: Inge Derdelinckx		
Naam haio: Baptiste Ghyselen en Aurélie Casier		
Titel Duodecim richtlijn: Syphilis		
Stap 1	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio duidelijke klinische vragen gesteld?	ja	*Klinische vraag 4* is wat moeilijk geformuleerd in de PICO, *klinische vraag 7* is voor mij ook eerder een achtergrondvraag
Stap 2	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale en Belgische bronnen gezocht?	ja	
Stap 3	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Werden de meest relevante bronnen/referenties weerhouden voor de verdere stappen?	ja	
Stap 4.1	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Zijn de weerhouden richtlijnen door 2 haio's onafhankelijk van elkaar getoetst met AGREE, en werd er een consensusscore bereikt?	ja	
Stap 4.2-4.5		
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio de aanbevelingen van de verschillende weerhouden bronnen (richtlijnen en Belgische EBM-informatie) geïnventariseerd ?	ja	
4.3 courantheid	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de weerhouden informatie voldoende actueel is?	ja	Prima uitgevoerd!
4.4 samenhang	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de samenhang tussen de aanbeveling en de onderbouwing consistent is?	ja	Prachtig voorbeeld van beoordeling van consistentie!
4.5 toepasbaarheid	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Is de haio nagegaan of de gevonden internationale aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext?	ja	
Stap 5	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
Heeft de haio de Duodecim-aanbevelingen geïnventariseerd, en duidelijk aangegeven of deze moeten worden geadapteerd?	ja	
Heeft de haio aangegeven welke internationale en Belgische EBM-informatie in aanmerking moet genomen worden om de Duodecim-aanbeveling te adapteren naar de Belgische zorgcontext?	ja	
Eindoordeel	**Ja/nee?**	**Feedback voor haio**
De haio heeft stappen 1 tot en met 4.5. goed doorlopen en is geslaagd	ja	Wauw, mooi werk!

BIJLAGE 7 – HANDLEIDING TOEDIENING BENZATHINE PENICILLINE

AANDACHTSPUNTEN VOORAF

1. In België wordt benzathine benzylpenicilline onder de naam Penadur L.A.® gecommercialiseerd. In geval van **bevoorradingsproblemen** wordt een identiek vervaningsproduct gebruikt.
2. Gezien de injectie pijnlijk is, wordt de helft van het solvens vervangen door een oplossing met **lidocaïne 2%** zonder adrenaline.
3. Gezien de hoge concentratie van materiaal in suspensie kan de naald verstoppen. Hierdoor dient een naald met **brede diameter** te worden gebruikt en moet de injectie **onmiddelijk** na bereiding worden toegediend.

INHOUD VAN VERPAKKING

1 flacon poeder (1.200.000IE)
1 ampul solvens (opgelet: bij bepaalde specialiteiten bevat het oplosmiddel reeds lidocaïne)

DOSERING

2,4 miljoen IE I.M. éénmalig igv primaire, secundaire en vroeg-latente (<1j aanwezig) syfilis
2,4 miljoen IE I.M. op dag 1, dag 8 en dag 15 igv laat-latente syfilis

TOEDIENING

- Een dosis van 1,2 milj IE wordt in elke bil **intramusculair** toegediend
- Bereid de tweede suspensie pas **na** het toedienen van de eerste dosis
- Bereiding van de suspensie:
  - → De helft van het solvens wordt vervangen met een 2% lidocaïne oplossing zonder adrenaline
  - → Voeg het oplosmiddel traag in het flacon poeder door het langs de binnenzijde te laten inlopen
  - → Draai en warm het flacon voorzichtig in uw handen gedurende 1 minuut
  - → Zuig de suspensie op met een naald verschillend van de injectienaald
- Toediening van de suspensie:
  - → Dien de suspensie **onmiddelijk** na bereiding toe
  - → Als injectienaald wordt er een naald met een diameter > 0,9mm gebruikt (vb: roze naald)
  - → De suspensie wordt intramusculair in het bovenbuitenkwadrant van de bil geïnjecteerd
  - → Aspireer om na te gaan of er geen bloedvat is aangeprikt alvorens te injecteren
  - → Injecteer de suspensie traag en gestaag

CONTRA-INDICATIES

Allergie voor penicilline of lidocaïne
Concomittante bloedverdunnes
Bloedingsstoornissen

BIJLAGE 8 - BRIEF VOOR PARTNERNOTIFICATIE

HALLO. IEMAND WAARMEE JE SEKSUEEL CONTACT HEBT GEHAD, HEEFT EEN SEKSUEEL OVERDRAAGBARE AANDOENING (SOA) OPGELOPEN.
MOGELIJK BEN JIJ OOK BESMET. LAAT JE DAAROM TESTEN.

Een persoon waarmee jij seksueel contact hebt gehad, heeft bij een arts een test op soa's (seksueel overdraagbare aandoeningen) laten uitvoeren. Er werd(en) volgende infectie(s) vastgesteld:

☐ Chlamydia	☐ Hepatitis B	☐ Genitale wratten (HPV)
☐ Gonorroe	☐ Hepatitis C	☐ Genitale herpes
☐ Syfilis	☐ HIV	☐ Trichomonas

Deze persoon wenst anoniem te blijven maar wil jou toch verwittigen via deze brief. Zo kan jij je ook laten testen en laten behandelen als dat nodig zou zijn. Ga daarom naar je **huisarts** en neem deze brief mee.

Ook wanneer je zelf **geen klachten** hebt, laat je je best testen. Veel soa's geven niet direct klachten, maar kunnen ondertussen wel ernstige schade aanrichten. Zo kan b.v. een chlamydia-infectie die geen klachten geeft, toch leiden tot vruchtbaarheidsproblemen.

Maar geen paniek! Meestal kunnen soa's zoals chlamydia en gonorroe **snel en eenvoudig behandeld** worden met antibiotica en is het probleem volledig opgelost.

Ben je besmet met het hepatitis B-, het hepatitis C- of het hiv-virus, dan zal je arts zorgen voor een afspraak bij een gespecialiseerde arts of centrum zodat je zo snel mogelijk de beste behandeling krijgt.

Wil je meer weten: www.seksualiteit.be
Wil jouw arts meer weten: www.domusmedica.be/documentatie/dossiers

Deze informatie wordt u met de beste bedoelingen bezorgd door:

Stempel arts:

Gelieve niet te informeren naar de identiteit van de persoon die u wenst te verwittigen.
De arts zal het medisch geheim van zowel deze persoon als van u eerbiedigen.

FIGUUR 1- VISGRAATANALYSE

