UZ LEUVEN

Critically Appraised Topic

Waarde van treponemale test in follow-up van behandeling van patiënten met syfilis

Apr. Stefanie Desmet

Supervisor: Prof. Apr. Katrien Lagrou

Dr. Paul De Munter

24/05/2011

Waarde van treponemale test in follow-up van syfilis

- Inleiding
- Huidige werkwijze
- Vragen
  - Vraag 1 Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?
  - Vraag 2 Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?
- Conclusies
- To do's

Inleiding

- Epidemiologie
- Fysiopathologie
- Behandeling
- Diagnostiek

Epidemiologie syfilis

- WHO: 12 miljoen nieuwe syfilis gevallen/jaar
  90% ontwikkelingslanden

- België 2009: 488 gerapporteerde gevallen

WIV: Syphilis. Surveillance van Infectieuze Aandoeningen door een Netwerk van Laboratoria voor Microbiologie 2009. [Online 19/4/11] http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/plabnl/plabannl/09_048n_v.pdf

Epidemiologie syfilis

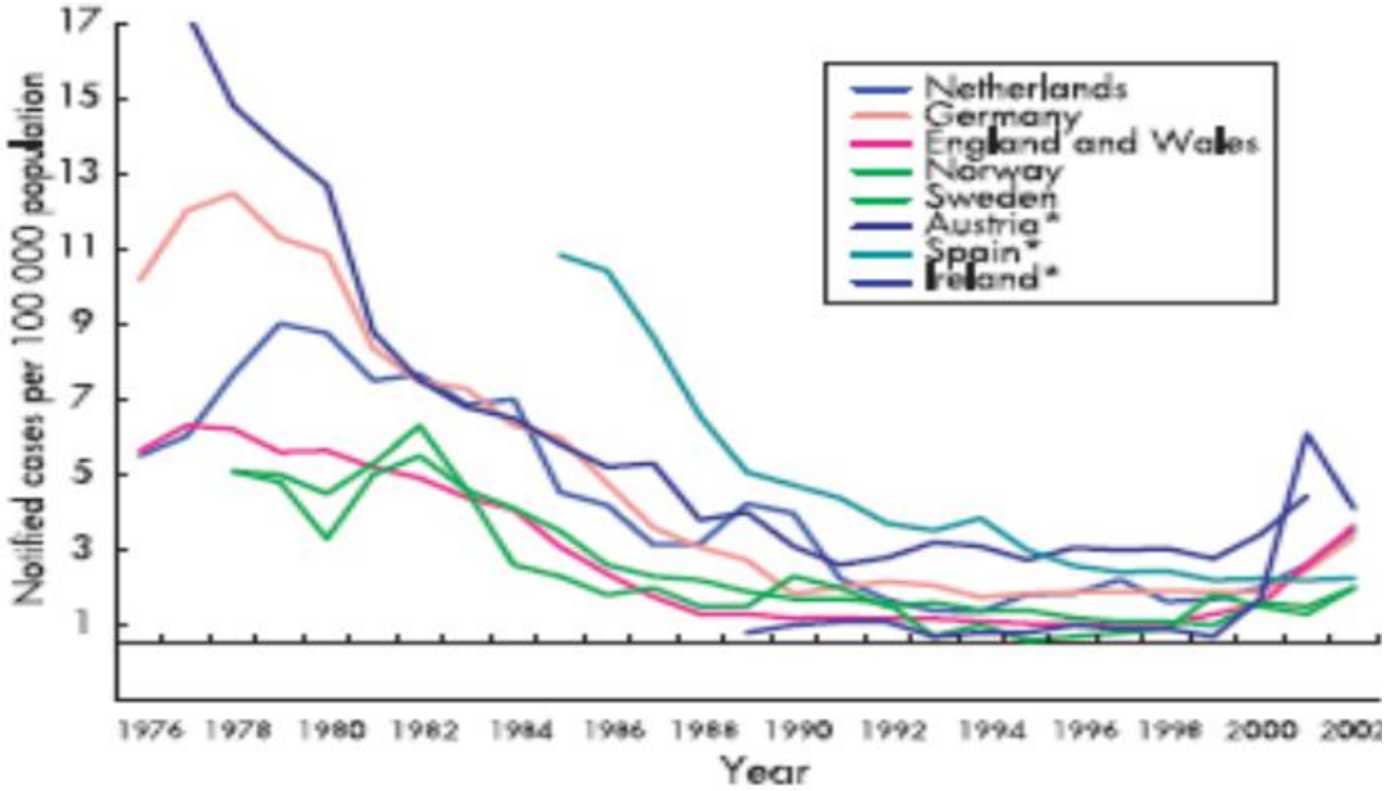
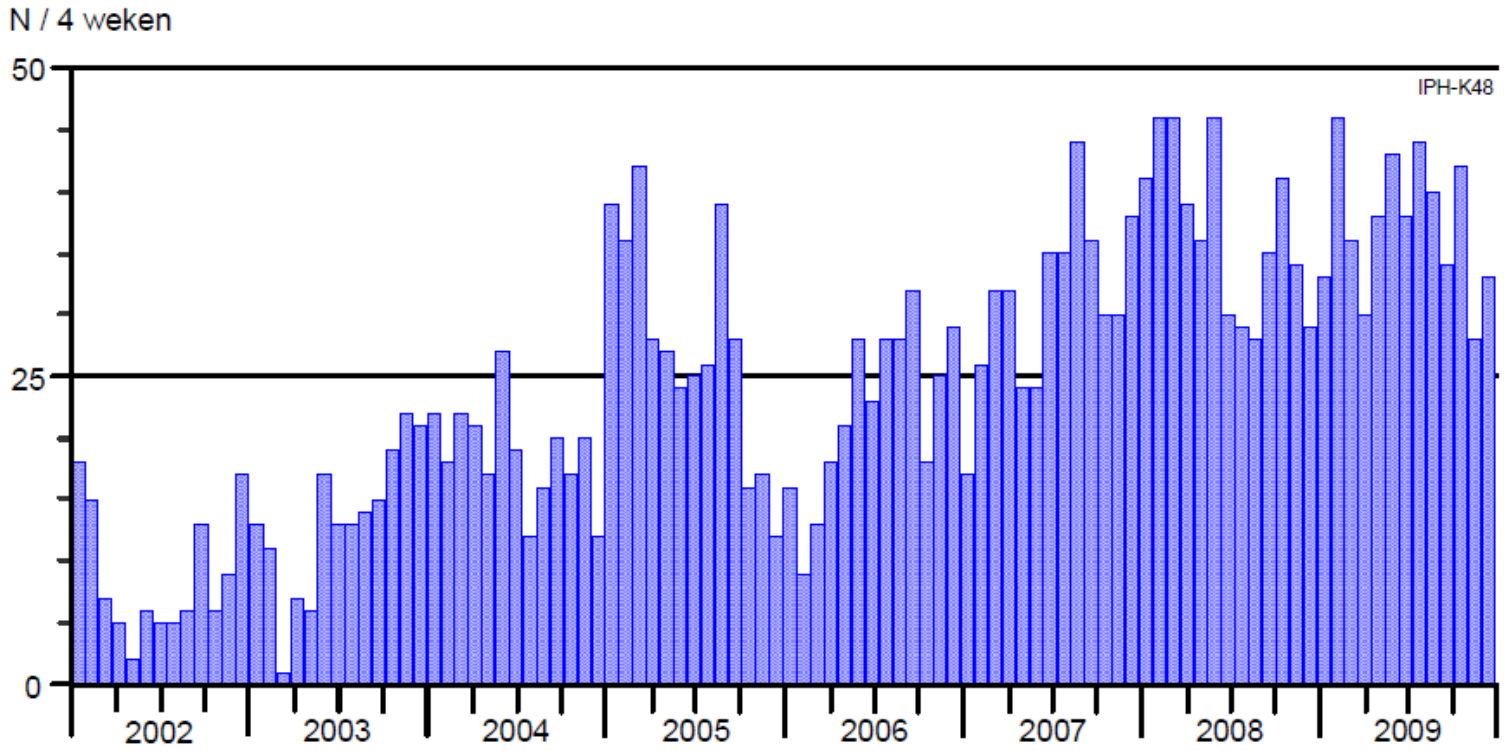


Figure 1 Notifications of infectious syphilis in selected EU countries and Norway. Data from the WHO Computerized Information System for Infectious Diseases (CISID)[3] and national surveillance databases.[31]

Epidemiologie syfilis

Figuur 8 : *T. pallidum* : evolutie van het aantal diagnoses per 4 weken (2002-2009)



WIV: Syphilis. Surveillance van Infectieuze Aandoeningen door een Netwerk van Laboratoria voor Microbiologie 2009. [Online 19/4/11]
http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/plabnl/plabannl/09_048n_v.pdf

Epidemiologie syfilis

Sexual orientation and % HIV co-infection of patients diagnosed with syphilis reported by the Sentinel Network of clinicians, Belgium, October 2000 – March 2004

Sex	Sexual orientation	No of syphilis diagnoses	% HIV co-infection	
Male	Homosexual	136	59.7	(77/129)
	Heterosexual	27	23.8	(5/21)
	Bisexual	11	45.5	(5/11)
	Unknown	10	44.4	(4/9)
	Total	183	53.5	(91/170)
Female	Heterosexual	10	11.1	(1/9)
	Unknown	3	0.0	(0/3)
	Total	13	8.3	(1/12)
Total		197	50.5	(92/182)

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

Fysiopathologie syfilis

- Seksueel overdraagbare aandoening
- Chronische ziekte, indien onbehandeld verschillende klinische stadia

stadium syphilis	time after exposure	clinical manifestations
Early (infectious) syphilis		
primary	9-90 days	chancer, regional lymphadenopathy
secondary	6 weeks - 6 months (4-8 weeks after primary lesion)	systemic illness (mucocutaneous rash (involving palms and soles), malaise, low grade fever, headache, lymphadenopathy, condylomata lata, …)
(early) latent	< 1 year	no clinical symptoms, positive serology
Late (non-infectious) syphilis		
(late) latent	> 1 year	no clinical symptoms, positive serology
tertiary	1-30 years	neurosyphilis, cardiovascular syphilis, gummatous syphilis

Behandeling syfilis

Penicilline

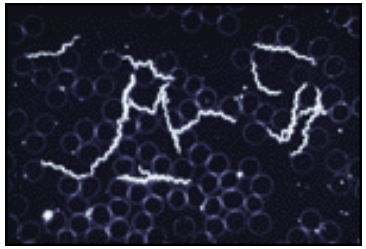
stadium syphilis	recommended regimen for adults*
early syphilis	benzathine penicilline G 2.4 million units IM in a single dose
(primary, secondary,	
early latent syphilis)	
late latent syphilis	benzathine penicilline G 7.2 million units total, administered
	as 3 doses of 2.4 million units IM each at 1-week interval
tertairy syphilis	benzathine penicilline G 7.2 million units total, administered
	as 3 doses of 2.4 million units IM each at 1-week interval
neurosyphilis	aqueous crystalline penicillin G 18-24 million units per day,
	administered as 3-4 million units IV every 4 hours or
	continuous infusion, for 10-14 days

* HIV-positive patients and pregnant women should also be treated according to these stage-specific recommendations

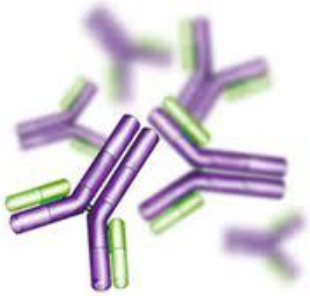
Workowski K, BermanS. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59:1-110.

Syfilis diagnostiek

- Direct
  - Geen cultuur
  - Directe visualisatie spirocheet (fluorescerende antistoffen – donkerveldmicroscoop)
    - Nadelen
      - Noodzakelijk lesies
      - Niet sensitief
      - Materiaal niet aanwezig in routine laboratorium
  - PCR op lesies
    - differentiatie met commensale treponemen



- Indirect
  - Niet-treponemale testen
  - Treponemale testen



Syfilis serologie

Niet-treponemale testen

- Antigenen: componenten normale gastheercel
- **RPR** (Rapid Plasma Reagin) / **VDRL** (Venereral Disease Reseraech Laboratory)
- Lage sensitiviteit vroege syfilis – late syfilis
- Gekende vals-positieve resultaten: virale infecties, auto-immuunaandoeningen, leeftijd, maligne neoplasmen

- Manueel

- Resultaat = titer = baseline follow-up

Treponemale testen

- Antigenen: *T. pallidum* membraamlipoproteïnen
- FTA-ABS, MHA-TP, TP-PA, TPHA

  EIA en CLIA (Architect Syphilis TP assay)
- Hoge sensitiviteit
- Hoge specificiteit

- Automatisch

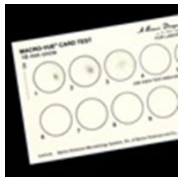
- (Levens)lang positief

Waarde van treponemale test in follow-up van syfilis

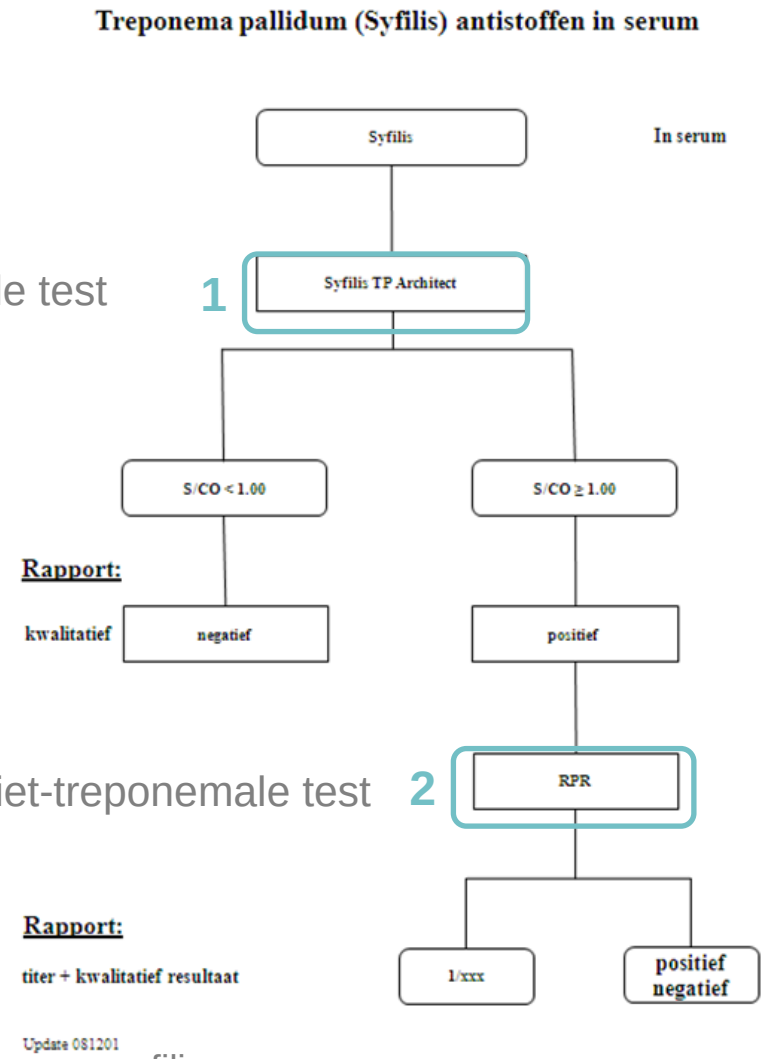
- Inleiding
- Huidige werkwijze
- Vragen
  - Vraag 1 Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?
  - Vraag 2 Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?
- Conclusies
- To do's

Huidige aanpak UZ Leuven

Treponemale test



Niet-treponemale test



Waarde van treponemale test in follow-up van syfilis

- Inleiding
- Huidige werkwijze
- Vragen
  - Vraag 1 Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?
  - Vraag 2 Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?
- Conclusies
- To do's

Vragen

- **Vraag 1**

  Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen bij patiënten met syfilis?

- **Vraag 2**

  Is de Architect treponemale test bruikbaar voor follow-up van patiënten met syfilis?

Vraag 1

Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?

- Guidelines
- Immunologische respons in patiënten met syfilis
- Syfilis in HIV positieve patiënten

- Guidelines
  - **CDC** -Centers for Disease Control-
    - Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010
  - **IUSTI** -International Union against Sexually Transmitted Infections-
    - European Guidelines on the management of syphilis 2008
  - **BASHH** -British Association for Sexual Health and HIV-
    - UK National Guidelines on the management of syphilis 2008

Guidelines follow-up

Guidelines	Recommended tests	Follow-up
CDC 2010	quantitative RPR or VDRL	indicative for treatment failure: *primary and secondary syphilis (6 and 12 months after treatment)* sustained 4-fold increased titer failure to decline 4-fold within 6 months signs and symptoms persist or recur *latent syphilis (6,12 and 24 months)* titers increase 4-fold initially high titer fails decline 4-fold within 12-24 months signs and symptoms develop *tertiary syphilis* limited information clinical response and follow-up
IUSTI 2008	quantitative RPR or VDRL anti-treponemal IgM EIA in RPR/VDRL negative persons	indicative for treatment failure: 4-fold increase in titer confirmed on second specimen *early syphilis (1,2,3,6 and 12 months after treatment)* titer should decline 4-fold within 6 months *late syphilis* serological response often absent
BASHH 2008	quantitative RPR or VDRL	indicative for treatment failure: sustained 4-fold or greater increase in titer recurrence of signs and symptoms *early syphilis (1,2,3,6 and 12 months after treatment, 6-monthly until serofast or negative)* *late syphilis (3-monthly until serofast)*

Guidelines follow-up

Primaire en secundaire syfilis

15% HIV-negatieve patiënten geen 4-voudige titerdaling binnen 1 jaar

Sommige patiënten serofast reactie

Dalen van titer trager indien eerder reeds syfilis, hoge pre-treatment titer

Latente syfilis

Kleine studies tonen tragere serologische respons ivm primaire en secundaire syfilis

Tertiare syfilis

Onduidelijk

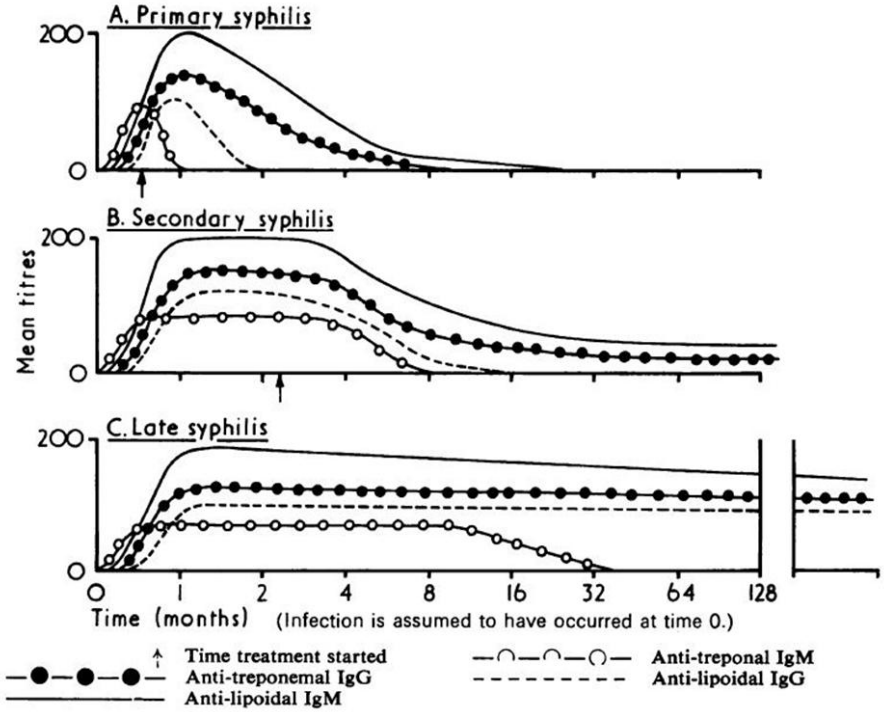
Guidelines	Recommended tests	Follow-up
CDC 2010	quantitative RPR or VDRL	indicative for treatment failure: *primary and secondary syphilis (6 and 12 months after treatment)* sustained 4-fold increased titer failure to decline 4-fold within 6-12 months signs and symptoms persist or recur *latent syphilis (6,12 and 24 months)* titers increase 4-fold initially high titer fails decline 4-fold within 12-24 months signs and symptoms develop *tertiary syphilis* limited information clinical response and follow-up
IUSTI 2008	quantitative RPR or VDRL anti-treponemal IgM EIA in RPR/VDRL negative persons	indicative for treatment failure: 4-fold increase in titer confirmed on second specimen *early syphilis (1,2,3,6 and 12 months after treatment)* titer should decline 4-fold within 6 months *late syphilis* serological response often absent
BASHH 2008	quantitative RPR or VDRL	indicative for treatment failure: sustained 4-fold or greater increase in titer recurrence of signs and symptoms *early syphilis (1,2,3,6 and 12 months after treatment, 6-monthly until serofast or negative)* *late syphilis (3-monthly until serofast)*

Immunologische respons in patiënten met syfilis

- Jaren ’80 onderzoek (diermodellen – mens)
  - anti-lipoïdale (bv RPR, VDRL)
  - anti-treponemale

  immunologische respons

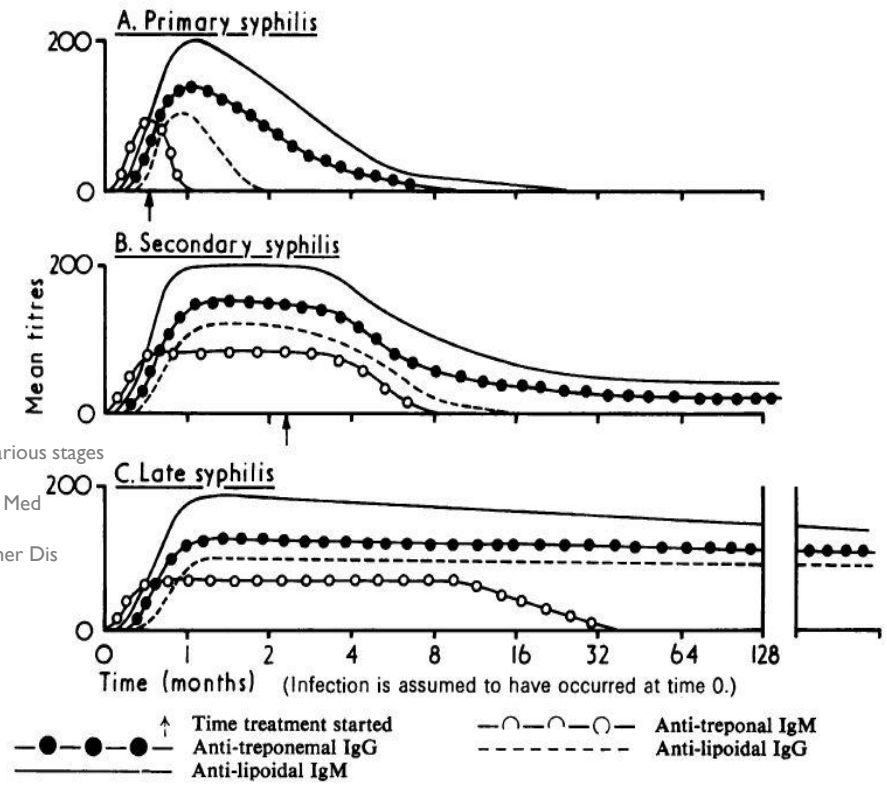
Shannon R, Booth SD. The pattern of immunological responses at various stages of syphilis. Brit J Ven Dis 1977,53:281-286.



Immunologische respons in patiënten met syfilis

- Anti-treponemaal IgM 2 weken - IgG 4 weken na infectie
- Anti-lipoidale antistoffen vanaf 21 dagen

- Primaire en secundaire syfilis
  - Daling van alle antistoffen na behandeling
  - 15-20% primaire syfilis non-reactief na 2-3 jaar
  - Tragere negativatie IgM in secundaire (4-22 maanden) ivm primaire syfilis (1-12 maanden)



Merlin S, Andre J, Alacoque B et al. Importance of specific IgM antibodies in 116 patients with various stages of syphilis. Genitourin Med 1985;61:82-87.
Romanowski B, Sutherland D. Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med 1991;114:1005-1009
O'Neil P, Nicol CS. IgM class antitreponemal antibody in treated and untreated syphilis. Br J Vener Dis 1972;48:460-463.

- Late syfilis
  - Lipoidal IgG zonder treponemal IgM
  - Na behandeling geen daling van titers

Shannon R, Booth SD. The pattern of immunological responses at various stages of syphilis. Br
Shannon R,Copley C, Morrison G. Immunological responses in late syphilis. Br J Vener Dis 1980;56:372-376.it J Ven Dis 1977,53:281-286.

Treponemale IgM in follow-up

- Elke daling in treponemale IgM antistoffen → therapeutisch succes

Lefevre J, Prere M, Abbal M et al. Apport du FTA abs IgM quantitatif aux différents stades de la syphilis avant et après traitement. Ann Dermatol Venereol 1983;110:425-430.

- Weinig ervaring in gebruik commerciële IgM EIA voor follow-up.

Vraag 1

Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?

- Guidelines
- Immunologische respons in patiënten met syfilis
- Syfilis in HIV positieve patiënten

HIV en syfilis

- Tot 50% co-infectie HIV
- Behandeling volgens gewoon schema
- Verhoogd risico neurologische complicaties
  → follow-up belangrijk
- Ongewone serologische responsen bij HIV personen
- Weinig studies post-HAART (1996)
- HAART 60% reductie serologisch falen

Ghanem K, Moore R, Rompalo A et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. CID 2008;47:258-265.

Vraag 1
Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?

- RPR / VDRL
- Baseline titer start behandeling
- Op vaste tijdstippen her-evaluatie
- Onvoldoende daling titer → falen behandeling of re-infectie
  - Vroege syfilis
  - Late syfilis

- Treponemale testen
  - Enkel IgM treponemale testen – geen richtlijnen voor gebruik
  - EIA en CMIA (IgM en IgG) nog niet onderzocht – (levens)lang positief

Vragen

- **Vraag 1**

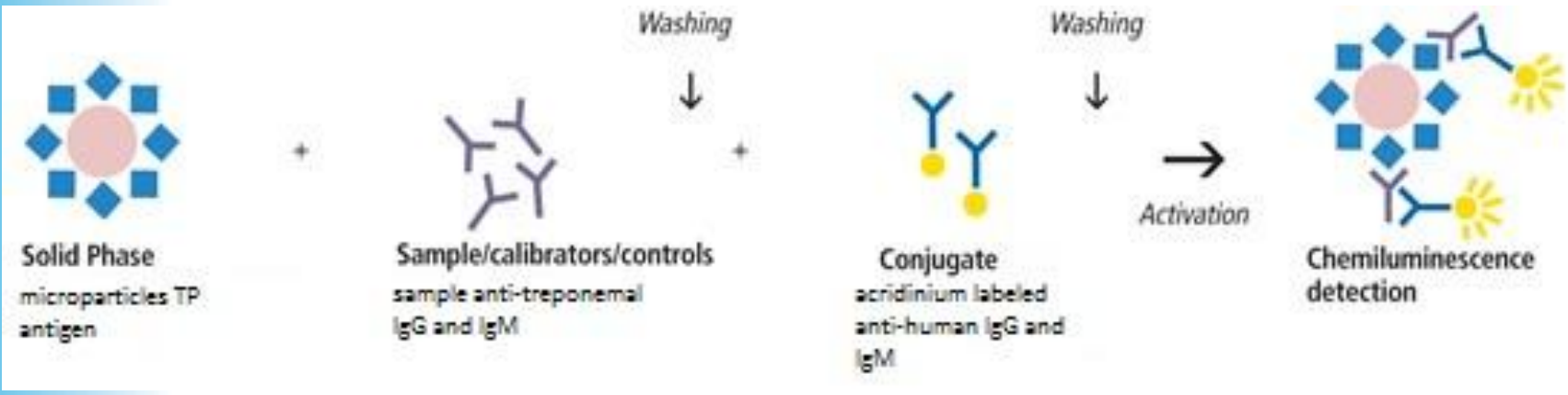
  Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?

  – Guidelines
  – Immunologische respons in patiënten met syfilis
  – Syfilis in HIV positieve patiënten

- **Vraag 2**

  Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?

Architect Syphilis TP Assay



Two-step immunoassay

detectie van anti-treponemale IgG en IgM met chemiluminescent microparticle immunoassay (CLIA) technologie

Signaal (S) in RLU
Cut-off signaal (CO) RLU voorgaande kalibratie

S/CO ≥1 ⟹ positief

S/CO < 1 ⟹ negatief

Patiënten selectie

- Retrospectief december 2008 ⟶ december 2010
- 95 patiënten meer dan 1 positieve treponemale test
- 41 werden uitgesloten

number of patients		54
age (year)		43 (28-59)
gender (male/female)		50/4
HIV status (positive/negative)		41/13
stadium first diagnosis in time period		
primary syphilis		9
	relapse/reinfection	6
	HIV positive	7
secondary syphilis		18
	relapse/reinfection	6
	HIV positive	14
latent syphilis		20
	relapse/reinfection	12
	HIV positive	18
tertiary syphilis		7
	relapse/reinfection	0
	HIV positive	2
total number of samples		291

Treponemale test in follow-up

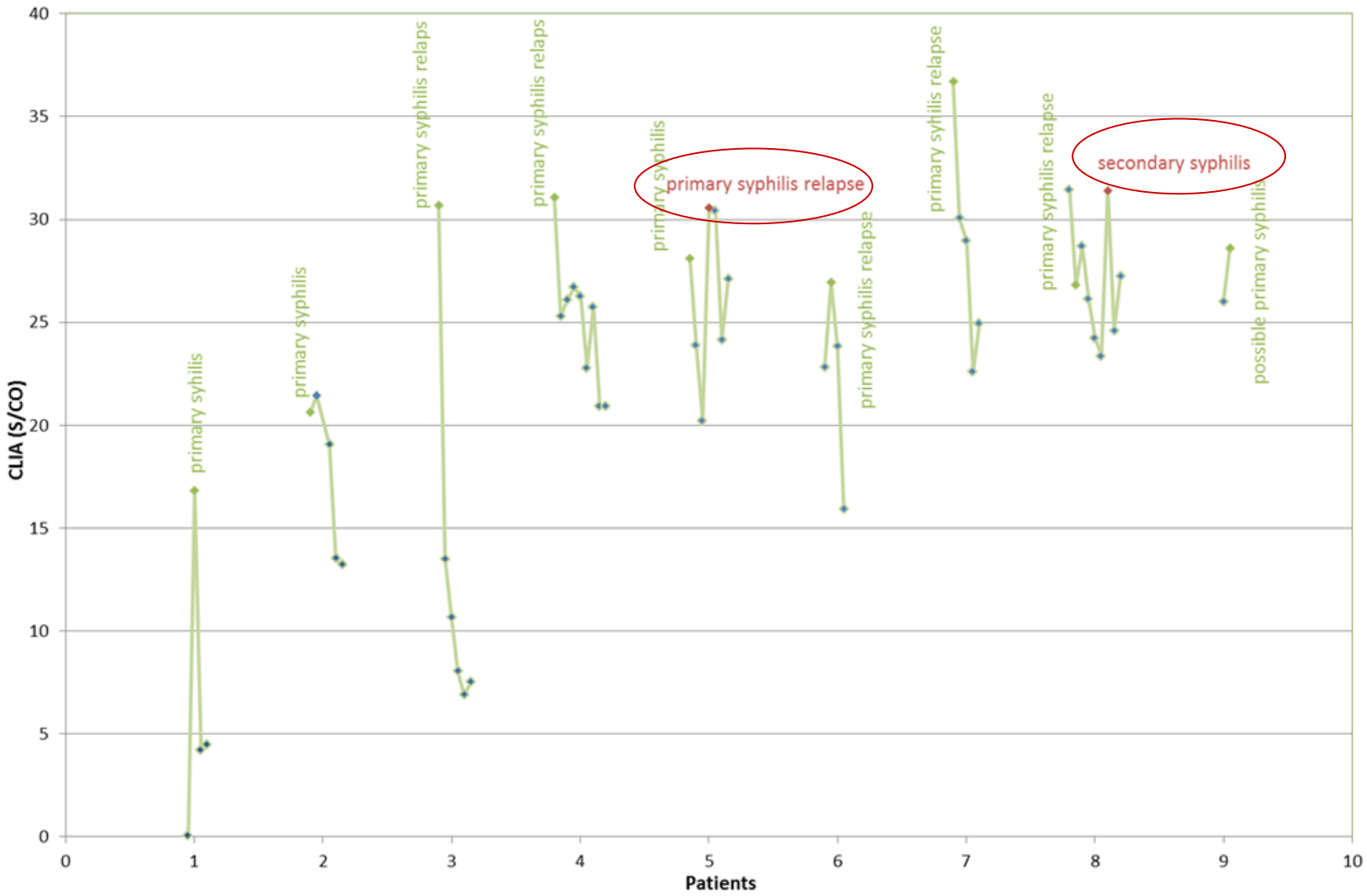
- Verloop treponemaal signaal per **patiënt** ifv de tijd
  - Correlatie waarde treponemaal signaal en ziekteverloop?

- Vergelijken signaal op diagnose met signaal vóór en 6,12,24 maanden na diagnose
  - Signalen significant verschillend? Bruikbaar voor follow-up?

Treponemale test in follow-up

- Primaire syfilis
- Secundaire syfilis
- Latente syfilis
- Tertiaire syfilis

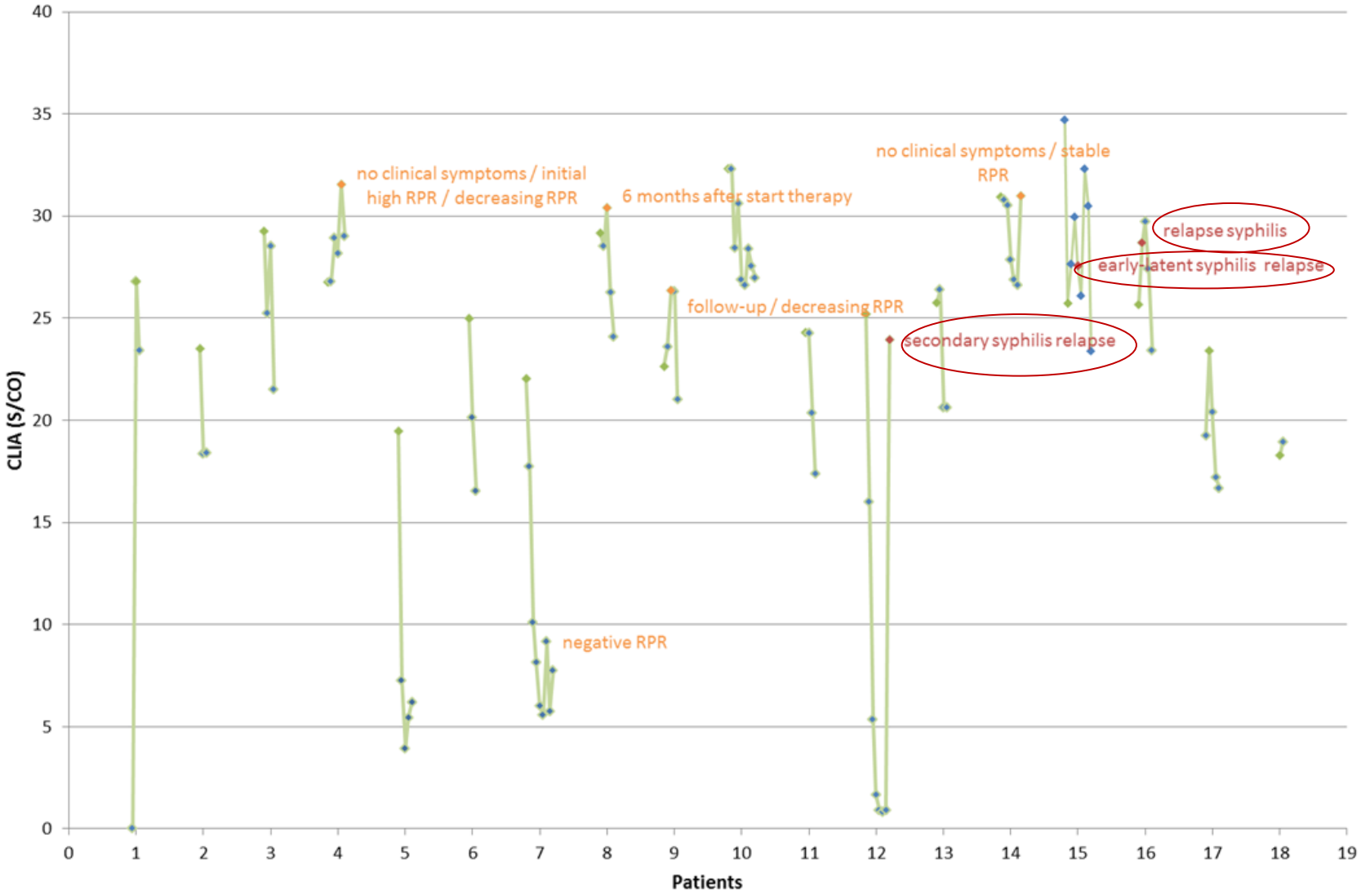
Patiënten met primaire syphilis (n=9)



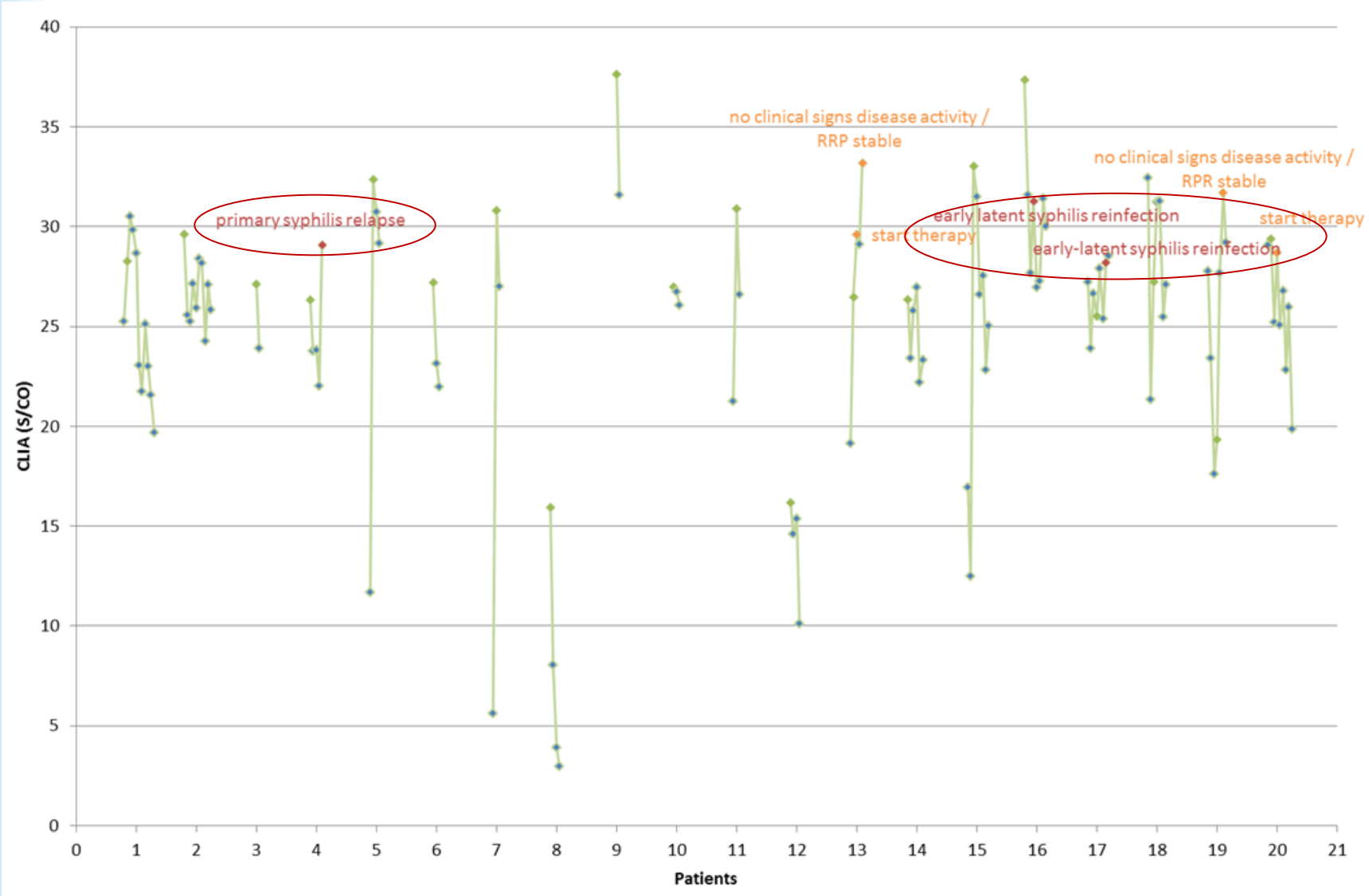
Patiënten primaire syfilis

patient	time before/after diagnosis (days)	CLIA (S/CO)	RPR(titre)	clinical information
patient 5	**0**	**28,11**	**1/64**	primary syphilis - start treatment
	103	23,88	1/4	evolution after treatment for primary syphilis
	194	20,23	1/1	evolution after treatment for primary syphilis
	292	**30,57**	**1/64**	primary syphilis, relapse, start treatment
	301	30,43	1/64	evolution (short) after treatment for primary syphilis relapse
	383	24,13	1/16	evolution after treatment for primary syphilis relapse
	456	27,1	1/8	evolution after treatment for primary syphilis relapse
patient 8	-66	31,45	1/2	evolution after treatment for secundary syphilis (second relapse)
	0	**26,83**	**1/4**	primary syphilis, 3th relapse - start treatment
	18	28,68	1/8	evolution after treatment for primairy syphilis
	95	26,13	1/1	evolution after treatment for primairy syphilis
	176	24,25	1/1	evolution after treatment for primairy syphilis
	207	23,37	1/2	evolution after treatment for primary syphilis, no clinical signs of relapse or reinfection.
	557	**31,40**	**1/512**	secondary syphilis, 4th relapes - start treatment
	641	24,60	1/64	evolution after treatment for secondary syphilis
	759	27,25	1/8	evolution after treatment for secondary syphilis

Patiënten met secundaire syfilis (n=18)



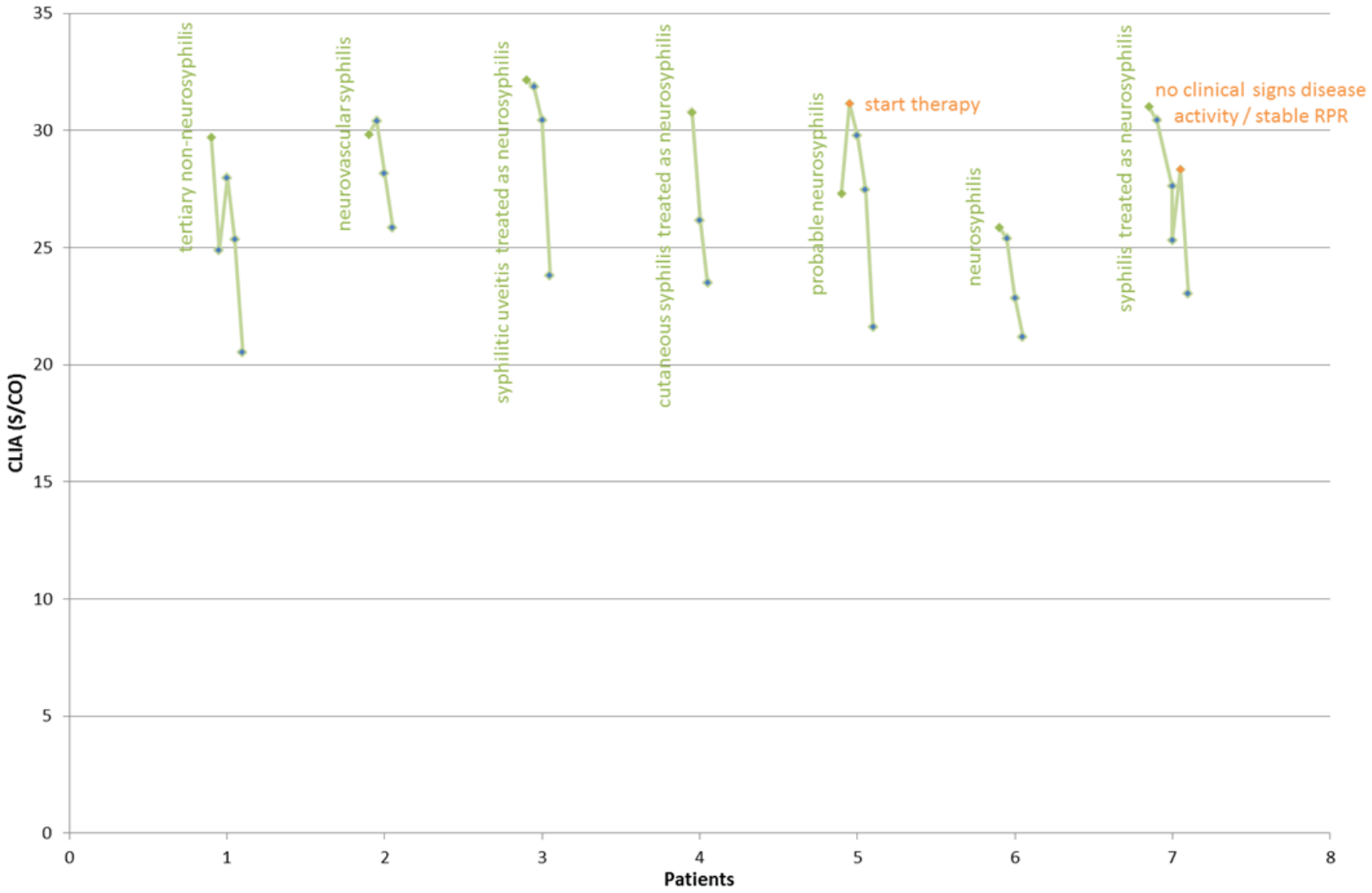
Patiënten met latente syfilis (n=20)



Patiënten latente syfilis

patient	time before/after diagnosis (days)	CLIA (S/CO)	RPR(titre)	clinical information
patient 16	0	**37,35**	**1/128**	diagnosis of late-latent syphilis - start treatment
	72	31,58	1/32	evolution after treatment for late-latent syphilis
	219	27,66	1/8	evolution after treatment for late-latent syphilis
	373	**31,27**	**1/128**	diagnosis of early-latent syphilis by reinfection - start treatment
	457	26,95	1/128	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	503	27,27	1/64	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	583	31,39	1/32	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	685	29,99	1/16	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
patient 17	-273	27,21	1/4	evolution after treatment primary syphilis (diagnosed 10 months earlier)
	-126	23,90	1/4	evolution after treatment primary syphilis
	0	**26,66**	**1/32**	early-latent syphilis by reinfection - start treatment
	119	25,52	1/32	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	252	27,92	1/8	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	315	25,37	1/8	evolution after treatment for early-latent syphilis reinfection
	406	**28,20**	**1/64**	early-latent syphilis, relapse
	415	28,53	1/64	early-latent syphilis, relapse - start treatment

Patiënten met tertiaire syfilis (n=7)



- Verloop treponemaal signaal per patiënt ifv de tijd
  - Correlatie waarde treponemaal signaal en ziekteverloop?
  - Ja!
    - Recidief en re-infectie gevallen worden gedetecteerd met hoger signaal
    - Na behandeling bij bijna allen een (vaak graduele daling) van het signaal
    - Enkele onverklaarbare enkelvoudige stijgingen signaal, niet te correleren met RPR noch met klinische tekens of symptomen re-infectie/recidief

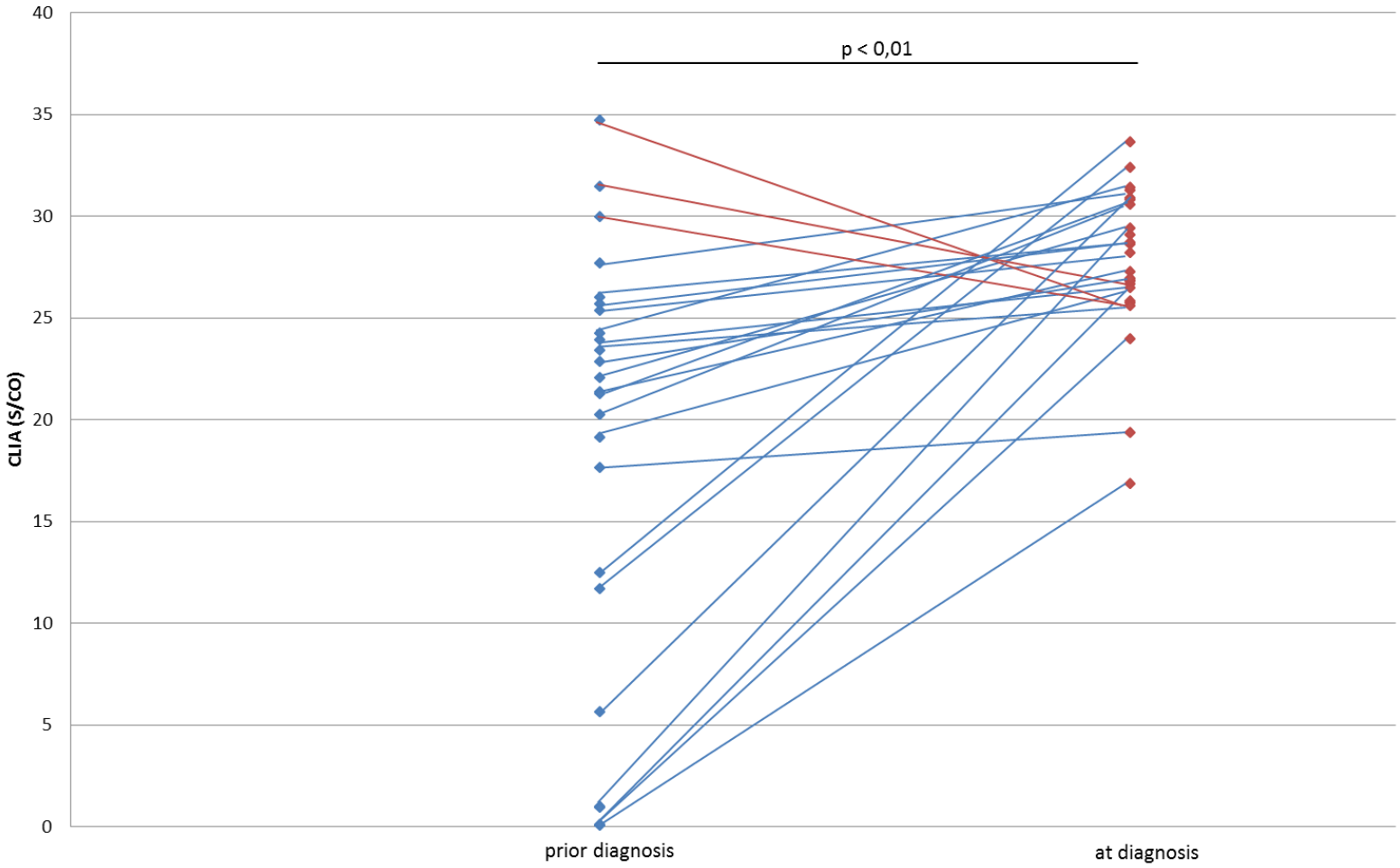
- Vergelijken signaal op diagnose met signaal vóór en 6,12,24 maanden na diagnose
  - Signalen significant verschillend? Bruikbaar voor follow-up?

Treponemale test in follow-up

54 syfilis patiënten → 61 verschillende syfilis diagnoses/casussen

infection cases	total	prior	relapse/ reinfection	HIV+	6 months	relapse/ reinfection	HIV+	12 months	relapse/ reinfection	HIV+	24 months	relapse/ reinfection	HIV+
primary syphilis	11	6	5	4	6	4	6	4	3	3	4	3	3
secondary syphilis	21	4	3	4	13	7	10	9	4	8	8	4	8
latent syphilis	23	13	11	13	16	11	16	13	8	12	7	4	6
tertiary syphilis	5	-	-	-	4	0	1	2	0	1	1	0	0
undefined	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-
total	61	24	20	24	40	23	34	28	15	24	20	11	17

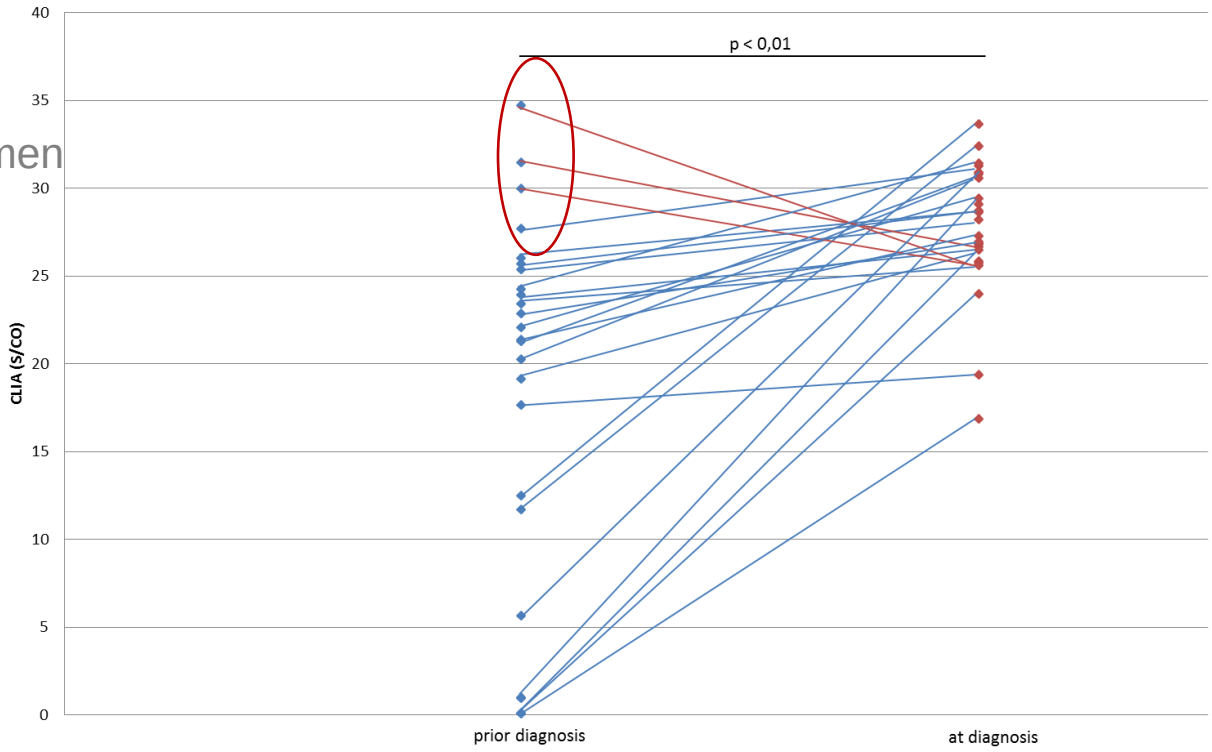
Treponemaal signaal vóór diagnose - op diagnose (n=24)



Treponemaal signaal vóór diagnose - op diagnose (n=24)

- Signalen significant lager vóór diagnose dan op diagnose (Wilcoxon p<0,01)
- 20/24 patiënten recidief of re-infectie

- Reeds indicatie ziekteactiviteit?
  -geen RPR stijging
  -geen klinische symptomen

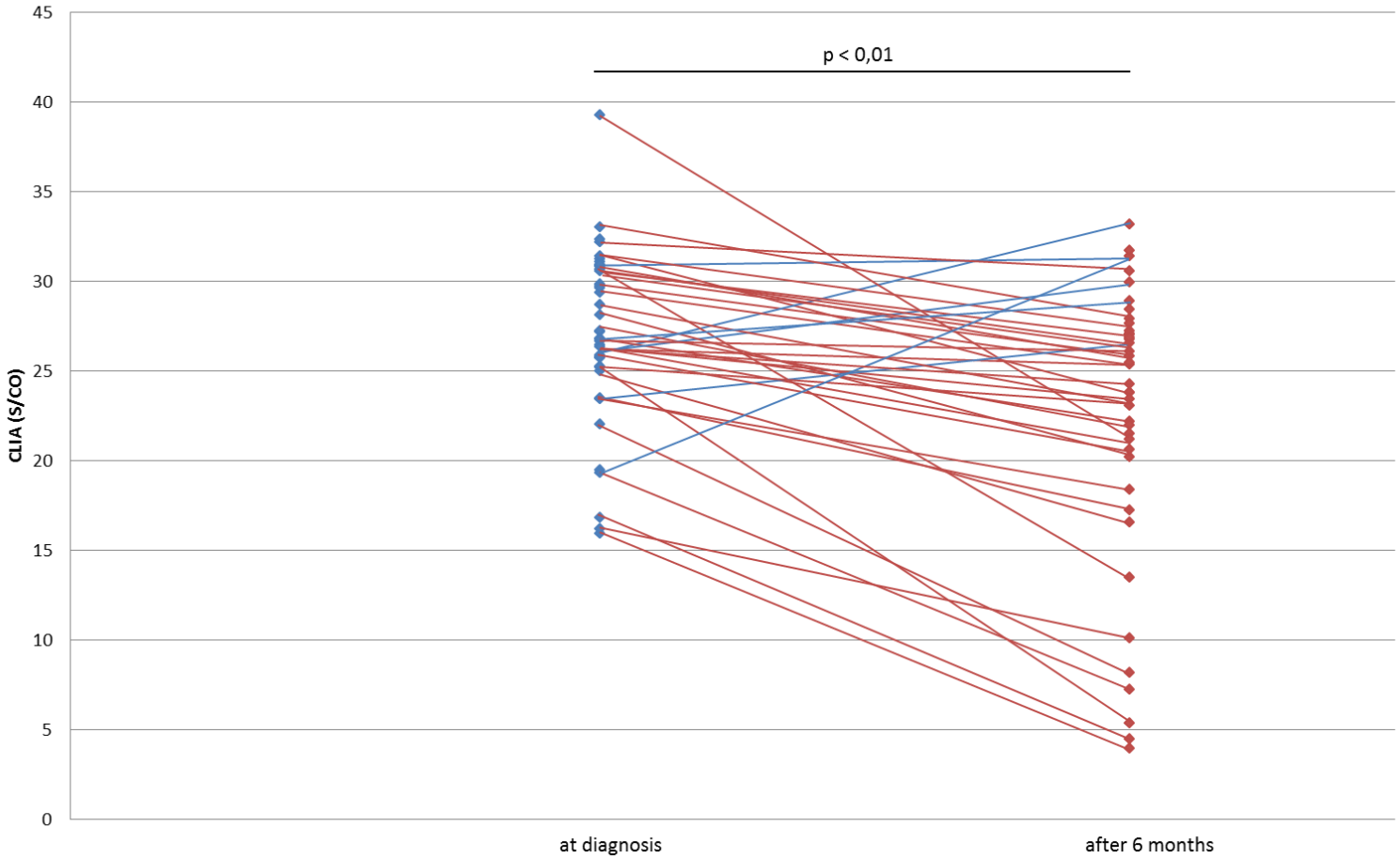


Treponemaal signaal in follow-up

Follow-up

infection cases	total	prior	relapse/ reinfection	HIV+	6 months	relapse/ reinfection	HIV+	12 months	relapse/ reinfection	HIV+	24 months	relapse/ reinfection	HIV+
primary syphilis	11	6	5	4	6	4	6	4	3	3	4	3	3
secondary syphilis	21	4	3	4	13	7	10	9	4	8	8	4	8
latent syphilis	23	13	11	13	16	11	16	13	8	12	7	4	6
tertiary syphilis	5	-	-	-	4	0	1	2	0	1	1	0	0
undefined	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-
total	61	24	20	24	40	23	34	28	15	24	20	11	17

Treponemaal signaal op diagnose – na 6 maanden (n=40)



Treponemaal signaal op diagnose – na 6 maanden (n=40)

- Signalen na 6 maanden significant lager dan op diagnose (Wilcoxon p<0,01)

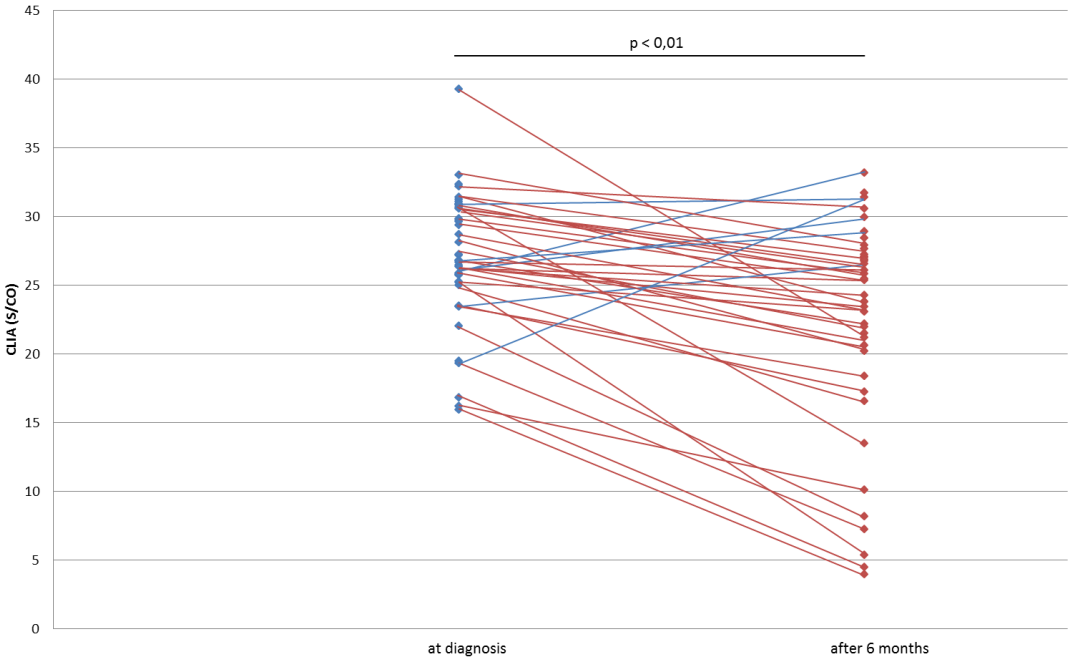
- 6 patiënten hebben stijging van treponemaal signaal
  - 4 latente syfilis
  - 2 secundaire syfilis

  Hoewel RPR 2-voudig gedaald

  - 2 patiënten na 12 maanden wel daling → tragere respons

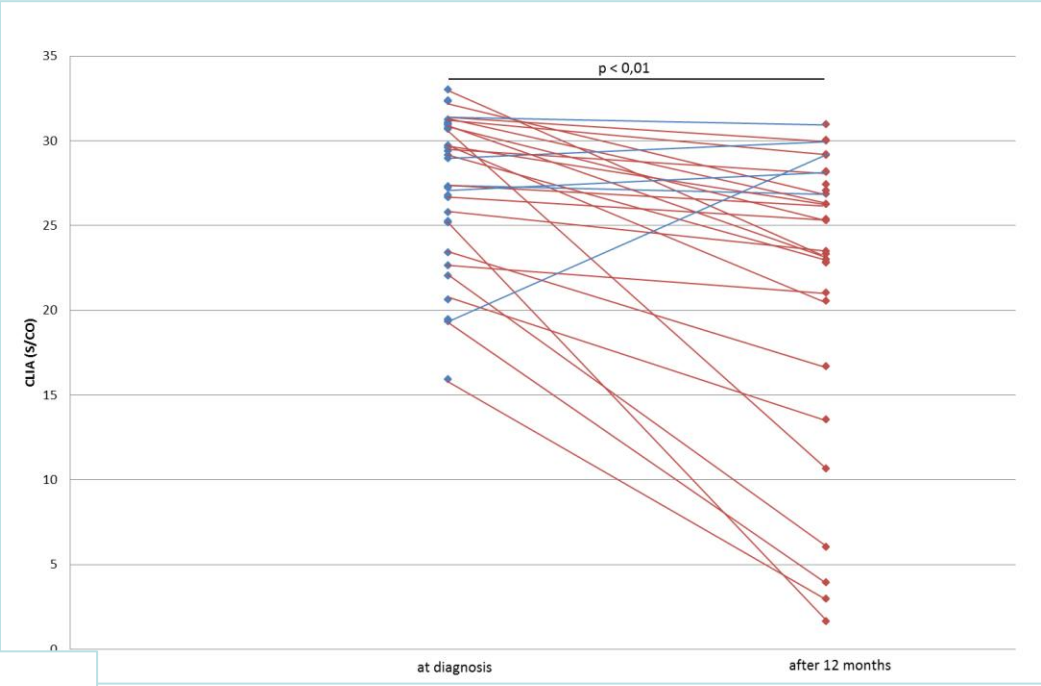
  - één patiënt 3,5 maanden later diagnose van vroeg-latente syfilis

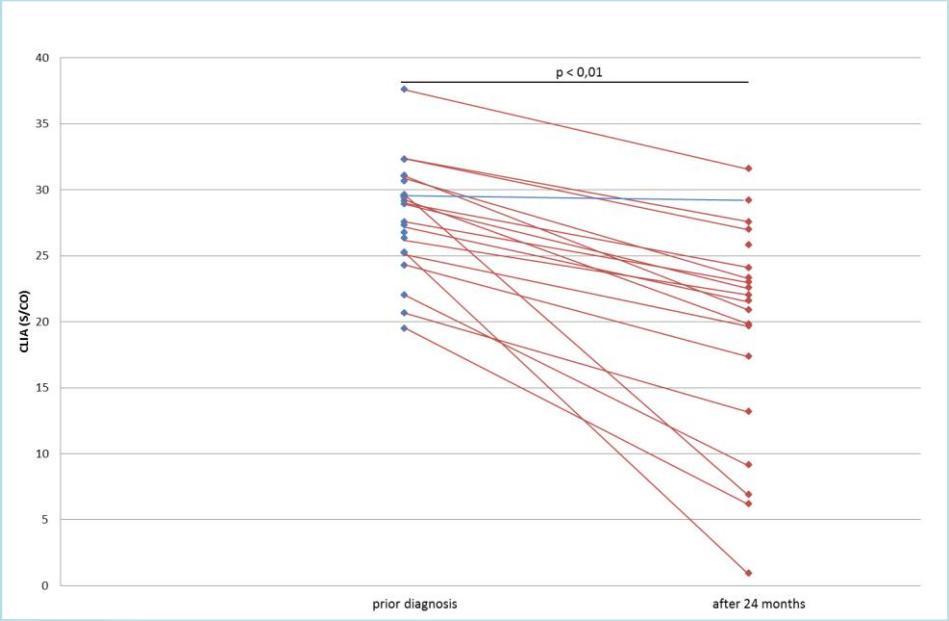
  → vroegtijdige stijging treponemaal signaal



Treponemaal signaal op diagnose – na 12 en 24 maanden

Treponemaal signaal op diagnose – na 12 maanden (n=24)





Treponemaal signaal op diagnose – na 24 maanden (n=20)

- Vergelijking signaal op diagnose met signaal vóór en 6,12,24 maanden na diagnose
  - Signalen significant verschillend?
    - Ja, op diagnose significant hoger dan vóór diagnose (Wilcoxon, $p<0,01$)
    - Na 6,12 en 24 maanden significant lager dan op diagnose (Wilcoxon, $p<0,01$)
  - Bruikbaar voor follow-up?
    - Mogelijks bruikbaar, respons na behandeling, verder onderzoek noodzakelijk
  - Nadelen studie
    - Retrospectief
    - Beperkt aantal patiënten
    - Sterke vertegenwoordiging HIV+ en recidieven

Waarde van treponemale test in follow-up van syfilis

- Inleiding
- Huidige werkwijze
- Vragen
  - Vraag 1 Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?
  - Vraag 2 Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?
- Conclusies
- To do's

Conclusies Appraisal

- **Vraag 1**

  Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?

- Primaire en secundaire syfilis: RPR en VDRL – 4-voudige titerstijging
- Late syfilis onduidelijk
- IgM EIA mogelijks bruikbaar – weinig ervaring
- Geen onderzoek bruikbaarheid EIA / CLIA in follow-up

- **Vraag 2**

  Is de Architect treponemal test bruikbaar om follow-up te doen?

- Zichtbare correlatie tussen treponemaal signaal en ziekteverloop/RPR bij meeste patiënten
- Significante daling van treponemaal signaal na behandeling (6,12,24 maanden)
- Verder onderzoek noodzakelijk

Waarde van treponemale test in follow-up van syfilis

- Inleiding
- Huidige werkwijze
- Vragen
  - Vraag 1 Welke serologische mogelijkheden zijn er om follow-up te doen?
  - Vraag 2 Is de Architect treponemale test bruikbaar om follow-up te doen?
- Conclusies
- To do's

To Do's

- Voorstel: voorlopig geen verandering in rapportage van treponemaal resultaat van Architect
  - Enkel kwalitatief resultaat rapporteren
  - Interpretatie 'grootte van verandering' nog onduidelijk

18-03-2009 09:40 bloed

Treponema pallidum As	positief
RPR kwalitatief	reactief
RPR titratie	1/64
RPR kwalitatief serotheekst.	reactief
van 10-12-2008, samen getest met huidig staal	
RPR titratie serotheekst.	1/16
van 10-12-2008, samen getest met huidig staal	

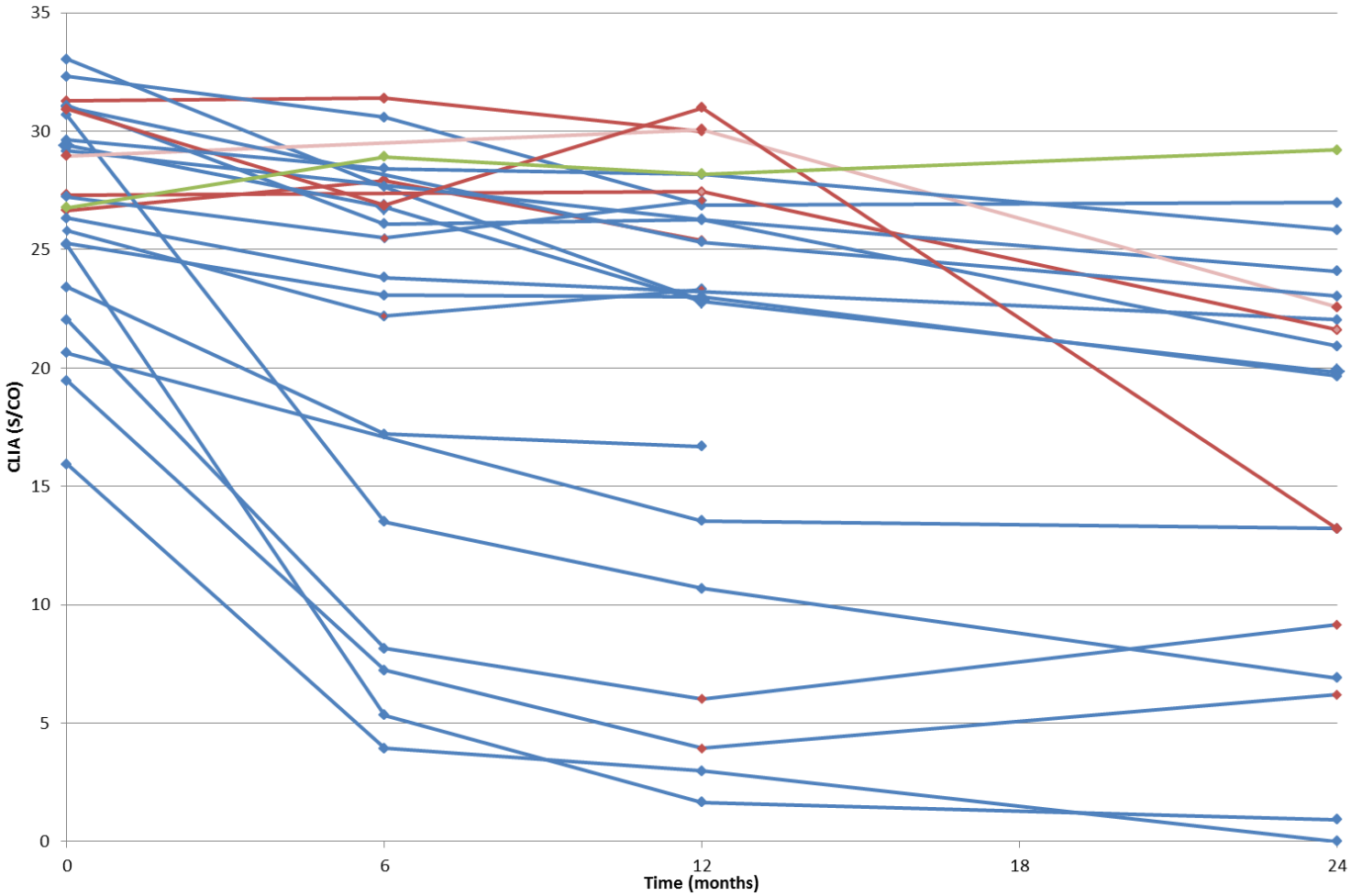
- Resultaten als letter in tijdschrift publiceren → aanzetten om verder onderzoek (in andere centra) uit te voeren

Dank

- Prof. Apr. Katrien Lagrou
- Dr. Paul De Munter
- Prof. Dr. Pieter Vermeersch

Vragen?

Extra slide



Waarde treponemale test in follow-up syfilis