

Richtlijn

**Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en
Herpes Neonatorum**

Colofon

Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum

ISBN 90-76906-39-4

© 2002, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Postbus 20064, 3502 LB Utrecht

Internet: www.cbo.nl

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de uitgever.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel. (0172) 47 61 91

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

Richtlijn

Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In samenwerking met:

Institute for Medical Technology Assessment
 Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
 Nederlands Genootschap van Abortusartsen
 Nederlands Huisartsen Genootschap
 Nederlandsche Internisten Vereeniging
 Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren
 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie
 Nederlandse Vereniging voor Urologie
 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
 Stichting SOA-bestrijding
 Vereniging voor Epidemiologie

Samenstelling van de werkgroep

Kerngroep

- Dhr. Prof. dr. O.P. Bleker, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Dhr. Dr. W.I. van der Meijden, dermato-venereoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, vice-voorzitter
- Mw. J. Wittenberg, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht, secretaris
- Dhr. J.E.A.M. van Bergen, huisarts-epidemioloog, projectleider kwaliteitsbeleid en deskundigheidsbevordering, Stichting SOA-bestrijding, Utrecht
- Dhr. Dr. A.J.P. Boeke, huisarts, Amstelveen
- Dhr. Dr. G.J.J. van Doornum, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dhr. C.J.M. Henquet, dermato-venereoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dhr. Prof. dr. J.M.D. Galama, arts-viroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dhr. Dr. M.J. Postma, farmaco-econoom, Rijksuniversiteit Groningen
- Dhr. Dr. J.M. Prins, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dhr. Dr. P.C. van Voorst Vader, dermato-venereoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen

Overige werkgroepleden

- Dhr. Dr. A.J.C. van den Brule, moleculair bioloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Dhr. Dr. S. Bruisten, moleculair bioloog, GG&GD, Amsterdam
- Mw. D. Daemers, verloskundige, Bilthoven
- Mw. Dr. A.M. Dingemans-Dumas, arts-viroloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam
- Mw. J.W. Dorigo-Zetsma, arts-viroloog, RIVM, Bilthoven
- Mw. Dr. L. Hakkaart, themacoördinator, Institute for Medical Technology Assessment, Rotterdam
- Mw. Dr. J.A.R. van den Hoek, arts-epidemioloog, GG&GD Amsterdam
- Mw. E. Jacobs, arts, GGD Hart van Brabant, Tilburg
- Mw. E. Keur, sociaal verpleegkundige, Utrecht
- Dhr. W.J.L. Kitslaar, abortusarts, Rotterdam/Dordrecht
- Dhr. M.T.W.T. Lock, uroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dhr. Dr. R.A. de Man, hepatoloog-internist, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dhr. Dr. J.M. Ossewaarde, arts-microbioloog, RIVM, Bilthoven
- Dhr. Dr. M.F. Peeters, arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg
- Mw. A. Ruysink, verloskundige, Almelo
- Mw. F. Steeghs, consulent deskundigheidsbevordering, Stichting SOA-bestrijding, Utrecht
- Dhr. Dr. J.W. Trum, gynaecoloog, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

- Mw. I.K. Veldhuijzen, epidemioloog, RIVM, Bilthoven
- Dhr. Dr. G.M. Vermeulen, gynaecoloog, Diaconessenhuis, Meppel
- Mw. Dr. P.M.E. Wertheim, arts-microbioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. G.A. de Wit, gezondheidswetenschapper/-econoom, RIVM, Bilthoven
- Dhr. Dr. Th.F.W. Wolfs, kinderarts, Universitair Medisch Centrum, locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Samenstelling van de werkgroep | 5 |
| Inleiding | II |
| 1. Chlamydia trachomatis-infectie | 23 |
| 1.1 Wat is de handelwijze (diagnostiek en behandeling) bij klachten van urethritis of bij verdenking op urethritis? | 23 |
| 1.2 Wat is de handelwijze bij verdenking op pelvic inflammatory disease (PID)? | 25 |
| 1.3a Welke asymptomatische risicogroepen zijn te identificeren en welke moeten actief worden getest op <i>C. trachomatis</i> ? | 28 |
| 1.3b Moet een bevolkingsonderzoek op <i>Chlamydia trachomatis</i> worden ingevoerd? | 31 |
| 1.4 Welk materiaal moet worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek op <i>Chlamydia trachomatis</i> ? Welk laboratoriumonderzoek moet worden gebruikt? | 34 |
| 1.5 Hoe moet een <i>C. trachomatis</i> -infectie behandeld worden? Is een controletest na behandeling geïndiceerd? | 39 |
| 1.6 Welke periode van partnerwaarschuwing moet worden aangehouden bij een aangetoonde <i>C. trachomatis</i> -infectie? | 43 |
| 2. Gonorrhoe | 45 |
| 2.1 Op weke indicatie moet laboratoriumonderzoek naar een infectie met <i>N. gonorrhoeae</i> worden verricht? | 45 |
| 2.2 Welk materiaal moet worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek op <i>N. gonorrhoeae</i> ? Welk laboratoriumonderzoek moet worden gebruikt? | 47 |
| 2.3 Moet bij verdenking op gonorrhoe een syndroombehandeling wordt gestart die tegen gonokokken en <i>C. trachomatis</i> is gericht, of moet pas worden behandeld bij een bewezen infectie? | 50 |
| 2.4 Dient na behandeling voor gonorrhoe een controleonderzoek plaats te vinden? | 53 |
| 2.5 Is het noodzakelijk dat een surveillancesysteem wordt opgezet om de epidemiologie en resistentieontwikkeling van gonokokken nauwkeurig te volgen? | 54 |
| 2.6 Welke periode van partnerwaarschuwing moet worden aangehouden bij een aangetoonde <i>N. gonorrhoeae</i> -infectie? | 55 |

| | | | |
|---|----|---|-----|
| 3. Humaan papillomavirusinfectie | 57 | 6. Herpes genitalis | 97 |
| 3.1 Zijn er bij personen met condylomata acuminata indicaties voor de azijnzuurtest, colposcopie en histologisch onderzoek? Moet bij patiënten met typische condylomata acuminata ook naar premaligne afwijkingen in het anogenitale gebied worden gezocht? | 58 | 6.1 Is celkweek nog steeds de gouden standaard bij de diagnostiek van genitale HSV-infecties? | 97 |
| 3.2 Betekent het constateren van condylomata acuminata bij kinderen dat er sprake is van seksueel misbruik? | 61 | 6.2 Wat is de plaats van serologische technieken voor het aantonen van een herpes-simplex-virusinfectie? | 98 |
| 3.3 Is partnerwaarschuwing en onderzoek op SOA bij de partner zinvol? Is condoomgebruik bij condylomata acuminata aangewezen in en buiten de relatie? | 65 | 7. Herpes en zwangerschap | 101 |
| 3.4 Welke behandeling is bij condylomata acuminata geïndiceerd, rekening houdend met effectiviteit en kosteneffectiviteit? Wanneer is verwijzing naar de tweede lijn aangewezen? | 66 | 7.1 Hoe belangrijk is postnatale besmetting met HSV? Wat zijn hiervoor de gegevens uit eigen land? Wat is de incidentie van virologisch bewezen herpes neonatorum in Nederland? | 102 |
| 4. Hepatitis-B-virusinfectie | 73 | 7.2 Onder welke omstandigheden is het bij een zwangere die voor het eerst wordt geconfronteerd met herpes genitalis, aan te raden de bevalling door middel van een sectio caesarea te laten plaatsvinden? | 104 |
| 4.1 Welke risicogroepen dragen in welke mate bij aan HBV-incidentie/prevalentie in Nederland? Is er aanleiding tot uitbreiding en/of herdefiniëring van risicogroepen? | 73 | 7.3 In welke situaties moet het gebruik van aciclovir bij zwangeren (bekend) met herpes genitalis worden overwogen? | 106 |
| 4.2 Dient HBV-vaccinatie routinematig aangeboden te worden aan bezoekers van SOA-poliklinieken? Is dit kosteneffectief? | 75 | 7.4 Wat dient het obstetrisch beleid te zijn bij een zwangere die bekend is met een recidiverende herpes genitalis en bij wie tijdens de baring verdenking rijst op een herpesrecidief? | 108 |
| 4.3 Welke patiënten met chronische hepatitis-B-virusinfectie komen in aanmerking voor behandeling met antivirale therapie? Is deze behandeling kosteneffectief? | 76 | 7.5 Moeten alle zwangeren getest worden op hun HSV-serostatus, met het oogmerk herpes neonatorum te voorkómen? | 110 |
| 4.4 Is het hepatitis-A-virus in bepaalde situaties een SOA? Zo ja, wanneer is vaccinatie ter preventie van seksueel overgedragen hepatitis A geïndiceerd? | 78 | 7.6 Onder welke omstandigheden moet materiaal voor HSV-onderzoek worden afgenomen van moeder en/of kind, op welk moment en van welke locatie? | 113 |
| 5. HIV | 81 | 7.7 Welke preventieve maatregelen kunnen personen (ouders, overige familie, ziekenhuispersoneel, verloskundigen etc.) met herpes labialis nemen om het optreden van herpes neonatorum te voorkomen? | 116 |
| 5.1 Moeten alle zwangeren getest worden op HIV of alleen bij risicofactoren in de anamnese? | 81 | 8. Cytomegalovirus-infectie | 119 |
| 5.2 Onder welke voorwaarden is post-expositie-profylaxe geïndiceerd na seksuele accidenten? | 83 | 8.1 Wat zijn de risicofactoren voor het oplopen van een CMV-infectie tijdens de zwangerschap en voor besmetting van het kind in de perinatale periode? | 119 |
| 5.3 Hoe lang moet iemand serologisch vervolgd worden na een mogelijke besmetting met HIV-1? | 86 | 8.2 Hoe is een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap en perinataal te voorkomen? | 121 |
| 5.4 Zijn SOA een reden om een HIV-test voor te stellen? Is dit kosteneffectief? | 87 | 8.3 Is een bepaling van antistoffen tegen CMV zinvol in het kader van zwangerschapsscreening? | 122 |
| 5.5 Is een (pre)maligne cervixafwijking een reden om een HIV-test voor te stellen? Is het beleid met betrekking tot screenen op cervixafwijkingen anders bij HIV-positieve vrouwen? | 89 | 8.4 Welk laboratoriumonderzoek dient er verricht te worden bij verdenking op een CMV-infectie tijdens de zwangerschap? | 122 |
| 5.6 Verloopt syfilis anders bij HIV? Zo ja, welke consequenties heeft dit voor diagnostiek en therapie? | 91 | 8.5 Is screening van pasgeborenen op congenitale CMV geïndiceerd? | 123 |
| 5.7 Moeten twee partners die beiden HIV-positief zijn veilig vrijen? | 94 | | |

| | | |
|------------|---|-----|
| 9. | Syfilis | 125 |
| 9.1 | Wat is volgens de huidige inzichten de optimale methode om de diagnose neurosyfilis met behulp van laboratoriumtesten te bevestigen? | 125 |
| 9.2 | Wat dient de eerstekeusbehandeling van vroege syfilis te zijn? | 128 |
| 9.3 | Moet de prenatale screening van alle zwangeren op syfilis worden voortgezet? | 134 |
| 10. | Scabies | 137 |
| 10.1 | Is lindaan de eerstekeusbehandeling voor scabies? | 137 |
| 11. | Vaginale <i>Trichomonas</i>-infectie | 141 |
| 11.1 | Wat is volgens de huidige inzichten de optimale methode om een vaginale <i>Trichomonas</i> -infectie vast te stellen? | 141 |
| 11.2 | Wat is volgens de huidige inzichten de eerstekeusbehandeling van een <i>Trichomonas</i> -infectie in de zwangerschap en tijdens borstvoeding? | 143 |
| 12. | SOA bij SOA | 147 |
| 12.1 | Moet bij vaststelling van een SOA verdere diagnostiek verricht worden naar andere SOA? | 147 |

Inleiding

Aanleiding

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) behoren tot de infectieziekten die onze voortdurende aandacht behoeven. Na een duidelijke daling van het aantal gerapporteerde SOA in de jaren tachtig en het begin van de jaren negentig, lijkt er de laatste jaren weer sprake van een toename. De toeloop van patiënten naar de SOA-poli van de Amsterdamse GG&GD is zelfs zo groot geworden dat recentelijk een officieel verzoek werd ingediend om in Amsterdam een tweede drempelvrije SOA-poli te mogen openen. Deze toename van SOA komt op een moment dat er een nieuwe SOA-surveillance moet worden ontwikkeld. Medio 1999 werd, in het kader van het in werking treden van de nieuwe Infectieziektenwet, de verplichte rapportage van gonorrhoe en syfilis opgeheven.

Directe aanleiding voor het formeren van een multidisciplinaire werkgroep was de noodzaak de in 1992 geformuleerde richtlijnen te reviseren. De laatste jaren heeft zich een aantal ontwikkelingen voorgedaan die een herbeoordeling noodzakelijk maakten. Hierbij valt te denken aan de introductie van nieuwe diagnostische technieken, zoals de ‘nucleïnezuuramplificatietechnieken’ (zoals PCR en LCR); nieuwe therapeutische mogelijkheden (zoals éénhapsbehandelingen ter bevordering van therapietrouw), en de (maatschappelijke) discussie over de noodzaak van een meer actieve screening, bijvoorbeeld op infecties zoals *Chlamydia trachomatis* en HIV. Daarnaast bleek uit een onderzoek uitgevoerd door het CBO dat er veel diversiteit bestaat in handelwijzen tussen de verschillende beroepsgroepen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de arts die zich met SOA-zorg bezighoudt en biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen de implementatie bevordert.

Ofschoon in deze richtlijn de nadruk ligt op diagnostiek en therapie van de belangrijkste SOA, zij met nadruk vermeld dat in een adequaat ‘SOA-consult’ ook ruim aandacht dient te worden besteed aan counseling (preventie!) en partnerwaarschuwing (bron- en contactopsporing). Deze aspecten komen in onderliggende richtlijn niet expliciet aan de orde. Hiervoor wordt verwezen naar de Stichting SOA-bestrijding (Utrecht) die op dit gebied veel voorlichtingsmateriaal geproduceerd heeft.

Richtlijngebruikers

De richtlijn SOA is vooral bedoeld voor zorgverleners die zich met curatieve SOA-zorg bezighouden, te weten huisartsen, GGD-artsen (van die GGD'en die een curatieve taakstelling hebben), dermatovenereologen, gynaecologen, bacteriologen, virologen, internisten, verloskundigen en sociaal verpleegkundigen.

Uitgangsvragen

Er is binnen de werkgroep intensief gediscussieerd over de vraag welke vorm de richtlijn moest krijgen. Moest het opnieuw een soort SOA-handboek worden waarin alle facetten van de SOA-zorg aan de orde komen, of een publicatie die meer gericht is op de problemen in de dagelijkse praktijk?

De werkgroep heeft gekozen voor alternatief twee, waarbij gelet is op richtlijnen die in Nederland al voorhanden zijn, zoals de SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen van de specialistische beroepsgroepen (1997) en diverse standaarden van het NHG.

De werkwijze sluit aan bij de multidisciplinaire, transmurale en praktijkgerichte kwaliteitsaanpak die het CBO propageert. Er is eerst een analyse gedaan van knelpunten in de dagelijkse praktijk die na een uitvoerige discussie in de werkgroep hebben geleid tot een groot aantal uitgangsvragen. De uitgangsvragen zijn daarna volgens een vast stramien verder uitgewerkt en beantwoord. Zie onder het kopje 'Werkwijze'.

Samenstelling werkgroep

In de multidisciplinaire werkgroep participeerden onder andere gynaecologen, dermatovenereologen, huisartsen, arts-microbiologen, arts-virologen, internisten en epidemiologen. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergronden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 2¹/₂ jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroepleden zochten literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan zo goed mogelijk. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten zij mee en discussieerden zij over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die op de landelijke richtlijnbijeenkomst op donderdag 7 juni 2001

aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden. Relevante beroepsgroepen werden hiertoe gericht of via aankondiging in een tijdschrift uitgenodigd. De commentaren van deze bijeenkomst zijn in de richtlijn verwerkt en samengevat in voorliggend document.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van zoekacties in de databases Medline en Cochrane. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek, en zover mogelijk gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de volgende indeling gebruikt.

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

| Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie) | |
|---|---|
| A1 | systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn; |
| A2 | gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie; |
| B | gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek); |
| C | niet-vergelijkend onderzoek; |
| D | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. |
| Voor artikelen betreffende: diagnostiek | |
| A1 | onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of deskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests; |
| A2 | onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie; |
| B | vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd; |
| C | niet-vergelijkend onderzoek; |
| D | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. |

Niveau van bewijs van de conclusies

| | |
|---|--|
| 1 | 1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 |
| 2 | ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B |
| 3 | 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden |

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘Wetenschappelijke onderbouwing’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘Overige overwegingen’. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar zoveel mogelijk op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen die artsen, verpleegkundigen en andere zorgverleners een houvast bieden om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Dit dient dan wel zo goed mogelijk beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Herziening

De zeggingskracht van deze richtlijn zal in de loop der jaren afnemen. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO streeft ernaar de richtlijn uiterlijk in 2007 tegen het licht te houden en te bezien of deze nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Aanbevelingen

***Chlamydia trachomatis*-infectie**

1. Bij urethritis is microbiologisch onderzoek op infectie met *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* geïndiceerd. Vervolgens dient meteen gestart te worden met azitromycine (1 g eenmalig) of doxycycline (2 dd 100 mg gedurende zeven dagen). Dubbelbehandeling met anti-gonorroïsche medicatie is slechts aangewezen indien er geen (snel-)diagnostiek wordt verricht en/of er een risico bestaat dat de patiënt niet voor follow-up verschijnt. Indien er verdenking bestaat op een infectie met *N. gonorrhoeae* (purulente afscheiding uit penis, snel optreden van klachten (2-6 dagen) en/of een hogere a-priori-kans (bijvoorbeeld seksueel contact met prostituee, anonieme homoseksuele contacten) kan gestart worden met dubbelbehandeling voordat de uitslag van microbiologisch onderzoek bekend is.
2. Bij alle patiënten die worden verdacht van een PID moet materiaal worden afgenomen voor diagnostiek op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* vóór aanvang van de antibiotische behandeling. Na afname van materiaal dient onmiddellijk begonnen te worden met orale behandeling: ofloxacin 2 x 400 mg per os plus metronidazol 2 x 500 mg per os, beide gedurende 14 dagen.
3. Testen op *C. trachomatis* en behandelen (bij positieve test) wordt geadviseerd bij:
 - partners van *C. trachomatis*-positieve personen;
 - bezoekers van SOA-poli's;
 - vrouwen die een abortus ondergaan;
 - moeders van pasgeborenen met een *C. trachomatis*-conjunctivitis of -pneumonitis;
 - personen bij wie de seksuele anamnese daar aanleiding toe geeft.
 Een test op *C. trachomatis* kan door de geconsulteerde arts worden overwogen bij:
 - jonge personen (< 30 jaar) van Surinaams-Antilliaanse afkomst;
 - jonge vrouwen (< 25 jaar) met name indien recentelijk een nieuwe seksuele relatie is aangegaan.
4. Implementatie en evaluatie van bevolkingsonderzoek op *C. trachomatis* wordt geadviseerd in Amsterdam. Voor andere gebieden in Nederland is eerst prevalentieonderzoek nodig.
5. Afhankelijk van de setting waarin diagnostiek op *C. trachomatis* wordt verricht en de beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten, wordt in het kader van screening geadviseerd nucleïnezuuramplificatietechnieken op urine te kiezen en in het kader van diagnostiek een cervix- en urethra-uitstrijk bij vrouwen en een urethra-uitstrijk of First Void Urine (FVU) bij mannen. Voor infertiliteitsonderzoek van vrouwen wordt serologisch onderzoek aanbevolen.
6. Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie:
 - 1^e keus: azitromycine 1 dd 1.000 mg per os eenmalig;

- alternatief: doxycycline 2 dd 100 mg per os gedurende zeven dagen.
7. Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie bij een zwangere:
 - 1^e keus: amoxicilline 3 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen;
 - alternatief: erytromycine 4 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen.
 8. Een controletest (na drie weken) is niet geïndiceerd, tenzij het een zwangere betreft, de klachten persisteren of her-infectie mogelijk is.
 9. De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een *C. trachomatis*-infectie dient te worden uitgebreid tot zes maanden.

Gonorroë

10. Indicaties voor laboratoriumonderzoek naar *N. gonorrhoeae* zijn:
 - klinische diagnose urethritis;
 - purulente cervicitis;
 - PID;
 - purulente faryngitis na oraal seksueel contact;
 - purulente proctitis;
 - epididymitis;
 - neonatale conjunctivitis;
 - behoren tot een groep met risicogedrag;
 - contact met een patiënt met bewezen gonorroë.
11. Voor laboratoriumdiagnostiek op *N. gonorrhoeae* wordt -voor individuele diagnostiek- bij vrouwen een cervixuitstrijk en een urethra-uitstrijk aanbevolen en bij mannen een urethra-uitstrijk. Voor het aantonen van *N. gonorrhoeae* is de kweek, zowel bij mannen als bij vrouwen, de meest aangewezen techniek. Bij gecombineerd onderzoek op *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis* dient bij vrouwen een extra cervix- en, zo mogelijk, urethra-uitstrijk en bij mannen een extra urethra-uitstrijk afgenomen te worden voor onderzoek naar *C. trachomatis* door middel van een nucleïnezuuramplificatietechniek.
12. Bij redelijke verdenking op gonorroë is het aan te bevelen, na afnemen van materiaal voor diagnostiek een syndroombehandeling te starten: ceftriaxon of ciprofloxacine, gecombineerd met doxycycline of azitromycine. De combinatie kan gelijktijdig toegediend/ingenomen worden.
13. Het wordt niet aanbevolen na behandeling van bewezen gonorroë routinematig laboratoriumcontrole uit te voeren. Wel verdient het aanbeveling controleonderzoek te verrichten bij blijvende klachten en symptomen die wijzen op onvoldoende resultaat van de therapie en bij een *in vitro* gebleken resistentie voor de gebruikte antibiotica. De patiënt moet hierover instructie ontvangen.
14. Gezien de veranderingen in de meldplicht ingevolge de nieuwe Infectieziektenwet en de blijvende mogelijkheid van resistentieontwikkeling moet een nationaal surveillance-systeem voor epidemiologische gegevens en een op laboratoriumuitslagen gebaseerd systeem voor de surveillance van resistentieontwikkeling van gonokokken gehandhaafd blijven.

15. De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een (asymptomatische) patiënt met *N. gonorrhoeae* dient te worden uitgebreid tot een periode van zes maanden.

Humaan papillomavirusinfectie

16. Bij patiënten met typische condylomata acuminata is onderzoek naar premaligne afwijkingen zoals *VIN*, *VAIN* en *CIN* (bijvoorbeeld met de azijnzuurtest) niet aange-wezen. Een cervixuitstrijk wordt bij patiënten met condylomata acuminata dan ook niet geadviseerd.
17. Bij alle kinderen met anogenitale condylomata acuminata wordt zorgvuldig dermatologisch en kindergeneeskundig onderzoek aanbevolen. De interpretatie van een gecon-stateerde anogenitale HPV-infectie dient zorgvuldig plaats te vinden, op grond van zowel klinische als sociale informatie.
18. Partnerwaarschuwing bij condylomata acuminata wordt niet aanbevolen. Condoom-gebruik bij een vaste relatie ter preventie van condylomata acuminata wordt niet gead-viseerd, maar wel bij (een) nieuwe partner(s). Instrueer de patiënt dat zijn/haar partner bij klachten en/of verschijnselen een deskundige raadpleegt.
19. Aangezien de effectiviteit van de verschillende middelen voor condylomata acuminata niet veel verschilt ligt de keuze van behandeling bij de patiënt zélf (behandeling door de arts of medicatie door de patiënt zelf aan te brengen). Het gebruik van podofylline wordt echter ontraden.
20. Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn:
 - kinderen (cave seksueel misbruik);
 - zwangeren;
 - immuunsuppressie;
 - intra-epitheliale neoplasie;
 - therapeutische problemen (vaginale, intra-urethrale en anale condylomen; uitgebreide en/of hardnekkige condylomata acuminata); en
 - diagnostische problemen.

Hepatitis-B-virusinfectie

21. De risicogroep 'homoseksuele mannen met sterk wisselende contacten' dient te worden uitgebreid naar 'homoseksuele mannen met meer dan één partner in het afgelopen jaar'.
22. De werkgroep is van mening dat routinematig aanbieden van HBV-vaccinatie aan bezoekers van SOA-poliklinieken verdedigbaar is. Nader onderzoek naar de kosten-effectiviteit is aangewezen. Als besloten wordt HBV-vaccinatie standaard aan te bieden, dan adviseert de werkgroep de vaccinatie te vergoeden.
23. De werkgroep is van mening dat verwijzing van de huisarts naar een specialist gebaseerd moet zijn op de uitkomsten van uitgebreide serologie, met name HBsAg- en serum-

transaminase-bepalingen. Patiënten met chronische hepatitis-B-virusinfectie moeten worden verwezen naar de specialist voor eventuele behandeling met antivirale middelen indien:

- HBeAg-positief of
- HBeAg-negatief met verhoogde serumtransaminasen.

24. Hepatitis-A-virusinfectie is in bepaalde situaties een SOA. De werkgroep is van mening dat vaccinatie tegen hepatitis A van homoseksuelen met risicovol seksueel gedrag verdedigbaar is. Nader onderzoek naar de kosteneffectiviteit hiervan is aangewezen.

HIV

25. De werkgroep adviseert in de grote steden alle zwangeren de HIV-test aan te bieden. Buiten de grote steden geldt in elk geval de indicatie 'behorend tot een groep met een verhoogd risico op HIV-infectie'.
26. Bij accidenteel onveilig anaal en/of vaginaal seksueel contact met een bekende HIV-positieve bron kan post-expositie-profylaxe (PEP) overwogen worden. Terughoudendheid is geboden bij laag-risicoaccidenten om onnodige iatrogene schade te voorkomen. De indicatiestelling voor het geven van PEP is gegeven in tabel 5.2.1.
27. Indien geen HIV-post-expositie-profylaxe wordt gegeven is een follow-up van drie maanden toereikend. Aangezien PEP de ontwikkeling van antistoffen mogelijk vertraagt, is onder deze omstandigheden een follow-up van zes maanden geïndiceerd.
28. De werkgroep is van mening dat een HIV-test moet worden aanbevolen bij bezoekers van een SOA-poli. Of een HIV-test moet worden aanbevolen bij SOA-patiënten in een andere setting is nog onduidelijk, maar dit kan -afhankelijk van het risicogedrag- wel ter sprake worden gebracht.
29. Een (pre)maligne cervixafwijking is geen reden om een HIV-test voor te stellen. Bij HIV-positieve vrouwen dient jaarlijks een PAP-smear te worden verricht.
30. In het algemeen verloopt een syfilisinfectie bij HIV-geïnfecteerden niet anders dan bij niet-HIV-geïnfecteerden. De diagnostiek en behandeling van syfilis kunnen bij HIV-seropositieven en HIV-seronegatieven op dezelfde wijze plaatsvinden. Na behandeling van vroege syfilis bij HIV-seropositieven is zorgvuldige follow-up aangewezen. Deze bestaat uit klinische en serologische follow-up plus onderzoek van de liquor cerebrospinalis twee jaar na therapie.
31. De werkgroep is van mening dat ook twee partners die beiden seropositief zijn, geadviseerd moet worden veilig te vrijen.

Herpes genitalis

32. Voor de diagnostiek van genitale HSV-infecties gaat de voorkeur uit naar nucleïnezuuramplificatietechnieken. Indien deze niet beschikbaar zijn, kan een viruskweek worden gedaan.

33. Serologische technieken zijn niet geschikt voor het stellen van de diagnose genitale herpes in de dagelijkse praktijk.

Herpes neonatorum

34. Bij een (vermoedelijk) primaire anogenitale HSV-infectie in de laatste zes weken van de zwangerschap wordt een sectio caesarea aanbevolen.
35. De werkgroep adviseert zwangeren met een uitgebreide en veel klachten veroorzakende, al dan niet primaire, herpes genitalis met aciclovir te behandelen, onafhankelijk van de duur van de zwangerschap. Hierbij kan hetzelfde doseringsschema als bij niet-zwangeren worden gehanteerd.
36. Bij verdenking op een herpesrecidief kan een vaginale baring plaatsvinden. Afhankelijk van de lokalisatie van het recidief kan worden overwogen vóór de baring op de laesie betadinejodium aan te brengen of de laesie af te plakken.
37. De werkgroep is van mening dat zwangeren niet routinematig moeten worden getest op hun HSV-serostatus. In geval van een zwangere waarvan de partner bekend is met herpes genitalis kan HSV-typespecifieke serologie worden overwogen. Als onderzoek wordt verricht naar de aanwezigheid van HSV-typespecifieke antistoffen, dient getest te worden op antistoffen tegen zowel HSV-1 als HSV-2.
38. Bij neonaten van zwangeren met (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s) durante partu dient materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen. Het is van belang materiaal af te nemen van zowel conjunctivae als oropharynx, bij voorkeur 24-48 uur postpartum. Bij de zwangere dient alléén materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen als tijdens zwangerschap of baring voor het eerst sprake is van (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s).
39. De werkgroep is van mening dat voorlichting gegeven moet worden over de besmettelijkheid van een koortslip en het gevaar voor de pasgeborene aan ieder met een (recidiverende) herpes labialis, die rond de geboorte of in de neonatale periode intensief met het kind omgaat (ouders, overige familie, ziekenhuispersoneel):
- voorkom direct contact tussen de laesie(s) en het kind (bijvoorbeeld: niet kussen);
 - was de handen goed vóór de verzorging van het kind;
 - bedek de laesie(s) bij de verzorging van het kind met een mondmasker, totdat de laesies zijn ingedroogd.
40. De werkgroep is van mening dat bij een herpes labialis bij de moeder, deze gewoon op de afdeling verpleegd kan worden. Personeel wordt aangeraden de handen goed te wassen. Voorwerpen en kleding die met laesies in aanraking zijn geweest, dienen als besmet te worden beschouwd. Het kind kan gewoon bij de moeder verblijven onder voorwaarde dat ze haar baby niet kust, goed de handen wast en een mondmasker draagt bij de verzorging, totdat de laesies zijn ingedroogd. Daarnaast dienen eventuele herpetische laesies elders op het lichaam bedekt te worden. Borstvoeding is toegestaan mits er geen laesies zijn aan de tepel.

41. De werkgroep is van mening dat personeel op de kraam- of kinderafdeling met herpes labialis gewoon kan doorwerken met inachtneming van bepaalde hygiënische maatregelen: niet met de handen aanraken van de laesies, frequent handen wassen en dragen van een mondmasker bij de verzorging van een baby totdat de laesies zijn ingedroogd.

Cytomegalovirus-infectie

42. • Elke zwangere dient voorlichting te krijgen over handhygiëne tijdens de zwangerschap (geldt niet alleen ten aanzien van CMV).
• Aan zwangeren dient geen bloed gegeven te worden, tenzij het CMV-vrij bloed is.
• Aan prematuren (< 1.500 g, < 32 weken) dient alleen CMV-vrij bloed gegeven te worden.
• Bij prematuren (< 1.500 g, < 32 weken) dient ook borstvoeding vrij van CMV te zijn.
• Bij gezonde neonaten zijn voorzorgen ten aanzien van CMV overbodig.
43. Om onrust te voorkomen kan CMV-antistofbepaling beter achterwege worden gelaten als het geen invloed heeft op het verder te voeren beleid.
44. Het verdient aanbeveling het serummonster uit de twaalfde zwangerschapsweek te bewaren tot een maand na de bevalling. Het verdient aanbeveling om de Commissie Prenatale en Postnatale Screening (CPPS) te verzoeken om het bewaren van dit monster als voorwaarde te hanteren bij het verlenen van contracten aan laboratoria voor de uitvoering van pre- en postnataal onderzoek. Bij vermoeden van CMV-infectie in de zwangerschap dient overlegd te worden met een medisch microbioloog.
45. De werkgroep concludeert dat de incidentie van cytomegalovirus zo laag is dat screening bij pasgeborenen niet zinvol is.

Syfilis

46. De criteria voor diagnostiek van neurosyfilis door middel van laboratoriumonderzoek zijn:
- TPHA van de liquor (negatieve test sluit neurosyfilis uit);
 - VDRL-test van de liquor (positieve test bewijst neurosyfilis);
 - onderzoek van de liquor: aantal leukocyten (> 10/mm³), IgG-index (> 0,70), albuminequotiënt (> 7,8) (parameters voor respectievelijk actieve ontsteking, met name meningeaal), intrathecale IgG-productie en stoornis van de bloed-liquorbarrière);
 - alleen bij HIV-negatieve patiënten met tekenen van een neurosyfilis: TPHA-index (TPHA-titer in de liquor gedeeld door het albuminequotiënt x 10³) 70-500: neurosyfilis waarschijnlijk, TPHA-index >500: bewijzend voor neurosyfilis.
47. De eerstekeusbehandeling van vroege syfilis is:
- 2,4 ME benzathinebenzylpenicilline (BBP) i.m. op dag 1;
 - geen onderscheid in behandeling tussen HIV-geïnfecteerden en niet-HIV-geïnfecteerden, behalve bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie, waarbij behan-

deling op dag 1, 8 en 15 de voorkeur heeft. Wel dient men HIV-geïnfecteerden na behandeling van vroege syfilis extra zorgvuldig te controleren met afsluitend onderzoek van de liquor cerebrospinalis na circa twee jaar. Bij niet-HIV-geïnfecteerden hoeft dit niet;

- zwangere vrouwen behandelen met 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15;
 - in geval van (verdenking op) penicillineallergie is naast doxycycline ook ceftriaxone 1 dd 1.000 mg i.m. gedurende tien dagen een optie, in het bijzonder bij zwangeren.
48. De screening van zwangeren op syfilis dient te worden voortgezet.

Scabies

49. Bij de behandeling van scabies is lindaan (1%) eerste keus; permetrine (5%) is tweede keus. Op lange termijn dient men er om milieutechnische redenen naar te streven het gebruik van permetrine 5% als middel van eerste keuze financieel mogelijk te maken.

Vaginale *Trichomonas*-infectie

50. Voor de diagnose vaginale *Trichomonas*-infectie wordt het maken van een direct preparaat aanbevolen. Indien de uitslag van het directe preparaat negatief is, wordt laboratoriumonderzoek met behulp van een nucleïnezuuramplificatietechniek aanbevolen. Laboratoria wordt aanbevolen deze methode beschikbaar te maken.
51. De eerste keus van behandeling van een vaginale *Trichomonas*-infectie in de zwangerschap is metronidazol 2 g in één dosis. Behandeling met metronidazol in het eerste trimester van de zwangerschap en tijdens lactatie wordt ontraden. Als tijdens lactatie toch moet worden behandeld, is kortdurend staken van de borstvoeding (gedurende 12-24 uur) aangewezen.

SOA bij SOA

52. Op SOA-poli's dient bij het diagnosticeren van een SOA verder getest te worden op behandelbare of met vaccinatie te voorkomen SOA, voorzover dat niet reeds routinematig geschiedt. Bij SOA waarvoor geen afdoende therapie aanwezig is, dient de mogelijke gezondheidswinst door te testen te worden afgewogen tegen emotionele onrust.

Hoofdstuk 1

Chlamydia trachomatis-infectie

1.1 Wat is de handelwijze (diagnostiek en behandeling) bij klachten van urethritis of bij verdenking op urethritis?

De Nederlandse NHG-standaard 'Urethritis bij mannen' stelt dat de diagnose urethritis geobjectiveerd dient te worden middels lichamelijk onderzoek (zichtbare pusafscheiding) of een positief eerste-straals-urineonderzoek (> 10 leuko's/gezichtsvelde). De standaard acht verder microbiologisch onderzoek echter niet nodig voor een effectieve behandeling. De voorgestelde dubbelbehandeling is immers gericht tegen zowel infectie met *N. gonorrhoeae* als infectie met *C. trachomatis* en is tevens werkzaam tegen andere mogelijk pathogene micro-organismen (*Mycoplasma*, *Ureaplasma*).¹

Dubbelbehandeling werd in het verleden aangeraden vanwege het frequent voorkomen van co-infecties: bij 20-40% van de mensen met gonorroe werd een *Chlamydia*-infectie gevonden.² Het omgekeerde is echter veel minder vaak het geval.

Gezien het feit dat *C. trachomatis* breder verspreid is in Nederland en vooral ook jonge vrouwen treft, mag aangenomen worden dat bij geconstateerde infecties met *C. trachomatis* in de huisartspraktijk het percentage co-infecties met *N. gonorrhoeae* aanzienlijk lager ligt.

Dubbelbehandeling is van belang op het moment dat geen diagnostiek verricht wordt of de kans bestaat dat de patiënt niet terugkeert voor het vernemen van de uitslag. Het nut van dubbelbehandeling is echter meer gebaseerd op theorie en mening van deskundigen, dan op aantoonbaar bewijs.³

Inmiddels is de prevalentie van gonorroe in Nederland aanzienlijk gedaald⁴, al wordt er sinds eind jaren negentig in Amsterdam op de SOA-poli weer een sterke toename geconstateerd van gonorroe, met name onder homo- en biseksuele bezoekers.⁵ In 2000 zette deze stijging zich voort, en werd ook onder heteroseksuele bezoekers een toename geconstateerd.⁶ Syndroombehandeling waarbij 'standaard' bij elke urethritis voor een mogelijke gonorroe-infectie wordt meebehandeld, betekent een aanzienlijke overbehandeling. Infecties met *C. trachomatis* blijken immers aanzienlijk vaker voor te komen, ook in bredere seksuele netwerken dan de klassieke 'risicogroepen'.^{4,7,8}

Er zijn aanwijzingen dat er bij meer dan de helft van de niet-gonorroïsche urethritiden sprake is van een *C. trachomatis*-negatieve urethritis, waarbij *Mycoplasma*-species een rol zouden spelen.⁸ Op de SOA-poli van Amsterdamse GG&GD werd in 1999 bij 3.139 mannen een niet-gonorroïsche urethritis met onbekende oorzaak gediagnosticeerd. In hetzelfde jaar werden

onder mannen 603 ziektegevallen van gonorrhoe en 986 *Chlamydia*-infecties geconstateerd.¹⁰ Recente internationale richtlijnen pleiten voor het verrichten van diagnostiek op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae*. Slechts indien dit niet mogelijk is, of er een kans bestaat dat de patiënt niet voor follow-up verschijnt, wordt dubbelbehandeling geadviseerd.^{2,11,12}

Verificatie van de diagnose zou een betere therapietrouw en effectievere partnerwaarschuwing opleveren, hoewel hiervoor in de literatuur geen bewijs wordt gevonden. Een additioneel voordeel is de mogelijkheid van epidemiologische surveillance. Een adequate risico-anamnese is noodzakelijk voor een juiste inschatting van de a-priori-kans op gonorrhoe. Infecties met *N. gonorrhoeae* komen vaker voor in specifieke seksuele netwerken (prostituees en prostituanten, mannen met homoseksuele contacten, heteroseksuelen met veel wisselende partners).

Naast correcte toepassing van de curatieve richtlijnen, vormen partnerwaarschuwing en adequate voorlichting een essentieel onderdeel van de therapie.

CONCLUSIE

Niveau 3

Urethritis wordt meestal veroorzaakt door *Mycoplasma*-species en/of *C. trachomatis*, en soms door *N. gonorrhoeae*.

C Martin 1999⁹

CONCLUSIE

Niveau 4

Het nut van dubbelbehandeling is meer gebaseerd op theorie en mening van deskundigen dan op aantoonbaar bewijs.

Overige overwegingen

De balans van voordelen (snelle behandeling zonder tijdsverlies, beperken complicaties, beperken infectiositeit, beperken loss-to-follow-up) en nadelen (overbehandeling, bijwerkingen, resistentieontwikkeling) van dubbelbehandeling wordt bepaald door de prevalentie van co-infecties. De NHG-standaard Urethritis bij mannen verdient aanpassing in dezen.

Aanbeveling 1

Bij urethritis is microbiologisch onderzoek op infectie met *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* geïndiceerd. Vervolgens dient meteen gestart te worden met azitromycine (1 g eenmalig) of doxycycline (2 dd 100 mg gedurende zeven dagen). Dubbelbehandeling met anti-gonorroïsche medicatie is slechts aangewezen indien er geen (snel-)diagnostiek wordt verricht en/of er een risico bestaat dat de patiënt niet

voor follow-up verschijnt. Indien er verdenking bestaat op een infectie met *N. gonorrhoeae* (purulente afscheiding uit penis, snel optreden van klachten (2-6 dagen)) en/of een hogere a-priori-kans (bijvoorbeeld seksueel contact met prostituee, anonieme homoseksuele contacten) kan gestart worden met dubbelbehandeling voordat de uitslag van microbiologisch onderzoek bekend is.

Literatuur

1. Wigersma L, Fokke HE, van Malenstein MM, et al. NHG-standaard Urethritis bij mannen. NHG standaarden voor de huisarts II. Thomas S, Geijer R, vd Laan J, ea. Bunge; Utrecht 1996:291.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47 (No RR-1).
3. BMJ Publishing group. Clinical evidence 1; 1999:351.
4. Laar MJW van de. On the epidemiology of sexually transmitted diseases in the Netherlands. Zennewijnen, The Netherlands, 1997:8.
5. Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. Ned Tijdschr Geneesk 2000;114(13):602-3.
6. Jaarverslag GGD SOA-poli 2000, Amsterdam 2001.
7. Valkengoed IGM, Boeke AJP, Brule van den AJC, et al. Systematische opsporing van infecties met *Chlamydia trachomatis* bij mannen en vrouwen zonder klachten in de huisartspraktijk met behulp van per post verstuurd urine-monsters. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143(13):672-6.
8. Hoek JA van den, Mulder-Folkerts DKF, Coutinho RA, et al. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking van Amsterdam. I. Meer dan 90% deelname en bijna 5% prevalentie. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:668-72.
9. Martin DH, Bowie WR. Urethritis in males. In Holmes, Sparling, Mardh, et al. Sexually transmitted diseases. 11rd edition. New York 1999: p.833-47.
10. Jaarverslag 1999 polikliniek geslachtsziektebestrijding, cluster infectieziekten GG&GD Amsterdam.
11. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Trans Inf 1999;75(Suppl).
12. SOA Diagnostiek en therapie richtlijnen 1997. Ned Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

1.2 Wat is de handelwijze bij verdenking op pelvic inflammatory disease (PID)?

De diagnose pelvic inflammatory disease (PID) wordt gesteld bij vrouwen met pijn in de onderbuik als voldaan is aan de volgende criteria:¹

1. niet-acute onderbuikpijn;
2. opdruk- of slingerpijn bij vaginaal toucher;
3. pijnlijke of gezwollen adnaxen;
4. BSE > 15 mm of koorts > 38 °C;
5. geen aanwijzingen voor andere diagnosen.

In de praktijk (veelal de huisartsenpraktijk) blijkt in 30-46% de klinische diagnose niet juist te zijn, als deze wordt getoetst aan laparoscopische bevindingen.²⁻⁴ Laparoscopie is de gouden standaard voor de diagnose. Met behulp van conventionele transvaginale echografie kan met 80% nauwkeurigheid de diagnose PID worden gesteld of uitgesloten. Nieuwe technieken (Power Doppler transvaginale echografie en MRI) bereiken een nauwkeurigheid van meer dan 90%.^{5,6}

Bij 50% van de bewezen PID's wordt een genitale *C. trachomatis*-infectie gevonden en bij 10% een gonorroe.^{4,7} In 25 tot 50% van de gevallen is sprake van een infectie met endogene facultatief-pathogene bacteriën. Dat zijn anaëroben, zoals *Bacteroides*-species en peptostreptokokken, maar ook aëroben, zoals *Escherichia coli*, *Streptococcus*-species en *Mycoplasma*-species.

Onderzoek naar het veroorzakende micro-organisme is aangewezen om de volgende redenen. In de eerste plaats helpt het vinden van *C. trachomatis* of *N. gonorrhoeae* de diagnose PID (die vaak onzeker is) met meer zekerheid te stellen.

In de tweede plaats is kennis over de specifieke veroorzaker van de infectie en daarmee over het SOA-karakter belangrijk voor het instellen van partnerwaarschuwing en behandeling. In de derde plaats is microbiologische diagnostiek van belang bij de follow-up, met name als die anders is dan wordt verwacht.

Naarmate de verschijnselen van een PID ernstiger zijn en de duur ervan langer, is het risico op het ontstaan van complicaties, zoals infertiliteit, extra-uteriene graviditeit en tuba-ovarieel abces groter.⁷⁻⁹ Het is daarom wenselijk om, bij verdenking op PID, direct een antibiotische behandeling in te stellen, dus al voordat de uitslag van het microbiologisch onderzoek bekend is. Daarmee wordt onnodig tijdverlies voorkomen.

Aangaande poliklinische behandeling met orale therapie is geen Cochrane-analyse beschikbaar, maar wel een meta-analyse uit 2001.¹⁰ De in Nederland meestal gebruikte en ook door de NHG-standaard geadviseerde combinatie van doxycycline en metronidazol (en in geval van (verdenking op) gonorroe toevoeging van ciprofloxacine of ceftriaxon) geeft in ons land tot nu toe geen aanleiding tot zorg of kritiek. Toch kwam deze handelwijze er in de genoemde meta-analyse niet goed uit: *pooled clinical cure rate* 75%, *microbiological cure rate* 71%. Alternatieve regimes scoorden microbiologische en klinische genezingspercentages van 91-100%. De Amerikaanse CDC STD Guidelines 1998 noemen als orale therapie van eerste keus: ofloxacin en metronidazol.^{10,11} Dat advies stoelt op twee gecontroleerde en gerandomiseerde studies met totaal 165 patiënten, die klinische genezingspercentages van behandeling met uitsluitend ofloxacin toonden van 95% en 96%. Metronidazol wordt toegevoegd om het risico van mislukking door inadequate behandeling van anaëroben zo klein mogelijk te maken.¹⁰ Recentelijk bleek dat bij PID ofloxacin per os even effectief is als intraveneus.¹² De populaties die beschreven worden in de Amerikaanse studies waarop deze gegevens zijn gebaseerd weerspiegelen de Nederlandse situatie niet.^{13,14} Er is een duidelijk afwijkende frequentieverdeling van veroorzakende micro-organismen: in de Amerikaanse populaties is veel

vaker sprake van een gonorroe en chlamydia. Toch is de werkgroep van mening dat bij een potentieel ernstig ziektebeeld als een PID de meest effectieve behandeling moet worden gekozen. Dat betekent dat zij adviseert om de combinatie van doxycycline en metronidazol als eerste keus te verlaten en te opteren voor ofloxacin en metronidazol. Daarbij is aanvullende therapie met ceftriaxon i.m. of ciprofloxacine per os (voor eventuele gonorroe) niet noodzakelijk.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 4 | Bij de waarschijnlijkheidsdiagnose PID is het afnemen van materiaal voor diagnostiek op <i>C. trachomatis</i> en <i>N. gonorrhoeae</i> voor aanvang van de syndroombehandeling van belang voor: <ol style="list-style-type: none"> het met zekerheid stellen van de diagnose PID; het bepalen van de werkzaamheid van de ingestelde therapie en het al of niet instellen van partnerwaarschuwing en -behandeling. |
|----------|---|

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Vroeg starten van de behandeling bepaalt in belangrijke mate het ziektebeloop en de kans op complicaties. <p><i>C Hillis 1993⁸ ; Weström 1992⁷ ; Joesoef 1991⁹</i></p> |
|----------|---|

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Poliklinische orale behandeling van PID met ofloxacin en metronidazol heeft de voorkeur boven doxycycline en metronidazol. Daarbij is aanvullende therapie voor gonorroe, zoals bij het doxycycline/metronidazolregime, niet noodzakelijk. <p><i>A1 Ross 2001¹⁰</i></p> |
|----------|--|

Overige overwegingen

De werkgroep adviseert om materiaal af te nemen voor diagnostiek op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* vóór het starten van de antibiotische behandeling. Driekwart van de respondenten op de enquête SOA 2000 zegt dit beleid al te volgen.¹⁵

Aanbeveling 2

Bij alle patiënten die worden verdacht van een PID moet materiaal worden afgenomen voor diagnostiek op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* vóór aanvang van de antibiotische behandeling. Na afname van materiaal dient onmiddellijk begonnen te worden met orale behandeling: Ofloxacin 2 x 400 mg per os plus metronidazol 2 x 500 mg per os, beide gedurende 14 dagen.

Literatuur

1. Dekker JH, Veehof LJG, Heeres PH, Hinloopen RJ, Berg G van den, Burgers JS. NHG-Standaard Pelvic Inflammatory Disease. Huisarts Wet 1995;38:310-6.
2. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GL, Siddle NC. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(5):407-14.
3. Morcos R, Frost N, Hnat M, Petrunak A, Caldito G. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. J Reprod Med 1993;38(1):53-6.
4. Witte EH, Peters AA, Smit IB, Linden MC van der, Mouton RP, Meer JW van der, et al. A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;50(2):153-8.
5. Tukeva TA, Aronen HJ, Karjalainen PT, Molander P, Paavonen T, Paavonen J. MR imaging in pelvic inflammatory disease: comparison with laparoscopy and US. Radiology 1999;210(1):209-16.
6. Molander P, Sjöberg J, Paavonen J, Cacciatore B. Transvaginal power Doppler findings in laparoscopically proven acute pelvic inflammatory disease. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17(3): 233-8.
7. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hadgu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. Sex Transm Dis 1992;19:185-92.
8. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, Wasserheit JN, Cates W Jr, Weström L. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1503-9.
9. Joesoef MR, Weström L, Reynolds G, Marchbanks P, Cates W. Recurrence of ectopic pregnancy: the role of salpingitis. Am J Obstet Gynecol 1991;165:46-50.
10. Ross JDC. Editorial: Outpatient antibiotics for pelvic inflammatory disease. Continued use of oral doxycycline and metronidazole is hard to justify. Brit Med J 2001;322:251-2.
11. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998; 47 (No. RR-1.)
12. Peipert JF, Sweet RL, Walker CK, Kahn J, Rielly-Gauvin K. Evaluation of ofloxacin in the treatment of laparoscopically documented acute pelvic inflammatory disease (salpingitis). Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:138-44.
13. Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. South Med J 1993;86(6):604-10.
14. Wendel GD Jr, Cox SM, Bawdon RE, Theriot SK, Heard MC, Nobles BJ. A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the outpatient treatment of acute salpingitis. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1390-6.
15. SOA enquête 2000. Data in archief. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Utrecht.

1.3a Welke asymptomatische risicogroepen zijn te identificeren en welke moeten actief worden getest op *C. trachomatis*?

In de vraagstelling wordt uitgegaan van personen zonder urogenitale klachten. De discussie over welke klachten met *C. trachomatis* zijn geassocieerd en bij welke klachten dus verdere diagnostiek naar *C. trachomatis* dient te worden gedaan, wordt hier niet gevoerd.

Onder risicogroepen wordt verstaan:

1. een categorie personen bij wie de infectie vaker dan gemiddeld kan worden aangetroffen (hogere prevalentie);
2. een categorie personen die bij een infectie een verhoogde kans heeft op complicaties bij zichzelf of bij de pasgeborene (hogere incidentie van complicaties).

Ad 1. Internationaal zijn veel studies verschenen over risicofactoren voor asymptomatische *C. trachomatis*-infecties. Jonge leeftijd, etniciteit (in de Verenigde Staten 'Afro-Americans', in Nederland Surinamers en Antillianen), seksuele gedragskenmerken als vroege sexarchie, wisselende seksuele contacten en onveilig vrijen zijn geassocieerd met een *C. trachomatis*-infectie.¹ De volgende risicofactoren worden gevonden in de via huisartsen benaderde Amsterdamse populatie: jonge leeftijd, Surinaams-Antilliaanse afkomst en recent een nieuwe seksuele partner.² Partners van personen geïnfecteerd met *C. trachomatis* zijn in meer dan 50% van de gevallen geïnfecteerd.^{3,5} Dat geldt ook voor moeders van neonaten met een chlamydia-conjunctivitis of -pneumonie.⁶

De prevalentie in onderzoekspopulaties is geassocieerd met de setting waarin het onderzoek wordt verricht (in volgorde van afnemende prevalentie: poliklinieken voor SOA's, poliklinieken gynaecologie, poliklinieken voor geboorteregeling, huisartsenpraktijken). Tussen verschillende landen en zelfs tussen regio's bestaan grote verschillen in vóórkomen. De bewoners van grote steden in Afrika en de Verenigde Staten kennen de hoogste prevalenties.^{7,8} In Amsterdam ligt de prevalentie bij vrouwen en mannen zonder SOA-gerelateerde klachten tussen 15 en 40 jaar respectievelijk tussen 2,9 en 4,9% en 2,4 en 4,4%.^{2,9} Het voorkomen in de algemene bevolking in de rest van Nederland is onbekend, maar waarschijnlijk lager. Bij een onderzoek in Groningen, Oosterwolde en Deventer werd een prevalentie van 3,5% gevonden bij vrouwen in de leeftijdsgroep 18-35 jaar.¹⁰

Ad 2. Vrouwen die een abortus provocatus ondergaan, lopen een hoger risico op complicaties van een eventuele *C. trachomatis*-infectie (25% vs. 10%).¹¹ Bovendien hebben zij vaker *C. trachomatis*.¹² Blackwell berekende dat testen en/of behandelen van *C. trachomatis* voor het voorkómen van postabortale PID kosteneffectief is.¹³ Voor IUD-insertie is dit verhoogde risico op complicaties de eerste weken na insertie zo klein, dat er geen kosteneffectiviteit van testen of behandelen kon worden aangetoond.^{14,15} Zoals in de NHG-standaard staat beschreven, laat dit onverlet dat het zinvol is om op grond van andere risicofactoren voorafgaand aan intra-uteriene instrumentatiediagnostiek van *C. trachomatis* te doen. Zwangeren die zijn geïnfecteerd met *C. trachomatis* kunnen de bacterie bij de bevalling aan de neonat overdragen. Dit kan leiden tot een conjunctivitis en/of pneumonie. Screening en behandeling hebben waarschijnlijk geen effect op de zwangerschapsuitkomst.

CONCLUSIE

- Niveau 3 Risicogroepen voor *C. trachomatis*-infectie in Nederland zijn:
- partners van met *C. trachomatis*-geïnfecteerde personen;
 - personen die een SOA-poli bezoeken;
 - personen afkomstig uit Suriname of de Antillen;
 - jonge personen die recentelijk een nieuwe seksuele relatie zijn aangegaan;
 - moeders van pasgeborenen met een *C. trachomatis*-conjunctivitis of *C. trachomatis*-pneumonie;
 - vrouwen die een abortus provocatus ondergaan;
 - zwangeren.

Overige overwegingen

Mogelijk helpen screening en behandeling bij het voorkómen van infecties bij de pasgeborene.¹⁶⁻¹⁸ Een gunstige kosteneffectiviteit van prenatale screening is aangetoond bij een prevalentie van asymptomatische *C. trachomatis* in de zwangerschap van meer dan 4%.¹⁹ In de studie van Blackwell is berekend dat screening en behandeling van vrouwen die een abortus ondergaan kostenbesparend werkt.¹³ In een kosteneffectiviteitsstudie is aangetoond dat testen en behandelen van bezoekers van SOA-poli's kostenbesparend is.²⁰

Of zwangeren moeten worden getest, hangt af van de prevalentie in deze categorie. Zolang daarover geen informatie is, kan screenen niet algemeen geadviseerd worden. De werkgroep adviseert epidemiologisch onderzoek naar prevalentie van *C. trachomatis*-infectie bij zwangeren.

De werkgroep adviseert nader onderzoek te doen naar de acceptatie, haalbaarheid en werkzaamheid van gerichte screening bij personen van Surinaamse en Antilliaanse afkomst.

Aanbeveling 3

Testen op *C. trachomatis* en behandelen (bij positieve test) wordt geadviseerd bij:

- partners van *C. trachomatis*-positieve personen;
- bezoekers van SOA-poli's;
- vrouwen die een abortus ondergaan;
- moeders van pasgeborenen met een *C. trachomatis*-conjunctivitis of -pneumonitis;
- personen bij wie de seksuele anamnese daar aanleiding toe geeft.

Een test op *C. trachomatis* kan door de geconsulteerde arts worden overwogen bij:

- jonge personen (< 30 jaar) van Surinaams-Antilliaanse afkomst;
- jonge vrouwen (< 25 jaar) met name indien recentelijk een nieuwe seksuele relatie is aangegaan.

1.3b Moet een bevolkingsonderzoek op *Chlamydia trachomatis* worden ingevoerd?

Een antwoord op deze vraag kan alleen worden gegeven als duidelijk is of een bevolkingsonderzoek onder vrouwen en mannen effectief en haalbaar is. Met 'effectief' wordt bedoeld dat de incidentie van complicaties wordt gereduceerd. Het effect op het reservoir van infecties en daarmee op de infectiedruk op populatieniveau is een andere uitkomst die op de langere termijn meetbaar is, bijvoorbeeld door gebruik te maken van epidemiologische modellen.

De nieuwe DNA-tests op *C. trachomatis* die op urine kunnen worden verricht hebben een hoge specificiteit en sensitiviteit en hebben de haalbaarheid van grootschalige screening enorm verbeterd. Er is een gecontroleerde gerandomiseerde interventiestudie gedaan naar het effect van selectieve screening onder vrouwen, die het effect (reductie van de kans op PID van 2% naar 1%) van de onderzochte interventie aantoonde.²¹

In de afgelopen jaren zijn meerdere kosteneffectiviteitsstudies gepubliceerd (voor de Nederlandse situatie: Postma 2000, Valkengoed 2001, Welte 2000).^{4,19,22} Hierbij worden voor de kansen op complicaties aannames uit de internationale literatuur gemaakt. Deze aannames verschillen per studie, wat vergelijking bemoeilijkt. Synchronisatie is om die reden zeer gewenst.

Effect van screening op infecties met *Chlamydia trachomatis*

Algemene populatie (systematische screening)

Over het effect van onderzoek in de algemene bevolking zijn geen gerandomiseerde studies gepubliceerd. In Amsterdam is een kosteneffectiviteitsanalyse verricht van een systematische vroege opsporing van *C. trachomatis* door middel van per post opgestuurde urinemonsters via huisartspraktijken. In deze studie komt naar voren dat bij een prevalentie van 2,9% bij vrouwen een dergelijk programma niet kostenbesparend werkt.²³

Selectieve screening

Hieronder wordt verstaan: een systematisch onderzoek onder een geselecteerd deel van de populatie, bijvoorbeeld jongeren, personen van Surinaamse afkomst en personen met een bepaald risicoprofiel. Uit de studie van Van Valkengoed komt naar voren dat met de beste criteria in de Amsterdamse situatie geen goede selectie mogelijk is. Dat wil zeggen: er worden veel infecties gemist als een selectie wordt gemaakt van personen op grond van variabelen die een relatie met de infectie hebben.^{23,24}

Opportunistische screening

Onder opportunistisch screenen wordt verstaan dat personen op *C. trachomatis* worden onderzocht in een instelling (bijvoorbeeld de huisartspraktijk) die zij bezoeken op grond van een niet met *C. trachomatis* geassocieerde vraag. In Londen en Amsterdam zijn opportunistische screeningprogramma's in de huisartspraktijk geëvalueerd.^{9,25} De kosteneffectiviteit van een opportunistische screening valt gunstiger uit dan die van de systematische screening

door de hogere prevalentie in de doelgroep van het opportunistische screeningprogramma.²⁶ Schattingen voor de langere termijn met behulp van epidemiologische modellen tonen aan dat kostenbesparing begint na 3 à 4 jaren van screening.²²

Haalbaarheid

In de twee Amsterdamse studies bleek in de onderzoekssituaties dat algemene screening en opportunistische screening van personen tussen 15 en 40 jaar in de huisartsenpraktijk goed te verwezenlijken waren.^{2,9} De eerste methode leverde bij een eenmalige screening door middel van per post verstuurd urinemonsters een snelle verzameling van gegevens op met een respons van ongeveer 50%. De opportunistische screening leverde een respons op van 90% van de personen die werden uitgenodigd, maar het duurde langer voor de hele praktijk was gedekt.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat systematisch bevolkingsonderzoek of opportunistische screening in de huisartspraktijk haalbaar en mogelijk kosteneffectief is. |
| | C Postma 2000 ¹⁹ ; Valkengoed 1999 ² ; Valkengoed 2001 ²³ ; van den Hoek 1999 ⁹ |

Overige overwegingen

In de huisartspraktijk vereist *C. trachomatis*-screening als nieuw onderdeel voor het pakket programmatische preventie (naast de griepvaccinatie, de cervixscreening en de hypertensie-behandeling) extra voorzieningen.

Aanbeveling 4

Implementatie en evaluatie van bevolkingsonderzoek op *C. trachomatis* wordt geadviseerd in Amsterdam. Voor andere gebieden in Nederland is eerst prevalentieonderzoek nodig.

Literatuur

1. Stamm WE, Holmes KK. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: Holmes KK, et al. Sexually transmitted diseases. Mc Graw Hill Book Company. New York, third ed 1998.
2. Valkengoed IGM van, Boeke AJP, Brule AJ van den, Morré SA, Dekker JH, Meijer CJLM, et al. Systematische opsporing van infecties met *Chlamydia trachomatis* bij mannen en vrouwen zonder klachten in de huisartspraktijk met behulp van per post verstuurd urinemonsters. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143(13):672-6.
3. Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, Bobo L, Hook EW 3rd, Viscidi R, et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* infection in sexual partnerships. JAMA 1996;276(21):1737-42.

4. Valkengoed IGM van. Asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections. Should we screen? Dissertation Vrije Universiteit Amsterdam, 2001.
5. Howell MR, Kassler WJ, Haddix A. Partner notification to prevent pelvic inflammatory disease in women. Cost-effectiveness of two strategies. Sex Transm Dis 1997;24(5):287-92.
6. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. JAMA 1986;255:3374-7.
7. Bunnell RE, Dahlberg L, Rolfs R, Ransom R, Gershman K, Farshy C, et al. High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females despite moderate risk behaviors. J Infect Dis 1999;180(5):1624-31.
8. Burstein GR, Gaydos CA, Diener-West M, Howell MR, Zenilman JM, Quinn TC. Incident *Chlamydia trachomatis* infections among inner-city adolescent females. JAMA 1998;280(6):521-6.
9. Hoek JA van den, Mulder-Folkerts DK, Coutinho RA, Dukers NH, Buimer M, Doornum GJ van. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. I. Meer dan 90% deelname en bijna 5% prevalentie. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143(13):668-72.
10. Veehof LJG, Vernimmen PVW, Wal HH van der, Groenier KH. De prevalentie van cervicale *Chlamydia trachomatis* bij vrouwen zonder klachten. Huisarts Wet 1992;35:470-1.
11. Westergaard L, Philipsen T, Scheibel J. Significance of cervical *Chlamydia trachomatis* infection in postabortal pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 1982;60:322-5.
12. Leeuw-Tasche M de, K hlen ML, Bleker OP. *Chlamydia*-infectie en gonorrhoe in een kliniek voor zwangerschaps-onderbreking. SOA bulletin 1993;15(2):6-8.
13. Blackwell AL, Thomas PD, Wareham K, Emery SJ. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. Lancet 1993;342:206-10.
14. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet 2000;356:1013-9.
15. Dukkers van Emden DM, Smeenk RCJ, Verblact HWJ, Westerveld MC, Wiersma Tj. NHG-standaard Het spiraaltje. Huisarts Wet 2000;43:314-20.
16. Rivlin ME, Morrison JC, Grossman JH. 3rd Comparison of pregnancy outcome between treated and untreated women with chlamydial cervicitis. J Miss State Med Assoc 1997;38:404-7.
17. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. Obstet Gynecol 1988;71:89-95.
18. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. JAMA 1986;256:1899-903.
19. Postma MJ, Bakker A, Welte R, Bergen JE van, Hoek JA van den, Jong-van den Berg LT de, et al. Screening for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy; cost-effectiveness favorable at a minimum prevalence rate of 3% or more. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(49):2350-4.
20. Duynhoven YT van, Laar MJ van de, Fennema JS, Doornum GJ van, Hoek JA van den. Development and evaluation of screening strategies for *Chlamydia trachomatis* infections in an STD clinic. Genitourin Med 1995;71:375-81.
21. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 1996;334:1362-6.
22. Welte R, Kretzschmar M, Leidl R, Hoek JA van den, Jager JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of Screening Programs for *Chlamydia trachomatis*; a population-based dynamic approach. STD 2000;27:518-29.
23. Valkengoed IG van, Postma MJ, Morr  SA, Brule AJ van den, Meijer CJ, Deville W, et al. Cost-effectiveness analysis of a population-based screening programme for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in women by means of home-obtained urine specimens. Accepted for STI 2001.

24. Valkengoed IG van, Boeke AJP, Morr  SA, Brule AJ van den, Meijer CJ, Deville W, et al. Disappointing performance of literature-derived selective screening criteria for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection in an inner-city population. *Sex Transm Dis* 2000;27:504-7.
25. Grun L, Tassano-Smith J, Carder C, Johnson AM, Robinson A, Murray E, et al. Comparison of two methods of screening for genital chlamydial infection in women attending in general practice: cross sectional survey. *BMJ* 1997;315:226-30.
26. Postma MJ, Welte R, Hoek JA van den, Jager JC, Doornum GJ van, Coutinho RA. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. III. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen uitgebreid met de rol van herinfectie en partnermeedeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2383-5.

1.4 Welk materiaal moet worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek op *Chlamydia trachomatis*? Welk laboratoriumonderzoek moet worden gebruikt?

Diagnostiek voor *Chlamydia trachomatis*-infecties vindt in verschillende settings plaats:

- diagnostiek voor opsporen van acute of actieve infecties in een screeningssetting;
- diagnostiek voor acute of actieve infecties in een diagnostische setting (bij klachten of in het kader van andere SOA); en
- diagnostiek in het kader van infertiliteitsonderzoek (acute of actieve infectie, maar ook voor in verleden doorgemaakte infectie).

De directe testen (o.a. op endocervixuitstrijk, urethra-uitstrijk en urine) bestaan uit celkweek, directe immunofluorescentie (DFA), EIA-test, DNA-hybridisatie en nucleinezuuramplificatietesten. Indirecte testen (aantonen van antistoffen in serum) bestaan uit genus (*Chlamydia*)- en species (*trachomatis*)-specifieke testen (IF en EIA). De American Society of Microbiology (ASM) heeft onlangs richtlijnen uitgegeven welke diagnostiek toe te passen bij welk klinisch beeld.¹

Afkortingen

- DFA: Direct Fluorescent Antibody test;** een test met gelabelde monoklonale antistoffen om direct in een preparaat chlamydia aan te tonen. Beoordeling vergt veel ervaring.
- EIA: Enzyme ImmunoAssay;** een test gebaseerd op het objectief meten van een kleurreactie om antistoffen tegen chlamydia aan te tonen. Specificiteit is sterk afhankelijk van fabrikaat.
- IF: ImmunoFluorescence of Indirect Fluorescence test;** een test om antistoffen tegen losse *Chlamydia*-bacteriën aan te tonen door fluorescentie in de microscoop te bekijken. Beoordeling vergt veel ervaring. De test geeft geen informatie over serologische kruisreacties.

MIF: MicroImmunoFluorescentie test; hetzelfde als IF, maar dan tegen alle *Chlamydia*-soorten apart in  n reactie. Beoordeling vergt veel ervaring. De test geeft informatie over serologische kruisreacties.

WIF: Whole Inclusion Fluorescence test; een test om antistoffen tegen intracellulaire insluitsels van *Chlamydia* aan te tonen door fluorescentie in de microscoop te bekijken. De test is niet soort-specifiek, maar wel gevoelig en gemakkelijk af te lezen.

Gouden standaard (meest betrouwbaar) voor diagnostiek in het kader van screening en individuele-patiëntendiagnostiek met een (verdenking op) SOA zijn tegenwoordig de amplificatietesten (PCR, LCR) met een hoge sensitiviteit en specificiteit.²⁻⁴ Dit geldt met name als gebruik wordt gemaakt van ‘first void urine’ (FVU), voor zowel mannen (A, B) als vrouwen (B). Deze technieken op urine maken screeningprogramma’s waarbij urine zelf wordt opgestuurd mogelijk⁵ (B). Indien bij individuele patiënten lichamelijk onderzoek wordt verricht en materiaal voor diagnostiek wordt afgenomen, kan een urethra-uitstrijk en/of een cervixuitstrijk worden gebruikt voor het uitvoeren van de PCR/LCR. Bij vrouwen wordt met een cervixuitstrijk plus een urethra-uitstrijk een hogere gevoeligheid bereikt dan met urine (C). Bij mannen is de gevoeligheid van de testen op urethra-uitstrijk en FVU (eerste-straals-urine) vergelijkbaar.⁶ De hybridisatietest⁷ (A2) of EIA-test⁸ (A2) is weliswaar goedkoper, maar minder gevoelig dan de amplificatietesten, waardoor deze technieken niet meer gebruikt dienen te worden. Indien RNA wordt gedetecteerd (NASBA), zal eerder klaring worden geconstateerd na antibiotische therapie (A2).⁹

Voor diagnostiek in het kader van infertiliteitscreening zal vooral antistofbepaling een belangrijke rol spelen, daar hierbij vaak geen sprake meer is van uitscheiding van *C. trachomatis*, waardoor de directe testen (op uitstrijk of urine) negatief zijn.¹⁰ Antistofbepalingen bij vrouwen met acute salpingitis of tubaire infertiliteit, bepaald met genusspecifieke testen (MIF op elementairlichaampjes of WIF op ‘whole inclusions’ anti-*Chlamydia*-antistoffen) kunnen behulpzaam zijn bij diagnostiek en follow-up (A2).¹¹ Uit een meta-analyse blijkt bij de diagnostiek van tubapathologie chlamydia-antistofbepaling vergelijkbaar te zijn met hysterosalpingogram (HSG) (A1).¹² Echter, bij de genusspecifieke testen moet rekening gehouden worden met kruisreactiviteit met andere chlamydia-soorten. Antistoffen tegen het chlamydia-heat-shock-eiwit blijken significant gecorreleerd te zijn met risicofactoren voor PID, bevestigde PID en tuba-afsluiting, maar niet met acute *C. trachomatis*-infectie zonder PID (A2).¹³ Daarnaast zijn inmiddels speciesspecifieke *C. trachomatis*-ELISA-testen op de markt, gebaseerd op *trachomatis*-peptiden, die in eerste experimenten aanwijzingen geven voor goede specificiteit (B/C).¹⁴ Voor deze serologische testen geldt dat ze ook in de algemene bevolking getest moeten worden om een uitspraak over sensitiviteit en specificiteit te kunnen doen. Tevens zijn er aanwijzingen dat bij een lagere prevalentie van *C. trachomatis*-infecties in de bevolking de sensitiviteit en specificiteit van antistofbepalingen in het kader van infertiliteitscreening afnemen.¹⁵

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 1 | De gouden standaard voor de diagnostiek van <i>C. trachomatis</i> in het kader van screening zijn de nucleïnezuuramplificatietesten (PCR, LCR e.a.) op eerste-straals-urine bij man en vrouw. |
| | A2 Young 1998 ² ; Lauderdale 1999 ³ ; Puolakkainen 1998 ⁴ ; Johnson 2000 ¹⁶ ; Van der Pol 2000 ¹⁷ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | De gouden standaard voor de diagnostiek van <i>C. trachomatis</i> bij individuele patiënten met klachten of een gerichte vraag zijn de nucleïnezuuramplificatietesten (PCR, LCR e.a.) op een uitstrijk van de cervix plus de urethra van de vrouw en op een uitstrijk van de urethra of eerste-straals-urine van de man. |
| | A2 Young 1998 ² ; Morré 1999 ⁵ ; Airell 2000 ¹⁸ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Bij diagnostiek van opstijgende infecties en/of complicaties kunnen serologische testen gebruikt worden om een infectie met <i>C. trachomatis</i> vast te stellen, eventueel gecombineerd met nucleïnezuuramplificatietesten. |
| | Darougar 1981 ¹⁹ ; Lopez-Zeno 1985 ²⁰ ; Chernesky 1998 ²¹ ; Henry-Suchet 1983 ²² ; Mardh 1982 ²³ ; Henry-Suchet 2000 ²⁴ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 3 | Bij infertiliteitsonderzoek worden serologische testen gebruikt om een infectie met <i>C. trachomatis</i> in het verleden vast te stellen. De huidige standaard, de MIF, is technisch lastig en zal in de nabije toekomst vervangen worden door EIA's gebaseerd op <i>C. trachomatis</i> -specifieke peptides. |
| | Paukku 1998 ²⁵ ; Ficicioglu 1995 ¹⁵ ; Thejls 1994 ¹⁰ ; Henry 1994 ¹¹ ; Mol 1997 ¹² ; Eckert 1997 ¹³ ; Verkooyen 1999 ¹⁴ |

Overige overwegingen

Bij een aantal volwassenen kan een conjunctivitis een uiting van een urogenitale *C. trachomatis*-infectie zijn. Amplificatietesten of eventuele snelle diagnostiek middels DFA zijn dan mogelijk. Deze testen zijn ook de eerste keus voor de diagnostiek van conjunctivitis bij pasgeborenen. Serologische bepalingen zijn de eerste keus bij een pneumonie bij pasgeborenen. Van de commercieel verkrijgbare technieken zijn LCR en PCR het meest onderzocht; met andere technieken zijn minder vergelijkende studies gedaan. De MIF kan erg gevoelig zijn voor kruisreacties met andere *Chlamydia*-species. De nieuwere serologische bepalingen op basis van synthetische peptiden zijn echter niet gegarandeerd vrij van deze kruisreacties. De interpretatie van de uitslagen dient voorzichtig te geschieden.²⁶

Aanbeveling 5

Afhankelijk van de setting waarin diagnostiek op *C. trachomatis* wordt verricht en de beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten, wordt in het kader van screening geadviseerd nucleïnezuuramplificatietechnieken op urine te kiezen en in het kader van diagnostiek een cervix- en urethra-uitstrijk bij vrouwen en een urethra-uitstrijk of First Void Urine (FVU) bij mannen. Voor infertiliteitsonderzoek van vrouwen wordt serologisch onderzoek aanbevolen.

Literatuur

1. ASM, Cumitech 19A, Laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections, 1999.
2. Young H, Moyes A, Horn K, Scott GR, Patrizio C, Sutherland S. PCR testing of genital and urine specimens compared with culture for the diagnosis of chlamydial infection in men and women. Int J STD AIDS 1998; 9(11):661-5.
3. Lauderdale TL, Landers L, Thornecroft I, Chapin K. Comparison of the PACE 2 assay, two amplification assays, and Clearview EIA for detection of *Chlamydia trachomatis* in female endocervical and urine specimens. J Clin Microbiol 1999;37(7):2223-9.
4. Puolakkainen M, Hiltunen BE, Reunala T, Suhonen S, Lahteenmaki P, Lehtinen M, et al. Comparison of performances of two commercially available tests, a PCR assay and a ligase chain reaction test, in detection of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. J Clin Microbiol 1998;36(6):1489-93.
5. Morré SA, Valkengoed IG van, Jong A de, Boeke AJ, Eijk JT van, Meijer CJ, et al. Mailed, home-obtained urine specimens: a reliable screening approach for detecting asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections. J Clin Microbiol 1999;37(4):976-80.
6. Doornum GJJ van, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten S. Comparison between the LCx probe system and the COBAS Amplicor system for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in patients attending the STD clinic in Amsterdam, the Netherlands. J Clin Microbiol 2001;39(3):829-35.
7. Doing KM, Curtis K, Long JW, Volock ML. Prospective comparison of the Gen-probe PACE 2 assay and the Abbott ligase chain reaction for the direct detection of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence population. J Med Microbiol 1999;48(5):507-10.
8. Tanaka M, Nakayama H, Yoshida H, Takahashi K, Nagafuji T, Hagiwara T, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal specimens from female commercial sex workers using a new improved enzyme immunoassay. Sex Transm Infect 1998;74(6): 435-8.

9. Morré SA, Sillekens PT, Jacobs MV, Blok S de, Ossewaarde JM, Aarle P van, et al. Monitoring of *Chlamydia trachomatis* infections after antibiotic treatment using RNA detection by nucleic acid sequence based amplification. *Mol Pathol* 1998;51(3):149-54.
10. Thejls H, Gnarp J, Gnarp H, Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Ostergaard L, et al. Expanded gold standard in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology. *Genitourin Med* 1994;70(5):300-3.
11. Henry SJ, Askienazy EM, Thibon M, Revol C, Akue BA. Post-therapeutic evolution of serum chlamydial antibody titers in women with acute salpingitis and tubal infertility. *Fertil Steril* 1994;62(2):296-304.
12. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, Veen F van der, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67(6):1031-7.
13. Eckert LO, Hawes SE, Wolner HP, Money DM, Peeling RW, Brunham RC, et al. Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;175(6):1453-8.
14. Verkooyen R, Harkema J, Peeters M, Rijsoort J, Meijden W van der, Goessens W, et al. Evaluation of peptide-based EIA assays for the diagnosis of tubal factor infertility caused by *Chlamydia trachomatis*. Abstract 1564 ICAAC 1999.
15. Ficioglu C, Api M. Chlamydial serology and histerosalpingography in predicting tubal disease in infertility patients. *Acta Europaea Fertilitatis* 1995;26(3):109-12
16. Johnson RE, Green TA, Schachter J, Jones RB, Hook EW 3rd, Black CM, et al. Evaluation of nucleic acid amplification tests as reference tests for *Chlamydia trachomatis* infections in asymptomatic men. *J Clin Microbiol* 2000;38(12):4382-6.
17. Pol B van der, Quinn TC, Gaydos CA, Crotchfelt K, Schachter J, Moncada J, et al. Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1105-12.
18. Airell A, Ottosson L, Bygdeman SM, Carlberg H, Lidbrink P, Ruden AK, et al. *Chlamydia trachomatis* PCR (Cobas Amplicor) in women: endocervical specimen transported in a specimen of urine versus endocervical and urethral specimens in 2-SP medium versus urine specimen only. *Int J STD AIDS* 2000;11(10):651-8.
19. Darougar S, Forsey T, Wood JJ, Bolton JP, Allan A. Chlamydia and the Curtis-Fitz-Hugh syndrome. *Br J Vener Dis* 1981;57(6):391-4.
20. Lopez-Zeno JA, Keith LG, Berger GS. The Fitz-Hugh-Curtis syndrome revisited. Changing perspectives after half a century. *J Reprod Med* 1985;30(8):567-82.
21. Chernesky M, Luinstra K, Sellors J, Schachter J, Moncada J, Caul O, et al. Can serology diagnose upper genital tract *Chlamydia trachomatis* infections? Studies on women with pelvic pain, with or without chlamydial plasmid DNA in endometrial biopsy tissue. *Sex Transm Dis* 1998;25(1):14-9.
22. Henry-Suchet J, Paris FX, Catalan A, Loffredo V, Diquelou JY, Ardoin P. Role of *Chlamydia trachomatis* in the etiology of acute salpingitis. Value of the determination of IgG in 2 blood samples collected at 6 week intervals. *Presse Medicale* 1983;12(45):2869-72.
23. Mardh PA, Svensson L. Chlamydial salpingitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1982;32:64-72.
24. Henry-Suchet J. PID: clinical and laparoscopic aspects. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:301-8.
25. Paukku M, Narvanen A, Puolakkainen M, Dreesbach K, Tiitinen A, Hao W, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies by 2 novel tests: rELISA and peptide EIA. *Int J STD AIDS* 1998;9:604-7.
26. Gijsen AP, Land JA, Goossens VJ, Leffers P, Bruggeman CA, Evers JL. Chlamydia pneumoniae and screening for tubal factor subfertility. *Hum Rep* 2001;16(3):487-91.

1.5 Hoe moet een *C. trachomatis*-infectie behandeld worden? Is een controletest na behandeling geïndiceerd?

Idealiter dient therapie effectief te zijn (> 95% microbiologische genezing), voor de patiënt makkelijk uit te voeren zijn en een gunstig bijwerkingenprofiel te hebben. Als therapie voor een ongecompliceerde anogenitale *C. trachomatis*-infectie bij man en vrouw wordt in de Nederlandse Richtlijnen SOA Diagnostiek & Therapie 1997 aanbevolen azitromycine 1 gram per os of doxycycline 2 dd 100 mg per os gedurende zeven dagen.¹ Hetzelfde therapieadvies wordt gegeven in de Amerikaanse CDC STD Treatment Guidelines 1998² en de UK National Guidelines on STI 1999.^{3,4} De National Clinical Guideline voor genitale *Chlamydia*-infecties in Schotland geeft als eerste keus azitromycine.⁵ Als alternatieve mogelijkheden voor orale therapie worden genoemd: ofloxacin, erytromycine, tetracycline, deteclo, lymecycline en minocycline.¹⁻⁵ Recentelijk zijn in de literatuur nog genoemd orale behandeling met grepafloxacin en trovafloxacin.^{6,7} In Oost-Europa worden ook nog andere macroliden gebruikt (claritromycine, josamycine, roxitromycine, spiramycine).⁸ Azitromycine is het enige middel dat als éénheidsbehandeling (één dosis) gegeven kan worden. Resistentievorming is niet geheel uitgesloten⁹, maar wordt thans niet als zijnde van praktisch belang beschouwd. Er is ten aanzien van het hier besproken onderwerp geen Cochrane-analyse beschikbaar.

De wetenschappelijke onderbouwing van bovenstaande adviezen berust op het feit dat de bovenbeschreven behandelingen met doxycycline en azitromycine het best onderzocht zijn en even effectief zijn gebleken (> 95% microbiologische genezing), hoewel 2 dd 100 mg doxycycline mogelijk een relatieve overdosering is.^{3,4,10-12} Over de effectiviteit op langere termijn is niets met zekerheid te zeggen.¹³ Er zijn dan immers talloze factoren die het resultaat moeilijk te interpreteren maken, o.a. de discussie over het wel of niet voorkomen van een persisterende latente infectie, al of niet met persisterende ziekteactiviteit, na behandeling.¹³ Vrijwel steeds heeft men bij onderzoek naar de effectiviteit van een antibioticum dat antibioticum vergeleken met een ander middel, veelal doxycycline.

Dat men in Schotland kiest voor azitromycine als middel van eerste keus, hangt samen met het probleem van therapietrouw: wordt een meerdaagse kuur volgens voorschrift ingenomen? Aangevoerd is dat de therapietrouw met één-dosis behandeling beter is dan met meerdaagse behandeling¹⁴⁻¹⁷, maar ook dat het aantal mislukte behandelingen bij verminderde therapietrouw beperkt is^{12,18}, wat door andere onderzoeken tegengesproken wordt.¹⁹ Men neemt aan dat de therapietrouw met een meerdaagse kuur verbeterd kan worden met goede voorlichting, zowel schriftelijk als mondeling, aan de patiënt.^{3,4} Het is in feite onbekend wat de minimaal benodigde dosering en duur van behandeling met doxycycline is.¹²

Azitromycine heeft een hoge effectiviteit, omdat het een hoge en relatief langdurige intracellulaire antibiotische spiegel geeft, langduriger dan de tetracyclines. Hoewel de kosteneffectiviteitsanalyse per land zal verschillen, met name door het verschil in kosten van azitromycine, lijkt ook in een land als de Verenigde Staten, waar de prijs van 1 gram azitromycine veel hoger

ligt dan die van een doxycyclinekuur, de kosteneffectiviteitsanalyse gunstig uit te vallen voor azitromycine, bij vrouwen althans.^{20,21} In Engeland viel de kosteneffectiviteitsanalyse voor azitromycine ook bij mannen gunstig uit.²² In Nederland, waar de universitaire SOA-poliklinieken en de SOA-polikliniek van de GG&GD in Amsterdam azitromycine als middel van eerste keus adviseren, is azitromycine relatief goedkoop.

Bij zwangere vrouwen is het advies voor de behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie afwijkend. Adviseerde men vroeger veelal erytromycine¹, thans worden veelal twee opties aangeraden: erytromycine of amoxicilline.^{2,3,5} Een Cochrane-analyse toonde dat erytromycine en amoxicilline even effectief zijn, maar dat amoxicilline minder bijwerkingen veroorzaakt.²³ Onbekend is of amoxicilline even effectief is als erytromycine bij de preventie van transmissie van een *Chlamydia*-infectie naar de neonaat.²³ Wat betreft de effectiviteit op korte termijn bij de vrouw wordt erytromycine bij vrouwen als minder effectief beschouwd dan doxycycline en azitromycine.^{2,4} Men dient daarom een controletest na therapie te verrichten, net als na behandeling met amoxicilline. Echter, zelfs bij vrouwen met een negatieve controletest schijnt ooit transmissie van chlamydia naar de neonaat voorgekomen te zijn.⁵ In de Engelse en Amerikaanse richtlijnen wordt vermeld dat het niet zeker is of het veilig is azitromycine aan zwangeren te geven, met name omdat het gepubliceerde totale aantal zwangeren dat werd behandeld met azithromycine relatief beperkt is (n=188). Niettemin bleek azitromycine bij zwangeren in vijf studies even effectief of effectiever dan erytromycine, terwijl er in alle studies significant minder bijwerkingen waren.^{2,3,23,24} Een kosteneffectiviteitsstudie in de Verenigde Staten gaf aan dat initiële behandeling met amoxicilline 3 x 500 mg gedurende zeven dagen, zo nodig bij non-responders gevolgd door 1 g azitromycine, het meest kosteneffectief bleek.²⁵

Andere punten die in de literatuur aan de orde worden gesteld in het kader van de behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie zijn:

- bij een vrouw dient PID uitgesloten te zijn (anamnese, indien aanwijzingen voor een opstijgende infectie: gynaecologisch onderzoek);
- een gelijktijdige infectie met *N. gonorrhoeae* dient uitgesloten en zo nodig behandeld te worden;
- tijdens een meerdaagse behandeling dient seksueel contact vermeden te worden;
- bij een meerdaagse behandeling dient men goede informatie aangaande het gebruik van het antibioticum te geven, o.a., indien relevant, aangaande de invloed op de resorptie vanuit de darm door bepaalde voedingsmiddelen en beïnvloeding van de betrouwbaarheid van orale anticonceptie.

Een controletest ('test of cure') na behandeling met azitromycine of doxycycline wordt over het algemeen niet geïndiceerd geacht, tenzij: a) de infectie asymptomatisch was (met name indien de patiënt behoefte heeft aan zekerheid)^{1,5}; b) de klachten persisteren¹⁻³; c) herinfectie mogelijk is¹⁻³; d) de vrouw zwanger is en behandeling met erytromycine of amoxicilline heeft plaatsgevonden.^{1-3,5} In de Nederlandse en Schotse SOA-richtlijnen worden emotionele

geruststelling (zekerheid) in het algemeen en 'non-therapietrouw' bij een meerdaagse kuur als indicaties van een controletest genoemd.^{1,5} Er zijn thans geen wetenschappelijke argumenten bekend die voor of tegen een controletest na non-therapietrouw met de meerdaagse doxycyclinekuur pleiten. De Nederlandse, Engelse en Schotse SOA-richtlijnen pleiten overigens alle voor een controlevisite om: a) zo nodig de patiënt opnieuw te kunnen informeren en gerust te kunnen stellen; b) het partnerbeleid te controleren (epidemiologische aspecten); c) opnieuw preventie aan de orde te stellen.

Het tijdstip van de controletest dient bij het gebruik van een amplificatietest minimaal drie weken na het einde van de behandeling te zijn. Een test op het RNA van *C. trachomatis* wordt echter eerder negatief (na > 2 weken alle testen negatief) dan een test op DNA.²⁶

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau I | Bij de behandeling van ongecompliceerde genitale <i>C. trachomatis</i> -infectie zijn azitromycine (éénhopsbehandeling per os) en doxycycline per os gedurende zeven dagen even effectief (> 95% microbiologische genezing). |
| | A2 Ridgway 1996 ¹¹ ; Fitzgerald 1998 ⁴ ; Morton 1999 ¹³ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau I | Bij zwangeren is doxycycline absoluut en azitromycine relatief gecontraïndiceerd. Amoxicilline en erytromycine zijn niet gecontraïndiceerd maar wel minder effectief. |
| | A1 Brocklehurst 2000 ²³ D Morton 1999 ¹³ |

Overige overwegingen

Gezien de goede microbiologische genezing (> 95%) door behandeling met azitromycine en doxycycline is het niet noodzakelijk een controletest uit te voeren. Alleen als de effectiviteit van de behandeling lager is, bijvoorbeeld bij zwangeren, als de klachten persisteren of herinfectie mogelijk is, is een controletest na minimaal drie weken geïndiceerd. Bij een asymptomatische infectie kan er een emotioneel argument zijn voor een controletest.

Aanbeveling 6

Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie:

- 1^e keus: azitromycine 1 dd 1.000 mg per os eenmalig;
- alternatief: doxycycline 2 dd 100 mg per os gedurende zeven dagen.

Aanbeveling 7

Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie bij een zwangere:

- 1^e keus: amoxicilline 3 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen;
- alternatief: erytromycine 4 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen.

Aanbeveling 8

Een controletest (na drie weken) is niet geïndiceerd, tenzij het een zwangere betreft, de klachten persisteren of herinfectie mogelijk is.

Literatuur

1. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, et al (red.). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Ned Ver Dermatol & Venereol, Ned Ver Obst Gynaecol, Ned Ver Med Microbiol, 1997.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998; 47 (No. RR-1).
3. Horner PJ, Caul EO. National guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection. In: Radcliffe K, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, FitzGerald M, Wilson (eds). UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Transm Inf 1999;75(Suppl 1):S4-S8.
4. Fitzgerald MR, Welch J, Robinson AJ, Ahmed-Jushuf IH. Clinical guidelines and standards for the management of uncomplicated genital chlamydial infection. Int J STD AIDS 1998;9:253-62.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of genital *Chlamydia trachomatis* infection. A national clinical guideline. SIGN Publication number 42. March 2000.
6. McCormack WM, Dalu ZA, Martin DH, Hook EW, Laisi R, Kell P, et al. Double-blind comparison of trovafloxacin and doxycycline in the treatment of uncomplicated Chlamydial urethritis and cervicitis. Sex Transm Dis 1999;26:531-6.
7. McCormack WM, Martin DH, Hook EW, Jones RB. Daily oral grepafloxacin vs twice daily oral doxycycline in the treatment of *Chlamydia trachomatis* endocervical infection. Infect Dis Obstet Gynecol 1998;6:109-15.
8. Domeika M, Hallen A (eds). *Chlamydia trachomatis* infections in Eastern Europe. Uppsala, Sweden, Uppsala University, Institute of Medical Sciences, Unit of Clinical Bacteriology, 2000.
9. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. J Infect Dis 2000;181:1421-7.
10. Fons G, Voorst Vader PC van, Henquet CJM, Stolz E, Ossewaarde JM, Bleeker OP. Azithromycine: éénmalige orale behandeling van *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis. SOA-bulletin 1994;15(4):4-7.
11. Ridgway GL. Azithromycin in the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS 1996;7(Suppl 1):5-8.
12. Schachter J. What is the minimally effective treatment for *Chlamydia trachomatis* infection? The compliance paradox. Sex Transm Dis 1999;26:279-80.
13. Morton RS, Kinghorn GR. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis. Int J STD AIDS 1999;10:765-75.
14. Katz BP, Zwickl BW, Caine VA, Jones RB. Compliance with antibiotic therapy for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea*. Sex Transm Dis 1992;19:351-4.
15. Brookoff D. Compliance with doxycycline therapy for outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. South Med J 1994;87:1088-91.

16. Augenbraun M, Bachmann L, Wallace T, Dubouchet L, McCormack W, Hook E. Compliance with doxycycline therapy in sexually transmitted diseases clinics. Sex Transm Dis 1998; 25: 1-4.
17. Hillis SD, Coles FB, Litchfield B, Black CM, Mojica B, Schmitt K, et al. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women. Sex Transm Dis 1998;25:5-11.
18. Bachmann LH, Stephens J, Richey CM, Hook EW. Measured versus self-reported compliance with doxycycline therapy for chlamydia-associated syndromes: high therapeutic success rates despite poor compliance. Sex Transm Dis 1999;26:272-8.
19. Whittington WLH, Kent C, Kissinger P, et al. Determinants of persistent and recurrent *Chlamydia trachomatis* infection in young women. Sex Transm Dis 2001;28(2):117-23.
20. Magid D, Douglas JM, Schwartz JS. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital *Chlamydia trachomatis* infections: an incremental cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1996; 124: 389-99.
21. Hunter Handsfield H. Treating chlamydial infection: compliance versus cost. Sex Transm Dis 1998;25:12-3.
22. Carlin EM, Barton SE. Azithromycin as the first-line treatment of non-gonococcal urethritis: a study of follow-up rates, contact attendance and patients treatment preference. Int J STD AIDS 1996;7:185-9.
23. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
24. Wehbeh HA, Ruggeirio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women. J Reprod Med 1998; 43: 509-14.
25. Hueston WJ, Lenhart JG. A decision analysis to guide antibiotic selection for *Chlamydia* infection during pregnancy. Arch Fam Med 1997; 6: 551-5.
26. Morré SA, Sillekens PTG, Jacobs MV, Blok S de, Ossewaarde JM, Aarle P van, et al. Monitoring of *Chlamydia trachomatis* infections after antibiotic treatment using RNA detection by nucleic acid sequence based amplification. Mol Pathol 1998;51(3):149-54.

1.6 Welke periode van partnerwaarschuwing moet worden aangehouden bij een aangetoonde *C. trachomatis*-infectie?

In het verleden werd de duur van de incubatieperiode aangehouden. Voor partnerwaarschuwing kwamen partners van de afgelopen vier tot zes weken in aanmerking.¹ Inmiddels is bekend dat niet alleen bij vrouwen, maar ook bij mannen in meer dan de helft van de gevallen asymptomatische infecties voorkomen.²⁻⁴ Dit betekent een belangrijke infectiedruk vanuit dit reservoir. In epidemiologische zin is voor verdere verspreiding in de populatie dan ook niet zozeer de incubatieperiode van de symptomatische patiënt van belang, als wel de duur van de infectieuze periode van de asymptomatische of subklinische cliënt. Deze periode is niet goed bekend. De spontane klaring van asymptomatisch *C. trachomatis*-infecties ligt in de orde van 1 jaar (mediaan)⁵, maar langer durende 'persisterende' infecties (> 1 jaar) zijn eveneens beschreven.⁶ De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een asymptomatische patiënt is dan ook langer dan de incubatieperiode van vier tot zes weken en bedraagt al gauw 1/2 - 1 jaar. De CDC-richtlijnen pleiten voor 60 dagen.⁷ De recente richtlijnen uit Groot-Brittannië (Radcliffe 1999) geven een periode van zes maanden aan voor vrouwen en asymptomatische mannen met een *C. trachomatis*-infectie.⁸

CONCLUSIE

Niveau 3/4 Spontane klaring van asymptomatische *C. trachomatis*-infecties ligt in de orde van 1 jaar (mediaan).

C/D Morré 1998⁵

Overige overwegingen

Wegens praktische overwegingen is de werkgroep van mening dat een terugrekenperiode van een half jaar moet worden aangehouden.

Aanbeveling 9

De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een *C. trachomatis*-infectie dient te worden uitgebreid tot zes maanden.

Literatuur

1. Wigersma L, Fokke HE, Malenstein MM van, et al. NHG-standaard Urethritis bij mannen. NHG standaarden voor de huisarts II. Thomas S, Geijer R, vd Laan J ea. Bunge; Utrecht 1996: 291.
2. Martin DH, Bowie WR. Urethritis in males. In Holmes, Sparling, Mardh, et al. Sexually transmitted diseases. IIIrd edition. New York 1999: p. 833-7.
3. Paxton LA, et al. Community based study of treatment seeking among subjects with symptoms of STD in rural Uganda. BMJ 1998;317(7173):1630-1.
4. Grosskurth H, et al. Asymptomatic gonorrhoea and chlamydial infection in rural Tanzanian men. BMJ 1996;312:277.
5. Morr  SA, Brule AJC van den, Rozendaal L, et al. A one year follow-up study of women with an asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection, detected by PCR in urine specimens. In: *Chlamydia trachomatis* infections in the human urogenital tract; Morr , Academisch proefschrift. Febodruk Enschede, 1999.
6. McCormack WM, Alpert S, McComb DE, et al. 15-month follow-up study of women infected with *Chlamydia trachomatis*. New Eng J Med 1979;300:123-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47 (No RR-1).
8. Radcliffe 1999. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Trans Inf 1999;75(Suppl).

Hoofdstuk 2

Gonorrhoe

2.1 Op welke indicatie moet laboratoriumonderzoek naar een infectie met *N. gonorrhoeae* worden verricht?

Bij mannen zijn infecties met *N. gonorrhoeae* veelal symptomatisch (90%), zodat symptomen passend bij een urethritis of epididymitis een betrouwbare indicatie zijn om laboratoriumonderzoek te verrichten teneinde de diagnose te stellen.¹ Ook een rectale infectie kan klachten geven. Er zijn aanwijzingen dat asymptomatische infecties ook bij mannen frequent kunnen voorkomen, mogelijk door verspreiding van gonokokkenstammen die geen of weinig symptomen geven.² Naar schatting kan tot 50% van de infecties bij vrouwen symptomatisch verlopen.³ Symptomen van urethritis of cervicitis veroorzaakt door een primaire infectie of verschijnselen die passen bij een complicatie, zoals pelvic inflammatory disease (PID), vormen een indicatie voor het verrichten van verdere diagnostiek naar een infectie met *N. gonorrhoeae*. Daarnaast moeten factoren als het behoren tot een risicogroep meetellen in de afweging nader laboratoriumonderzoek te verrichten.

Ook voor partnerbehandeling is een objectieve diagnose gonorrhoe van belang. Andere indicaties voor het doen van onderzoek naar *N. gonorrhoeae* zijn: het behoren tot een risicogroep voor het oplopen van een SOA, purulente proctitis, oraal seksueel contact en vervolgens purulente pharyngitis en conjunctivitis bij neonaten.^{4,5}

CONCLUSIE

Niveau 1 De indicaties voor verrichten van laboratoriumonderzoek naar een infectie met *N. gonorrhoeae* zijn zowel klinische symptomen als het behoren tot een groep met risicogedrag.

A2 Buimer 1996⁶; Farrel 1999⁷; Stary 1997⁸; Van Doornum 2001⁹; Whittington 2000²

D Adler 1996¹⁰; Arya 1998¹¹; CDC 1998⁴; Radcliffe 1999¹; SOA Diagnostiek en Therapie 1997⁵

Overige overwegingen

Omdat bij gonorrhoe dikwijls (20% bij mannen en 40% bij vrouwen) concurrente infecties met *C. trachomatis* voorkomen, zal ook laboratoriumonderzoek daarnaar moeten worden

gedaan.⁴ Het wel of niet verrichten van laboratoriumdiagnostiek zal afhangen van lokale omstandigheden, die de mogelijkheid ertoe beïnvloeden.^{10,11} Indien gekozen wordt voor een syndroombehandeling zonder goed laboratoriumonderzoek, waarbij wel rekening gehouden wordt met meerdere mogelijke verwekkers van de klachten en verschijnselen, zal een surveillancesysteem voor de resistentieontwikkeling bij gonokokken opgezet moeten worden. Het kweken van *N. gonorrhoeae* zal dan in dit programma moeten worden opgenomen. Indien echter voldoende faciliteiten voor laboratoriumonderzoek in een regio aanwezig zijn, is het niet goed verdedigbaar dat bij een patiënt bij wie men voldoende indicatie ziet voor het voorschrijven van een therapie tegen een infectie met gonokokken, geen laboratoriumonderzoek wordt uitgevoerd voor het stellen van een juiste diagnose.

Aanbeveling 10

Indicaties voor laboratoriumonderzoek naar *N. gonorrhoeae* zijn:

- klinische diagnose urethritis;
- purulente cervicitis;
- PID;
- purulente faryngitis na oraal seksueel contact;
- purulente proctitis;
- epididymitis;
- neonatale conjunctivitis;
- behoren tot een groep met risicogedrag;
- contact met een patiënt met bewezen gonorroe.

Literatuur

1. Radcliffe K, Ahmed-Yushuf I, Cowan F, Fitzgerald M, Wilson J. UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Trans Inf* 1999;7:Supplement 1. (D)
2. Whittington LH, Holmes KK. Unique gonococcal phenotype associated with asymptomatic infection in men and with erroneous diagnosis of nongonococcal urethritis. *J Inf Dis* 2000;281:1044-8. (A2)
3. Radcliffe KW. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Trans Inf* 1999;75:(Suppl). (D)
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47 (RR-1). (D)
5. SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen 1997. Redactie: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, et al. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten. (D)
6. Buimer M, Doornum GJJ van, Ching S, Peerbooms PGH, Plier PK, Ram D, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase Chain Reaction based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J Clin Microbiol* 1996;34:2395-400. (A2)
7. Farrell DJ. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using *cppB* nested PCR and 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol* 1999;37:386-90. (A2)

8. Stary A, Ching SF, Teodorowicz L, Lee H. Comparison of ligase chain reaction and culture for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in genital and extragenital specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:239-42. (A2)
9. Doornum GJJ van, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten SM. Comparison between the LCx probe system and the COBAS Amplicor system for the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in patients attending a Clinic for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases in Amsterdam, the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001;39:829-35. (A2)
10. Adler MW. Sexually transmitted disease control in developing countries. *Genitourin Med* 1996;72:83-5. (D)
11. Arya OP, Hart CA. Sexually Transmitted Infections and AIDS in the Tropics. CABI Publishing, New York, 1998. (D)

2.2 Welk materiaal moet worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek op *N. gonorrhoeae*? Welk laboratoriumonderzoek moet worden gebruikt?

Bij de diagnostiek van gonorroe is de bacteriële kweek nog altijd de gouden standaard.^{1,2} Een voordeel van deze goedkope techniek is dat daarmee ook een resistentiespectrum kan worden bepaald. Tegelijkertijd worden de amplificatietechnieken steeds vaker op de microbiologische laboratoria gebruikt. Eén van de voordelen daarvan is dat het resultaat van het onderzoek minder afhankelijk is van de transportomstandigheden. Echter, de specificiteit van gebruikte amplificatietechnieken is mogelijk niet voldoende, zodat bij dergelijke testen in geval van een positieve testuitslag een confirmatietest uitgevoerd moet worden.^{3,4} Voor het stellen van de diagnose gonorroe bij mannen zal in de eerste plaats onderzoek van een urethra-uitstrijk c.q. écoulement uitgevoerd moeten worden.

Een goed vervaardigd en beoordeeld Gram-preparaat van dit materiaal heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit.⁵ Daarnaast moet ook materiaal uit de urethra worden afgenomen voor een kweek of een andere gevoelige detectiemethode.

Bij vrouwen neemt men een cervixuitstrijk en een urethra-uitstrijk af en, op indicatie (anaal, respectievelijk oraal seksueel contact), ook een anale uitstrijk of een keeluitstrijk.⁶ De beoordeling van een Gram-preparaat van het bij vrouwen afgenomen materiaal is minder betrouwbaar dan bij mannen. Het afgenomen cervix- en urethramateriaal moet worden gekweekt of met een andere gevoelige en specifieke methode worden onderzocht.

Bij de diagnostiek van een infectie met *C. trachomatis* is er discussie of onderzoek van urine of vulva-uitstrijken met een amplificatietechniek onderzoek van urethra- en/of cervixmonsters kan vervangen.⁷⁻¹⁰ De gegevens uit de literatuur hieromtrent voor de diagnostiek van *N. gonorrhoeae* zijn niet eensluidend. Voor het aantonen van gonokokken in urine lijken niet alle amplificatietechnieken voldoende gevoelig of specifiek te zijn. Ook voor het vaststellen van de aanwezigheid van *C. trachomatis* in urine wordt voor sommige testen een lagere sensitiviteit gevonden. Afhankelijk van de gebruikte laboratoriumtechniek is urine bij vrouwen waarschijnlijk geen goed alternatief voor onderzoek naar gonokokken vanwege een lagere sensitiviteit en/of specificiteit.^{3,4}

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Bij de diagnostiek van een infectie met <i>N. gonorrhoeae</i> lijkt onderzoek van urine met een amplificatietechniek bij vrouwen geen goed alternatief voor de urethra- en cervixuitstrijk vanwege een lagere sensitiviteit en/of specificiteit. |
| | A2 Farrel 1999 ³ ; van Doornum 2001 ⁴ |

Op grond van het feit dat bij 10 tot 50% van de personen met een gonorroe een co-infectie met *C. trachomatis* kan worden gevonden, lijkt gecombineerd onderzoek op beide micro-organismen gerechtvaardigd.^{1,11,12} Omgekeerd zal het minder vaak voorkomen dat een persoon met een *C. trachomatis* ook een gonorroe heeft. Bij het afnemen van materiaal voor onderzoek naar zowel gonokokken als *C. trachomatis* is het aan te bevelen om materiaal te verzamelen dat geschikt is voor onderzoek naar beide micro-organismen met dezelfde techniek.

Bij mannen zijn er twee mogelijkheden: 1) twee urethra-uitstrijken: een urethra-uitstrijk voor de betrouwbare en goedkope kweek op gonokokken, aangevuld met een tweede uitstrijk voor onderzoek op *C. trachomatis* met behulp van een amplificatietechniek; of 2) één urethra-uitstrijk, die met een amplificatiemethode op zowel gonokokken als *C. trachomatis* wordt onderzocht. Eventueel kan ook urine met een amplificatietechniek onderzocht worden op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae*. Een voor beide micro-organismen voldoende betrouwbare amplificatietechniek moet dan worden gebruikt.

Bij vrouwen lijkt gecombineerd onderzoek naar *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* met behulp van een amplificatietechniek (op een cervix- en een urethra-uitstrijk) voorlopig nog niet aangegeven, aangezien de waarde van de beschikbare amplificatietechnieken voor het aantonen van gonokokken in een cervixuitstrijk nog niet is bewezen (er kunnen met name specificiteitsproblemen bestaan). Bij vrouwen kunnen twee urethra- en twee cervixuitstrijken worden afgenomen. De eerste urethra- en cervixuitstrijk kunnen in één transportmedium gecombineerd worden voor kweek op gonokokken. De tweede urethra- en cervixuitstrijk kunnen voor gecombineerd onderzoek op *C. trachomatis* met een nucleïnezuuramplificatietechniek worden gebruikt. In gevallen waarin lichamelijk onderzoek is gecontraïndiceerd (bijvoorbeeld als inwendig onderzoek problemen oplevert), kan urine bij vrouwen als onderzoeksmateriaal worden gebruikt voor de diagnostiek van gonorroe of *C. trachomatis*, al is het nog geen bewezen alternatief. Voor materialen als een rectum- of farynxuitstrijk is een amplificatiemethode mogelijk gevoeliger dan de kweek voor het aantonen van een infectie met *N. gonorrhoeae*.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 4 | Gecombineerd onderzoek op <i>C. trachomatis</i> en gonokokken lijkt gerechtvaardigd. |
| | D CDC 1998 ¹¹ ; Radcliffe 1999 ¹ ; SOA Diagnostiek en Therapie 1997 ¹² |

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 1 | De waarde van nucleïnezuuramplificatietechnieken voor het aantonen van gonokokken in een cervixuitstrijk en urine is nog onvoldoende duidelijk. |
| | A2 Barlow 1978 ⁶ ; Buimer 1996 ⁷ ; Farrel 1999 ³ ; Mahony 1998 ⁸ ; Sary 1998 ⁹ ; Van Doornum 2001 ⁴ ; Vincelette 1999 ¹⁰ |
| | C Sherrard 1996 ⁵ |
| | D Wentworth 1991 ¹² |

Aanbeveling 11

Voor laboratoriumdiagnostiek op *N. gonorrhoeae* wordt – voor individuele diagnostiek – bij vrouwen een cervixuitstrijk en een urethra-uitstrijk aanbevolen en bij mannen een urethra-uitstrijk. Voor het aantonen van *N. gonorrhoeae* is de kweek, zowel bij mannen als bij vrouwen, de meest aangewezen techniek. Bij gecombineerd onderzoek op *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis* dient bij vrouwen een extra cervix- en, zo mogelijk, urethra-uitstrijk en bij mannen een extra urethra-uitstrijk afgenomen te worden voor onderzoek naar *C. trachomatis* door middel van een nucleïnezuuramplificatietechniek.

Literatuur

1. Radcliffe KW. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Trans Inf 1999;75(Suppl). (D)
2. Wentworth BB, Judson FN, Gilchrist MJR. Laboratory Methods for the diagnosis of sexually transmitted diseases. American Public Health Association 1991, Washington, DC. (D)
3. Farrel DJ. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J Clin Microbiol 1999; 37(2): 386-90. (A2)
4. Doornum GJJ van, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten SM. Comparison between the LCx probe system and the COBAS Amplicor system for the detection of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in patients attending a Clinic for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases in Amsterdam, the Netherlands. J Clin Microbiol 2001;39:829-35. (A2)
5. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourinary Medicine 1996;72:422-6. (C)
6. Barlow D, Phillips I. Gonorrhoea in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. Lancet 1978;1(8067):761-4. (A2)
7. Buimer M, Doornum GJJ van, Ching S, Peerbooms PGH, Plier PK, Ram D, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase Chain Reaction based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J Clin Microbiol 1996;34:2395-400. (A2)
8. Mahony J, Chong S, Jang D, Luinstra K, Faught M, Dalby D, et al. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory substances. J Clin Microbiol 1998;36:3122-6. (A2)

9. Stary A, Shan-Fun Ching [voorletter], Teodorowicz L, Lee H. Comparison of ligase chain reaction and culture for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in genital and extragenital specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:239-42. (A2)
10. Vincelette J, Schirm J, Bogard M, Bourgault A-M, Luijt DS, Bianchi A, et al. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS Amplicor PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 1999;37:74-80. (A2)
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47 (RR-1). (D)
12. Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, et al (eds). SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen 1997. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten. (D)

2.3 Moet bij verdenking op gonorroe een syndroombehandeling worden gestart die tegen gonokokken en *C. trachomatis* is gericht, of moet pas worden behandeld bij een bewezen infectie?

In de praktijk is het gebruikelijk dat bij een patiënt met klachten die verdacht zijn voor een infectie eerst materiaal voor laboratoriumonderzoek wordt afgenomen. Vervolgens wordt op grond van het klinische beeld en de vermoedelijke diagnose een therapie ingesteld, die zo nodig later aan de hand van de uitslagen van het laboratoriumonderzoek wordt bijgesteld. In geval van een verdenking op gonorroe zal de behandeling van urethrale afscheiding zijn gericht op het bestrijden van zowel de gonokok als *C. trachomatis*, daar bij patiënten met gonorroe in 10 tot 50% van de gevallen een co-infectie met *C. trachomatis* bestaat.^{1,2} Deze benadering is zeker aan te bevelen bij patiënten die naar alle waarschijnlijkheid niet terug zullen komen voor een volgend bezoek om de uitslag van laboratoriumonderzoek te horen. Overigens is het bij deze categorie patiënten wel aan te bevelen materiaal voor laboratoriumonderzoek af te nemen, zodat men in voorkomende gevallen toch de gegeven behandeling kan evalueren.

Indien de klachten geen aanleiding geven tot een onmiddellijke behandeling en de patiënt naar alle waarschijnlijkheid op de afgesproken tijd terug zal komen, kan men eventueel wachten met het starten van de behandeling tot de uitslag van het laboratoriumonderzoek – binnen een aanvaardbare tijd – bekend is.

Een bewezen gonorroe dient onafhankelijk van de locatie van infectie behandeld te worden met daarvoor in aanmerking komende antibiotica. De keuze is afhankelijk van de te verwachten a-priori-kans op resistentie van de circulerende gonokokken. Vanaf de jaren zeventig zijn in Nederland in toenemende mate penicillinasevormende gonokokken (PVG) bekend.³⁻⁶ Rond 1985 bleek ongeveer 50% van deze PVG's resistent te zijn tegen tetracyclinederivaten, in 1998 was dit percentage 18%.⁷ Ofschoon fluorochinolonen pas betrekkelijk kort gebruikt worden tegen gonorroe, worden ook in Nederland gonokokkenstammen aangetroffen met een verminderde of intermediaire gevoeligheid voor fluorochinolonen (ciprofloxacine: 0,06 mg/l < MIC ('Minimal Inhibition Concentration') < 0,125 mg/l en 0,125 mg/l > MIC < 1,00 mg/l). Infecties met intermediair gevoelige stammen reageren in het algemeen wel klinisch

op een behandeling met 500 mg ciprofloxacine, in tegenstelling tot de resistente stammen, die een MIC > 2 mg/l hebben. Verminderd-gevoelige stammen werden in Nederland in 1997 bij 1 tot 2% van de isolaten gevonden. De resistentie tegen fluorochinolonen bij *N. gonorrhoeae*-stammen die in Nederland zijn geïsoleerd, is een gevolg van een in de tijd toegenomen aantal puntmutaties.⁷ Omdat tegen ceftriaxon in Nederland geen resistentie is waargenomen, blijft dit middel (250 mg i.m. eenmalig) voor de behandeling van een in Nederland verkregen gonorroe een zeer betrouwbare therapie waarvan het genezingspercentage hoog is.⁸

Indien voor een orale behandeling van gonorroe wordt gekozen, dan kan éénmalig ciprofloxacine 500 mg per os worden gegeven of ofloxacin 400 mg per os, beide quinolonen. Bij gebleken resistentie tegen ciprofloxacine met een MIC > 2 mg/l kan men cefixim (een cefalosporine) geven, eenmalig 2 x 200 mg per os, zoals geadviseerd in de SOA Richtlijnen 1997. Voor de behandeling van een infectie met *C. trachomatis* wordt een eenmalige behandeling met azitromycine 1 g per os of doxycycline 2 dd 100 mg per os gedurende zeven dagen aanbevolen.

Voor behandeling van beide infecties tegelijkertijd wordt aanbevolen ceftriaxon 125 mg i.m. of eenmalig ciprofloxacine 500 mg per os gecombineerd met eenmalig azitromycine 1 g per os, of gedurende zeven dagen 2 dd 100 mg doxycycline per os. De dosering van azitromycine voor de behandeling van gonorroe is eenmalig 2 g per os. Deze dosering geeft echter veel maagbezwaren en is daarom in de praktijk niet goed toepasbaar.

Voor het snel stellen van de diagnose gonorroe bij mannen geeft een Gram-preparaat van het écoulement een vrij betrouwbare indruk van de aanwezigheid van gonokokken, doch dit is geen zeker bewijs.⁹ Voor het stellen van de diagnose gonorroe bij vrouwen is het Gram-preparaat onbetrouwbaar.¹⁰

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 1 | Voor het snel stellen van de diagnose gonorroe bij mannen is een gram-preparaat van het écoulement vrij betrouwbare. Voor het stellen van de diagnose gonorroe bij vrouwen is het Gram-preparaat onbetrouwbaar. |
| | A2 Barlow 1978 ¹⁰ ; Van der Heijden 2000 ⁶ |
| | C Eurosurveillance 2000 ³ ; Goetsch 1999 ⁸ ; Sherrard 1996 ⁹ ; SOA in Nederland 1997 ⁴ ; Termorshuizen 1997 ⁵ |
| | D CDC 1998 ¹ ; Radcliffe 1999 ² |

Overige overwegingen

Mannelijke patiënten met verschijnselen van gonorroe die met behulp van een Gram-preparaat aannemelijk is gemaakt, zal men bij voorkeur direct behandelen. Bij vrouwelijke patiënten

moet bij duidelijke verschijnselen van gonorroe direct gestart worden met de behandeling. Er kan minder worden afgegaan op het resultaat van het Gram-preparaat, aangezien de uitslag van het Gram-preparaat minder betrouwbaar is. Men zal daarom ook andere factoren mee moeten nemen in de overweging om direct te behandelen.

In de SOA Richtlijnen van 1997 werd nog een interval van zes uur geadviseerd tussen het geven van de 'single dose'-behandeling voor gonorroe en de behandeling voor een eventuele *Chlamydia*-infectie omdat het gelijktijdig toedienen van een bactericide en een bacteriostatisch middel op theoretische gronden vermeden diende te worden. Tegenwoordig is men echter van oordeel dat de thans gangbare combinaties gelijktijdig kunnen worden gegeven.

Aanbeveling 12

Bij redelijke verdenking op gonorroe is het aan te bevelen, na afnemen van materiaal voor diagnostiek, een syndroombehandeling te starten: ceftriaxon of ciprofloxacine, gecombineerd met doxycycline of azitromycine. De combinatie kan gelijktijdig toegediend/ingenomen worden.

Literatuur

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47 (RR-1). (D)
- Radcliffe KW. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Trans Inf 1999;75(Suppl). (D)
- Tendances récentes des gonococcies- l'émergence d'un nouveau problème de santé publique. Eurosurveillance 2000;5(1):2-5 (C)
- Laar MJW van de, Ossewaarde JM (eds) Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland; update 1996. RIVM Rapport, 1997. (C)
- Termorshuizen F, Duynhoven YTHP, Reintjes R, Houweling H, Laar MJW van de. Voorkomen van SOA in Nederland. In: Laar MJW van de, Ossewaarde JM (eds). Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland; update 1996. RIVM Rapport, 1997. (C)
- Heijden JHA van der, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A. Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-1996. Sex Transm Inf 2000;76:110-6. (A2)
- Neeling AJ de, Santen Verheuvell M van, Spaargaren J, Willems RJL. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and emerging ciprofloxacin resistance in The Netherlands, 1991-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3184-5. (C)
- Goetsch WG, Neeling AJ de, Klingeren B van, Laar MJW van de. Surveillance van antibioticumresistentie bij *Neisseria gonorrhoeae* in Nederland. Infectieziekten Bulletin 1999;10:115-8. (C)
- Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996;72:422-6. (C)
- Barlow D, Phillips I. Gonorrhoea in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. Lancet 1978;1(8067):761-4. (A2)

2.4 Dient na behandeling voor gonorroe een controleonderzoek plaats te vinden?

In de CDC-richtlijnen wordt een 'test of cure' na behandeling niet geadviseerd. Dit is in tegenstelling tot de in 1999 gepubliceerde richtlijnen uit Engeland, waar dit wel wordt aanbevolen.^{1,2} Overigens wordt er op gewezen dat een infectie geconstateerd na een behandeling eerder duidt op een reïnfectie dan op een therapiefalen. Als een therapie is gevolgd die op grond van epidemiologische gegevens een hoge mate van genezing hoort te hebben, is controle na behandeling voor gonorroe niet nodig, tenzij uit het resistentiepatroon blijkt dat de stam ongevoelig is voor de genoten therapie.

Daarom is het aan te bevelen dat de patiënt na de behandeling contact opneemt met de behandelende arts om enerzijds de uitslag van het laboratoriumonderzoek te horen en anderzijds te laten weten wat het resultaat van de kuur is. Controlelaboratoriumonderzoek is slechts noodzakelijk indien de patiënt klachten en/of symptomen blijft houden die wijzen op een therapie die niet succesvol is.

CONCLUSIE

Niveau 4

In de buitenlandse richtlijnen bestaat geen uniforme mening over het nut van controleonderzoek na behandeling van bewezen gonorroe.

D CDC 1998¹; Radcliffe 1999²

Overige overwegingen

Gezien de geringe noodzaak van controleonderzoek bij bewezen gonorroe lijkt het verstandig een aanbeveling te doen die toch de 'therapy failures' vangt en tegelijkertijd rekening houdt met de dagelijkse praktijk.

Aanbeveling 13

Het wordt niet aanbevolen na behandeling van bewezen gonorroe routinematig laboratoriumcontrole uit te voeren. Wel verdient het aanbeveling controleonderzoek te verrichten bij blijvende klachten en symptomen die wijzen op onvoldoende resultaat van de therapie en bij een *in vitro* gebleken resistentie voor de gebruikte antibiotica. De patiënt moet hierover instructie ontvangen.

Literatuur:

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47 (RR-1). (D)

2. Radcliffe KW. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Trans Inf* 1999;75(Suppl). (D)

2.5 Is het noodzakelijk dat een surveillancesysteem wordt opgezet om de epidemiologie en resistentieontwikkeling van gonokokken nauwkeurig te volgen?

De vigerende Infectieziektenwet is van kracht per 1 april 1999.¹ Deze wet is niet bedoeld voor surveillance van infectieziekten; er bestaat geen aangifteplicht of meldplicht meer voor gonorrhoe. Wel blijft de vrijwillige melding met toestemming van de patiënt aan de Afdeling Infectieziekten van de lokale GGD of de drempelvrije Poliklinieken voor Geslachtsziekten. Dit zijn de instellingen die het verdere contactonderzoek verzorgen als de patiënt daartoe toestemming geeft. Melding vanuit de drempelvrije Poliklinieken voor Geslachtsziektenbestrijding en door SOA-verpleegkundigen elders uit het land vindt plaats aan de Stichting SOA Bestrijding. De gegevens worden geanalyseerd door de Afdeling Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE) van het RIVM. Verder is een periodieke rapportage van geanonimiseerde uitslagen vanuit de medisch-microbiologische laboratoria in Nederland aan het CIE in ontwikkeling.^{2,3} In veel gevallen van gonorrhoe zal geen materiaal voor laboratoriumonderzoek van gonokokken worden afgenomen. Een zekere diagnose wordt dan niet gesteld en bijgevolg kan geen melding geschieden. Juiste cijfers omtrent incidentie en prevalentie kunnen dan niet worden verzameld. Verder worden in toenemende mate nucleïnezuuramplificatiemethoden gebruikt. Als de afgenomen materialen onderzocht worden met amplificatiemethoden, is het niet mogelijk een gevoeligheidsbepaling uit te voeren. Inzicht in veranderingen van resistentiepatronen is dan eveneens onmogelijk.

Op grond van bovenstaande overwegingen, en in het licht van de dikwijls toegepaste therapie op grond van een vermoedelijke diagnose, is het aan te bevelen dat in ieder geval een surveillancesysteem voor de resistentieontwikkeling intact blijft of zo nodig nieuw opgezet wordt.

CONCLUSIE

Niveau 3

Er is geen bewijs dat door het afschaffen van de aangifteplicht voor gonorrhoe de surveillance tekort schiet. Er zijn echter wel ontwikkelingen die blijvende waakzaamheid nodig maken. De bestaande vrijwillige aanmelding lijkt hierin te kunnen voorzien.

C Goetsch 1999²; Termorshuizen 1997³

D IGZ Bulletin 1999¹

Aanbeveling 14

Gezien de veranderingen in de meldplicht ingevolge de nieuwe Infectieziektenwet en de blijvende mogelijkheid van resistentieontwikkeling moet een nationaal surveillancesysteem voor epidemiologische gegevens en een op laboratoriumuitslagen gebaseerd systeem voor de surveillance van resistentieontwikkeling van gonokokken gehandhaafd blijven.

Literatuur:

1. IGZ Bulletin Infectieziektenwet. Den Haag, Inspectie voor de Gezondheidszorg 1999. (D)
2. Goetsch WG, Neeling AJ de, Klingeren B van, Laar MJW van de. Surveillance van antibioticumresistentie bij *Neisseria gonorrhoeae* in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 1999;10:115-8. (C)
3. Termorshuizen F, Duynhoven YTHP, Reintjes R, Houweling H, Laar MJW van de. Voorkomen van SOA in Nederland. In: Laar MJW van de, Ossewaarde JM (eds). *Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland*; update 1996. RIVM Rapport, 1997. (C)

2.6 Welke periode van partnerwaarschuwing moet worden aangehouden bij een aangetoonde *N. gonorrhoeae*-infectie?

De incubatieperiode van een urogenitale gonorrhoe-infectie varieert van één dag tot twee weken en soms langer. Mannen ontwikkelen gemiddeld iets eerder symptomen dan vrouwen.¹ In de NHG-standaard 'Urethritis bij mannen' staat dat partners van de afgelopen vier tot zes weken in aanmerking komen voor partnerwaarschuwing.² Inmiddels is bekend dat niet alleen bij vrouwen, maar ook bij mannen asymptomatische infecties frequent voorkomen.^{3,5} In Europa lijkt dit bij mannen met gonorrhoe-urethritis niet zo vaak op te treden (10%), daarentegen komen asymptomatische infecties van cervix (> 50%), rectum (> 85%) en pharynx (> 95%) frequent voor.⁶ De duur van de infectie kan dan onbekend zijn. In epidemiologische zin is voor verdere verspreiding in de populatie niet alleen de incubatieperiode van de symptomatische patiënt van belang, maar zeker ook de duur van de infectieuze periode van de asymptomatische of subklinische cliënt. Zonder behandeling verdween gonorrhoe in het pre-antibiotatijdperk in een periode van weken tot maanden: binnen zes maanden was 95% klachtenvrij.¹ Voor faryngeale gonorrhoe treedt spontaan binnen drie maanden vrijwel 100% genezing op.⁷ Indien een gonorrhoe-infectie wordt vastgesteld zonder (evidente) klachten, bijvoorbeeld tijdens SOA-screening, dient de terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing dan ook zes maanden te bedragen. De CDC-richtlijnen pleiten voor 60 dagen.⁸ De recente richtlijnen uit Groot-Brittannië houden een periode van twee weken aan voor mannen met symptomatische gonorrhoe-urethritis en drie maanden voor infecties op andere plaatsen of asymptomatische infecties.⁹

CONCLUSIE

Niveau 4 Indien niet duidelijk is wanneer de patiënt de (asymptomatische) gonorroe-infectie heeft opgelopen, dienen alle seksuele partners van de afgelopen zes maanden te worden gewaarschuwd.

Aanbeveling 15

De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een (asymptomatische) patiënt met *N. gonorrhoeae* dient te worden uitgebreid tot een periode van zes maanden.

Literatuur

1. Hook EW, Hansfield H. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes, Sparling, Mardh, et al. Sexually transmitted diseases. IIIrd edition. New York; 1999: 451-63.
2. Wigersma L, Fokke HE, van Malenstein MM, et al. NHG-standaard Urethritis bij mannen. In: Thomas S, Geijer R, vd Laan J et al. NHG standaarden voor de huisarts II. Bunge; Utrecht 1996:291.
3. Martin DH, Bowie WR. Urethritis in males. In Holmes, Sparling, Mardh, et al. Sexually transmitted diseases. IIIrd edition. New York; 1999: 833-47.
4. Paxton LA, Kiwanuka N, Nalugoda F, Gray R, Wawer MJ. Community based study of treatment seeking among subjects with symptoms of STD in rural Uganda. BMJ 1998;317:1630-1.
5. Grosskurth H, Mayaud P, Mosha F, Todd J, Senkoro K, Newell J, Gabone R, et al. Asymptomatic gonorrhea and chlamydial infection in rural Tanzanian men. BMJ 1996;312:277-80.
6. IUSTI European Guideline for the management of Gonorrhoea. www.iusti.org.
7. Hutt DM, Judson FN. Epidemiology and treatment of oropharyngeal gonorrhea. Ann Int Med 1986;104:655-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47(RR-1). (D)
9. Radcliffe KW. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Trans Inf 1999;75(Suppl). (D)

Hoofdstuk 3

Humaan papillomavirusinfectie

Anogenitale HPV-infecties behoren tot de meest voorkomende SOA. Exacte getallen ontbreken. Volgens schattingen zou 10 tot 46% van de seksueel actieven geïnfecteerd zijn met één of meer HPV-typen.¹ In een studie onder militairen in Finland worden prevalenties gevonden van 5,6% voor klassieke anogenitale wratten, 1,9% voor papuleuze anogenitale wratten en 35% voor azijnzuurwitte vlakke anogenitale wratten.² In een in de Verenigde Staten bij volwassen vrouwen uitgevoerde studie wordt een prevalentie van anogenitale wratten van 15,6% gevonden.³ Van alle geconstateerde SOA in SOA-(poli-)klinieken gaat het in 22% van de gevallen om condylomata acuminata.⁴ Het aantal nieuwe gevallen van anogenitale wratten in Nederland wordt geschat op 25.000 per jaar.

De diagnostiek van anogenitale HPV-infecties is niet eenduidig. Er bestaat geen algemeen geaccepteerde wijze van diagnostiek. In de literatuur bestaat verwarring over termen als klinische, latente en subklinische genitale HPV-infectie.

Bij *klinische* HPV-infectie is volgens de werkgroep sprake van condylomata acuminata; bij een *subklinische* HPV-infectie zijn afwijkingen alléén met de loop of na azijnzuurapplicatie zichtbaar en bij een *latente* HPV-infectie is HPV alleen met behulp van DNA-hybridisatie of PCR-amplificatiemethoden aantoonbaar. Van de personen die geïnfecteerd zijn met HPV, heeft ongeveer 1% klinisch zichtbare afwijkingen in de vorm van condylomata acuminata. Uit serologisch onderzoek en DNA-hybridisatieonderzoek blijkt dat na expositie aan het virus, subklinische en latente infecties vaak optreden.

Van het humaan papillomavirus (HPV) bestaan inmiddels meer dan 100 verschillende subtypen, waarvan 25 anogenitaal voorkomen. HPV-infecties kunnen goedaardige nieuwvormingen zoals anogenitale wratten (condylomata acuminata), en kwaadaardige nieuwvormingen zoals baarmoederhalskanker veroorzaken. Wat de gevolgen zijn van een HPV-infectie hangt af van het type HPV waarmee de betreffende patiënt besmet is. Het HPV heeft verschillende voorkeurslokalisaties en verder bestaan er zogenaamde oncogene of hoog-risico (HR) HPV-typen (onder andere HPV-16, -18, -31 en -33) en niet-oncogene of laag-risico (LR) HPV-typen (met name HPV-6 en -11). In 10 tot 30% van de gevallen komt spontane regressie voor.

Infecties met HPV komen op alle leeftijden voor. Besmetting treedt op via contact van mens tot mens (seksueel contact en verticale transmissie) en door blootstelling aan het virus in de omgeving.⁵ Met name bij volwassenen zullen anogenitale HPV-infecties in het merendeel van de gevallen opgelopen zijn via seksueel contact. Risicofactoren voor genitale HPV-infecties zijn:

- het aantal 'life-time' sekspartners;
- het aantal sekspartners gedurende de afgelopen twee jaar; en
- cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN).^{3,6} Vanuit de CIN zou 'shedding' van HPV kunnen plaatsvinden.

Literatuur

1. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by PCR-based method. *JAMA* 1991;265(4):472-7.
2. Hippeläinen M, Syrjänen S, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, Syrjänen K. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 1993;20(6):321-8.
3. Jamison JH, Kaplan DW, Hamman R, Eager R, Beach R, Douglas JM Jr. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex Transm Dis* 1995;22 (4):236-43.
4. Simms J, Hughes G, Swan AV, et al. New cases seen at genitourinary medicine clinics: England 1996. *Communicable Disease Report* 1998;(suppl 1) S2-S11.
5. Drake LA, Ceilly RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. *JAAD* 1995;32:98-103.
6. Syrjänen K. Long-term consequences of genital HPV infections in women. Editorial. *Ann Med* 1992; 24: 233-5.

3.1 Zijn er bij personen met condylomata acuminata indicaties voor de azijnzuurtest, colposcopie en histologisch onderzoek? Moet bij patiënten met typische condylomata acuminata ook naar premaligne afwijkingen in het anogenitale gebied worden gezocht?

Van de LR HPV-typen worden HPV-6 en -11 het meest aangetroffen. Deze veroorzaken anogenitale wratten. Het cervixcarcinoom, dat in Nederland bijna uitsluitend voorkomt bij vrouwen ouder dan 30 jaar, is geassocieerd met HR HPV-typen, doorgaans HPV-16 en -18.⁴ Condylomata acuminata worden voornamelijk bij jongere vrouwen gezien.⁷

De diagnose HPV-infectie wordt meestal klinisch gesteld. Over het algemeen is aanvullend onderzoek bij patiënten jonger dan 35 jaar niet nodig, zeker niet als sprake is van meerdere anogenitale wratten met het typische 'hanenkam-aspect' (condylomata acuminata), met name als deze recent ontstaan zijn. Indien er echter twijfel is over de diagnose, kan aanvullend onderzoek overwogen worden.

Door middel van de azijnzuurtest kunnen subklinische HPV-infecties worden opgespoord. De azijnzuurtest houdt in dat weefsel dat met HPV geïnfecteerd is grijswit aankleurt na applicatie van 5% azijnzuur. Omdat een atypische balanoposthitis of vulvitis, die met irritatie, jeuk, brandend gevoel en/of dyspareunie gepaard kan gaan, kan berusten op een subklinische

HPV-infectie, kan in dit soort gevallen een dergelijke test overwogen worden. De azijnzuurtest laat echter fout-positieve uitslagen zien bij tal van lokale inflammatoire processen (o.a. lichen sclerosus en lichen planus) en heeft dus een lage specificiteit. Om deze reden wordt de azijnzuurtest alleen aanbevolen voor gebruik in een gespecialiseerde setting, waar het gecombineerd zal worden met histologisch onderzoek. Vanwege het voorgaande kan in grote lijnen gesteld worden dat algemeen (screenend) onderzoek naar subklinische HPV-laesies met azijnzuur geen zin heeft.¹

Histopathologisch onderzoek kan overwogen worden bij:

- lang bestaande wratten die niet reageren op therapie;
- twijfel aan de diagnose en wanneer er differentiaal-diagnostisch gedacht wordt aan bijvoorbeeld intra-epitheliale neoplasie (VIN/CIN/PIN/AIN), 'giant' condyloma (Buschke-Loewenstein tumor) of plaveiselcelcarcinoom;
- patiënten met AIDS of andere oorzaken van immuunsuppressie.²

Volgens sommigen is routine-histologisch onderzoek aangewezen alvorens tot behandeling van cervicale condylomen kan worden overgegaan. Als materiaal (van de cervix) voor histopathologisch onderzoek moet worden afgenomen, dient dit onder colposcopisch zicht plaats te vinden. Colposcopie kan verder dienen om vlakke wratten ter plaatse van vagina of cervix aan te tonen.

Er is geen relatie tussen het vóórkomen van condylomata acuminata en cervixcarcinoom. Dit ondersteunt het concept dat de pathogenese van deze ziektebeelden gescheiden is en dat LR HPV-typen geassocieerd zijn met condylomata acuminata, terwijl HR HPV-typen geassocieerd zijn met cervixcarcinoom. Cervixcarcinoom, waarvan circa 730 nieuwe gevallen per jaar worden gevonden, is op te vatten als een zeldzaam optredende complicatie van infectie met HR HPV-typen.⁴ Het is niet juist het cervixcarcinoom te zien als een SOA en het te relateren aan risicovol seksueel gedrag, omdat het veeleer gaat om een situatie waarin het individu de HR HPV-infectie niet kan elimineren.⁴ De meeste HR HPV-infecties bij jonge vrouwen zijn passagère. Het wordt afgeraden een cervixuitstrijk te verrichten als onderdeel van het routinematige SOA-onderzoek, ook niet bij vrouwen met condylomata acuminata.⁷ Preventie van cervixcarcinoom vindt in Nederland plaats door bevolkingsonderzoek bij alle vrouwen tussen 30 en 60 jaar, met een cervixuitstrijk (PAP-smear) voor cytologisch onderzoek.

CONCLUSIE

Niveau 3

Er is geen relatie tussen de aanwezigheid van anogenitale wratten en cervixcarcinoom. Vrouwen met recidiverende anogenitale wratten hebben geen verhoogde kans op afwijkende cervixcytologie. Colposcopie kan dienen om vlakke wratten ter plaatse van vagina of cervix aan te tonen en om meer gericht materiaal af te nemen voor histopathologisch onderzoek. De azijnzuurtest is te onbetrouwbaar om te gebruiken bij algemeen screenend onderzoek naar subklinische genitale HPV-infecties.

B/C CEG HPV 1999¹; Helmerhorst 1996³; Helmerhorst 1998⁴; Helmerhorst 2000⁵; Zielinski 1998⁶
 C CEG HPV 1999¹
 D Drake 1995²

Aanbeveling 16

Bij patiënten met typische condylomata acuminata is onderzoek naar premaligne afwijkingen zoals VIN, CIN, PIN en AIN (bijvoorbeeld met de azijnzuurtest) niet aangewezen. Een cervixuitstrijk wordt bij patiënten met condylomata acuminata dan ook niet geadviseerd.

Literatuur

1. CEG HPV 1999: Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the study of Venereal Diseases). UK National guideline for the management of anogenital warts. Sex Transm Inf 1999;75(suppl 1): S71-S75.
2. Drake LA, Ceilley RJ, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for warts: human papillomavirus. J Am Acad Dermatol 1995;32(1):98-103.
3. Helmerhorst ThJM, Remmink AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Walboomers JMM, Meijer CJLM. HPV en beleid bij premaligniteit van de cervix. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1996;109:252-3.
4. Helmerhorst ThJM, Wijnen JA. Richtlijnen bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1998;111:264-5.
5. Helmerhorst ThJM. Humaan papillomavirus en het ontstaan van baarmoederhalskanker: concept van carcinogenese. [Eng]. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1891-2.
6. Zielinski GD, Knuistingh Neven A, Linden JC van der, Rozendaal L. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1908-13.
7. Meijer CJLM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Verheijen R, Helmerhorst ThJM, Walboomers JMM. Humaan papillomavirus en screening op baarmoederhalskanker: stand van zaken en mogelijkheden. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1675-9.

3.2 Betekent het constateren van condylomata acuminata bij kinderen dat er sprake is van seksueel misbruik?

Als kinderen anogenitale wratten hebben, dient rekening gehouden te worden met een mogelijke seksuele overdracht van HPV, maar anogenitale wratten zijn hiervoor geen bewijs. Transmissie van HPV bij kinderen met anogenitale wratten kan het gevolg zijn van verticale transmissie via de moederlijke tractus genitalis, auto-inoculatie via 'vingerwratten', en niet-seksuele transmissie door familieleden of verzorgenden.¹ Verticale HPV-transmissie via een geïnfecteerde moeder is ook door anderen beschreven.² Andere manieren van niet-seksuele overdracht zijn: hand-genitaal contact door een geïnfecteerde persoon tijdens de 'normale' verzorging van het kind, niet-seksueel intiem contact, matige hygiëne, en overdracht via besmette voorwerpen, zoals een handdoek of washandje. De transmissiekans bij deze vormen van niet-seksuele overdracht is echter klein.

Ofschoon het HPV-type wel enige indicatie kan geven over de wijze van acquisitie, kan de interpretatie alleen plaatsvinden op grond van de beschikbare klinische en sociale informatie. Het type HPV sec geeft géén bewijs van de aan- of afwezigheid van seksuele overdracht.³ Ook HPV-typen die bij voorkeur voorkomen op de huid kunnen anogenitale wratten veroorzaken.

Met name voor kinderen jonger dan drie jaar geldt dat bij anogenitale wratten niet altijd sprake hoeft te zijn van seksueel misbruik.⁴

Alhoewel het merendeel van de condylomata acuminata bij kinderen jonger dan 3 jaar het gevolg is van verticale besmetting tijdens de geboorte, is in een aantal van deze gevallen toch sprake van seksueel misbruik. Bij kinderen ouder dan 3 jaar, wordt gesteld dat bij 1 op de 2 à 3 kinderen sprake is van seksuele transmissie.⁵ Door anderen worden percentages van 43% genoemd.⁶ Ook wordt gesteld dat men bij kinderen ouder dan 2 à 3 jaar enerzijds bedacht moet zijn op seksueel misbruik, maar anderzijds rekening moet houden met een mogelijke besmetting door onschuldig niet-seksueel lichamelijk contact tussen volwassenen en kinderen.^{7,8}

In geval van anogenitale wratten bij kinderen is zorgvuldig kinderdermatologisch (en kindergeneeskundig) onderzoek aangewezen. Daarnaast dienen ook de ouders onderzocht te worden. Zie schema 3.2.1.

Bij het kind is het van belang de uitgebreidheid van de anogenitale wratten vast te stellen, de rest van de huid te inspecteren (met name letten op wratten elders op het lichaam), te letten op andere tekenen die een aanwijzing zouden kunnen zijn voor seksueel misbruik: blauwe plekken (aan de mediale zijden van de bovenbenen), (opnieuw) bedplassen, huidafwijkingen die exogeen geïnduceerd lijken of onbegrepen huidafwijkingen in het anogenitaal gebied. Indien verdenking op seksueel misbruik blijft bestaan, doet men er goed aan een vertrouwensarts inzake kindermishandeling in te schakelen. In overleg met de vertrouwensarts kan een vervolgt raject worden uitgestippeld over het verdere beleid ten aanzien van ondermeer onderzoek bij het kind en de ouders. Bij het kind kan naast aanvullend lichamelijk onderzoek, psychosociaal onderzoek plaatsvinden en zo nodig onderzoek op andere SOA.

Door middel van een cytobrush-uitstrijk kan materiaal worden afgenomen voor HPV-typering middels een PCR-bepaling en zo nodig kan materiaal afgenomen worden voor histopathologisch onderzoek. Of het verrichten van HPV-typering zinvol is, is onduidelijk. Een HPV-typering bij anogenitale wratten met behulp van de 'polymeraseketenreactie' (polymerase chain reaction, PCR) kan verricht worden op verse biopten, routine-formalinebiopten óf op materiaal verkregen door middel van een uitstrijk met de cytobrush. Deze laatstgenoemde, niet-invasieve techniek verdient (indien voorhanden) de voorkeur.

Indien HPV type 6, 11, 16, 18 of (zeer zeldzaam) 31 wordt aangetroffen, is er sprake van een seksueel overdraagbare vorm van HPV.^{7,9,10} Dit is echter geen bewijs voor seksueel misbruik. Bij prepuberale kinderen met anogenitale wratten wordt naast deze HPV-typen ook regelmatig HPV type 2 aangetroffen. Dit type wordt onder andere in handwratten (verruca vulgaris) aangetroffen.⁷

Een ander probleem bij de diagnostiek en de beoordeling of er sprake is van seksueel misbruik, is de lange incubatietijd van HPV. Deze varieert van anderhalf tot acht maanden met een gemiddelde van drie maanden, maar ook een langere incubatieperiode tot twintig maanden is beschreven.¹¹ Deze lange incubatietijd kan het achterhalen van de precieze etiologie bemoeilijken.¹²

Condylomata acuminata worden vaak min of meer bij toeval opgemerkt door de ouders of tijdens een onderzoek door een arts.¹³ Condylomata acuminata komen vaker bij meisjes dan bij jongens voor (21/2:1). Voor het merendeel betreft het kinderen jonger dan 3 jaar.⁷ Condylomata acuminata worden meestal aangetroffen in de mucocutane of intertrigineuze gebieden, maar kunnen ook vóórkomen in en rond de mond en de keelholte.⁹

Condylomata acuminata worden het meest gezien in het perianale gebied (57% van de condylomata acuminata bij jongens en 37% van de condylomata acuminata bij meisjes). Bij meisjes worden condylomata acuminata in 23% gezien aan de labia. Bij jongens worden deze in 17% van de gevallen gevonden aan de penis en het scrotum.¹⁴

Condylomata acuminata door perinatale besmetting komen met name anogenitaal voor. Juvenile papillomen van de mondholte en luchtwegen (stembanden, epiglottis, trachea en longen) komen zelden voor. Deze worden met name veroorzaakt door de HPV-typen 6 en 11.^{15,16} Het grootste deel van de kinderen met juvenile papillomen wordt gediagnosticeerd tussen de leeftijd van 1 en 3 jaar, alhoewel de aandoening ook bij oudere kinderen met enige regelmaat wordt waargenomen.¹⁷ Juvenile papillomen worden klinisch gekenmerkt door heesheid of ademhalingsproblemen. De incubatietijd van HPV kan bij juvenile papillomen twaalf jaar zijn.

Het HPV kan latent aanwezig blijven in schijnbaar normale huid. Hierdoor kunnen enkele maanden na een behandeling nieuwe laesies ontstaan. Dit betekent echter ook dat eventuele nieuwe laesies na een behandeling zowel het gevolg kunnen zijn van een herinfectie als van latent aanwezig virus.¹⁰

Alle HPV-typen kunnen aanleiding geven tot een infectie van het epitheel van het anogenitale gebied, de slijmvliezen van de mond en de aangrenzende huid. Dit is echter geen bewijs voor seksueel misbruik.

Bij prepuberale kinderen met anogenitale wratten wordt naast deze HPV-typen ook regelmatig HPV type 2 aangetroffen. Dit type wordt onder andere in handwratten (verruca vulgaris) aangetroffen.⁷

Schema 3.2.1 **Beleid bij condylomata acuminata bij kinderen en ernstige verdenking op seksueel misbruik (aangepast door Henquet naar Bilos)**

| Fase 1 |
|---|
| Oriëntatiefase 1: verwijzing naar de (kinder)dermatoloog en/of kinderarts voor diagnostiek en behandeling van het kind: |
| <ul style="list-style-type: none"> • vaststellen van de uitgebreidheid van anogenitale wratten bij het kind • inspectie rest van de huid van het kind op het voorkomen van wratten elders op het lichaam • bij het kind letten op overige tekenen die zouden kunnen wijzen op seksueel misbruik, zoals: <ul style="list-style-type: none"> • blauwe plekken aan de mediale zijden van de bovenbenen opnieuw gaan bedplassen • huidafwijkingen die exogeen geïnduceerd lijken • onbegrepen huidafwijkingen in het genitaal gebied |
| Fase 2 |
| Inschakelen vertrouwensarts* inzake kindermishandeling indien er een belangrijke verdenking is op seksueel misbruik van het kind: |
| <ul style="list-style-type: none"> • afstemming beleid t.a.v. vervolgtraject • aanvullend lichamelijk onderzoek bij het kind • zo nodig psychosociaal onderzoek bij het kind • onderzoek bij de ouders |
| Fase 3 |
| Oriëntatiefase 2: onderzoek bij de ouders |
| <ul style="list-style-type: none"> • vaststellen condylomata acuminata en/of wratten elders op het lichaam bij de ouders • onderzoek door middel van een colposcoop door een ter zake deskundige van zowel de vader als de moeder • (bij kinderen jonger dan 3 jaar is meestal sprake van verticale transmissie) |
| Fase 4 |
| Aanvullend onderzoek bij kind en ouders |
| <ul style="list-style-type: none"> • histopathologisch onderzoek (biopt) bij twijfel aan de diagnose bij het kind en/of ouders • HPV-typering met behulp van de 'polymeraseketenreactie' (PCR) met behulp van bij voorkeur de cytobrush (geen biopt nodig) of, indien dit niet anders kan, met routine-formaline- of vriesbiopten, aangevuld met de PCR. • onderzoek op andere SOA door een ter zake deskundige op dit gebied indien geïndiceerd bij kind en/of ouders. • indien er een indicatie is voor aanvullend onderzoek bij het kind en er geen andere mogelijkheden zijn, is aanvullend onderzoek onder narcose een overweging. |

* Voor een vertrouwensarts in uw regio, zie de website van het Expertisecentrum Kindermishandeling van het NIZW: www.nizw.nl/jfr-zw.htm. Hier staan adressen en telefoonnummers van Advies- en Meldpunten Kindermishandeling.

CONCLUSIE

Niveau 3

Op grond van de aanwezigheid van anogenitale wratten bij kinderen kan men niet concluderen dat van seksuele overdracht van HPV sprake is.

Kennis over het type HPV levert weliswaar een mogelijke aanwijzing, maar geen bewijs voor seksuele transmissie c.q. seksueel misbruik. Het is onduidelijk of bij vermoeden op seksuele overdracht bij kinderen HPV-typing zinvol is.

Bij anogenitale wratten bij kinderen ouder dan 3 jaar is de kans op seksuele overdracht groter dan bij jongere kinderen.

B Padel 1990³

C Krogh van 2000¹; Puranen 1996²; Guidelines 1995⁴; Bilo 1990⁵; Oranje 1990⁷; Boyd 1990⁸; Shelton 1986¹²; Noble 1979¹¹

Aanbeveling 17

Bij alle kinderen met anogenitale condylomata acuminata wordt zorgvuldig dermatologisch en kindergeneeskundig onderzoek aanbevolen. De interpretatie van een geconstateerde anogenitale HPV-infectie dient zorgvuldig plaats te vinden op grond van zowel klinische als sociale informatie.

Literatuur

- Krogh Von G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000;76:162-8.
- Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):694-9.
- Padel AF, Venning VA, Evans MF, Quantrill AM, Fleming KA. Human papillomaviruses in anogenital warts in children: typing by in situ hybridisation. *BMJ* 1990;300(6738):1491-4.
- Drake LA, Ceilly RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:98-103.
- Bilo RAC, Waard - Van der Spek FB de, Oranje AP, et al. Condylomata acuminata bij kinderen; seksueel overgedragen? SOA-bulletin 1990; 11(6): 3-6.
- Ingram DL, Everett VD, Lyna PR, et al. Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:945-50.
- Oranje AP, Waard - van der Spek FB de, Vuzevski VD, Bilo RAC. Condylomata acuminata in children. *Int J STD & AIDS* 1990;1:250-5.
- Boyd AS. Condylomata acuminata in the pediatric population. *Am J Dis Child* 1990;144:817-24.
- Stewart D. Sexually transmitted diseases. In: Heger A, Emans SJ (eds). *Evaluation of the sexually abused child - a medical textbook and photographic atlas*. Oxford University Press 1992; 156-60.

- Finkel MA, DeJong AR. Medical Findings in child sexual abuse. In: Reece RM. *Child abuse - medical diagnosis and management*. Lea & Febiger 1994, 227-8.
- Noble RC. Sexually transmitted diseases: a guideline to diagnosis and therapy. Medical Examination Publishing Co 1979, 112-7.
- Shelton IB, Jerkins GR, Noe HN. Condylomata acuminata in the pediatric patient. *J Urol* 1986;135:548-9.
- Oranje AP, Groot R de, Waard - van der Spek FB de, et al. Condylomata acuminata bij kinderen. In: Bilo RAC, Oranje AP. *Het ongelukshuidje - de huid op het raakvlak van kinderdermatologie en kindermishandeling*. De Weezenlanden Series, 1^e druk, 1996; 85-94.
- Oranje AP, Groot R de, Meijden WI van der, Bilo RAC. Diagnostiek en therapie van seksueel overdraagbare aandoeningen bij kinderen. In: Bilo RAC, Oranje AP. *Het ongelukshuidje - de huid op het raakvlak van kinderdermatologie en kindermishandeling*. De Weezenlanden Series, 1^e druk, 1996, 113-24.
- Lindeberg H, Eibrond O. Laryngeal papillomas; the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol* 1990;15:125-31.
- Terry RM, Lewis FA, Robertson S, et al. Juvenile and adult laryngeal papillomata: classification by in-situ hybridization for human papilloma virus. *Clin Otolaryngol* 1989;14:135-9.
- Leventhal BG, Kashina HK, Wech PW, et al. Randomized surgical adjuvant trial of interferon Alfa-n1 in recurrent papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1163-9.

3.3 Is partnerwaarschuwing en onderzoek op SOA bij de partner zinvol? Is condoomgebruik bij condylomata acuminata aangewezen in en buiten de relatie?

Zowel voor het individu als uit epidemiologisch oogpunt is de zin van partnerwaarschuwing bij anogenitale HPV-infecties omstreden. Wel dient adequate voorlichting aan de patiënt gegeven te worden, zodat deze zijn of haar partner(s) kan informeren om bij klachten en verschijnselen een deskundige te consulteren. Of partnerwaarschuwing bij anogenitale HPV-infecties kan dienen om de 'vrij-veilig-boodschap' actiever uit te dragen (primaire preventie) is vooralsnog onduidelijk.¹ De vraag of onderzoek op SOA bij de partner van een patiënt met HPV zinvol is, is niet eenduidig te beantwoorden. In ieder geval is onderzoek van de partner op SOA aangewezen indien er klachten of verschijnselen zijn die zouden kunnen wijzen op een mogelijke SOA.

Het gebruik van condooms in een vaste relatie lijkt niet nodig; de kans dat de vaste partner op het moment van consultatie het HPV reeds heeft opgelopen is betrekkelijk groot.² Daarnaast blijkt dat het gebruik van condooms bij vaste relaties geen invloed heeft op het effect van therapie in geval van HPV-gerelateerde ziekten (zoals *CIN*).

Dit neemt overigens niet weg dat sommige patiënten en partners zich prettiger voelen indien bij seksueel contact in geval van zichtbare condylomata acuminata toch een condoom gebruikt wordt. In geval van een nieuwe seksuele partner kan condoomgebruik, afhankelijk van de lokalisatie van de HPV-infectie, leiden tot preventie van overdracht van HPV-infecties.^{3,4}

CONCLUSIE

Niveau 3

Bij een geconstateerde anogenitale HPV-infectie bij de indexpatiënt is onderzoek van de partner op SOA aangewezen als er klachten of verschijnselen zijn die zouden kunnen wijzen op een mogelijke SOA. Het gebruik van condooms in een vaste relatie lijkt niet zinvol gezien de grote kans dat de vaste partner reeds een HPV- infectie heeft opgelopen op het moment van consultatie.

Bij een nieuwe seksuele partner kan condoomgebruik bijdragen aan het voorkomen van de overdracht van een HPV- infectie.

C Zielinski 1999⁵; Krogh von 1999²; Krogh von 2000⁶; Thomas 1990³; Wen 1999⁴

Aanbeveling 18

Partnerwaarschuwing bij condylomata acuminata wordt niet aanbevolen. Condoomgebruik bij een vaste relatie ter preventie van condylomata acuminata wordt niet geadviseerd, maar wel bij (een) nieuwe partner(s). Instrueer de patiënt dat zijn/haar partner bij klachten en/of verschijnselen een deskundige raadpleegt.

Literatuur

1. Bergen JE van. Zin en onzin van partnerwaarschuwing bij virale SOA. Verslag van een expertmeeting. SOA-bulletin 2000;21(1):6-10.
2. Krogh G von. IUSTI Guidelines 1999 for the diagnosis and management of anogenital warts.
3. Thomas I, Wright G, Ward B. The effect of condom use on cervical intraepithelial neoplasia grade I (CIN I). Aust NZ J Obstet Gynaecol 1990;30:236-9.
4. Wen LN, Estourt CS; Simpson JM; Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective. Sex trans inf; 1999; 75; 5: 312-6.
5. Zielinski GD, Knuistingh Neven, Linden JC van der, et al. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van een ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. Ned Tijdschr Geneesk 1999;38: 908-13.
6. Krogh G von, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000;76(3):162-8.

3.4 Welke behandeling is bij condylomata acuminata geïndiceerd, rekening houdend met effectiviteit en kosteneffectiviteit? Wanneer is verwijzing naar de tweede lijn aangewezen?

Om een uitspraak te kunnen doen over de meest optimale behandeling van condylomata acuminata, wordt in deze paragraaf een overzicht gegeven van de gangbare therapieën met daarbij

een globale schatting van de werkzaamheid ('efficacy'), uitgedrukt in 'clearance rates' en 'recurrence rates' en het aantal verwachte bezoeken in Nederland per behandeling (zie ook tabel 3.4.1 en 3.4.2). De kosteneffectiviteit wordt toegelicht aan de hand van gegevens uit de buitenlandse literatuur. De bruikbaarheid van deze gegevens voor deze richtlijn wordt in de eerste plaats bemoeilijkt doordat de effectiviteitsmaten afkomstig zijn uit klinische trials. De situatie binnen de klinische praktijk kan hiervan (sterk) afwijken. Zo blijkt de therapietrouw van patiënten met condylomata acuminata in de dagelijkse praktijk lager te liggen dan bij behandeling in het kader van trials.

Ook landelijke verschillen tussen behandelingsstrategieën in de klinische praktijk, op het gebied van de organisatie van de gezondheidszorg en kosten zullen van invloed zijn op de kosteneffectiviteit.

Een regelmatig gehanteerde uitkomstmaat bij kosteneffectiviteitsstudies voor condylomata acuminata zijn de kosten per 'genitale wrat-vrije patiënt' in een bepaalde periode.

De kosten van de behandeling van condylomata acuminata worden voornamelijk bepaald door de medicatie en het aantal bezoeken aan de behandelend arts. Uit een door het iMTA uitgevoerd statusonderzoek bij de polikliniek dermatovenerologie van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (Dijkzigt) bleek dat het aantal bezoeken van patiënten die komen voor behandeling van condylomata acuminata sterk varieert. In Nederland bestaat er weinig inzicht in de verdeling van patiënten over SOA-poliklinieken, GGD'en en huisartsen. Een studie geeft aan dat 74% van de condylomata acuminata gediagnosticeerd wordt door de huisarts.¹

Tabel 3.4.1 Meest gebruikte therapieën bij condylomata acuminata

Podofylline:

- moet een arts aanbrenen; is op receptuur niet beschikbaar voor de patiënt
- 'clearance rate' 22-80%; 'recurrence rate' 21-65%;
- wordt doorgaans alleen door de ziekenhuisapotheeker bereid. De kosten worden voornamelijk bepaald door het aantal bezoeken en door wie de behandelaar is;
- is toxisch, teratogeen en gecontraïndiceerd in de zwangerschap;
- de farmaceutische beschikbaarheid van actieve bestanddelen in het preparaat is uiterst wisselend;
- bij de behandeling van patiënten is het belangrijk te letten op de vervaldatum (beperkte houdbaarheid); gezien de farmacologische instabiliteit en beperkte houdbaarheid wordt dit middel meer en meer als obsoleet beschouwd.

Podofyllotoxine:

- kan de patiënt zelf aanbrenen;
- kost € 89,00 per 3,5 ml (Condyline® applicatievloeistof 5%) of € 92,00 per 5 g (Wartec® crème 0,15%);
- 'clearance rate' 45-88%; 'recurrence rate' 33-91%;
- is toxisch en gecontraïndiceerd in de zwangerschap. Teratogeniciteit is niet duidelijk;
- tweemaal per dag, drie opeenvolgende dagen, maximaal vijf weken.

Cryotherapie:

- moet door een arts uitgevoerd worden;
- 'clearance rate' 54-92%; 'recurrence rate' 10-73%;
- kan onbeperkt worden gebruikt;
- de kosten worden voornamelijk bepaald door het aantal bezoeken en door wie de behandelaar is. De kosten van cryo-apparatuur en vloeibare stikstof zijn verwaarloosbaar: vloeibare stikstof kost ongeveer € 0,23 per liter en een cryo-apparaat dat in tien jaar wordt afgeschreven kost ongeveer € 1.362,= tot € 1.589,=.

Bi- en trichloorazijnzuur:

- moet door een arts aangebracht worden;
- 'clearance rate' 64-81%; 'recurrence rate' 36%;
- kan onbeperkt worden gebruikt;
- de kosten worden voornamelijk bepaald door het aantal bezoeken en door wie de behandelaar is;
- is goed geschikt voor vochtig genitaal epitheel.

Tabel 3.4.2 Nieuwe therapeutische mogelijkheid**Imiquimod:**

- kan de patiënt zelf aanbrengen;
- 5% crème, driemaal per week, maximaal 16 weken;
- 'clearance-rate' 44-56%; 'recurrence rate' 19%;
- kost in Nederland ongeveer € 84,= per 12 sachets;
- wordt in Nederland niet vergoed door de verzekeraar.

Overige therapieën

In bepaalde omstandigheden kan men gebruik maken van interferon, elektrocoagulatie/-cauterisatie, CO₂-lasertherapie of een chirurgische behandeling. Men kiest vooral voor deze behandelingen bij reeds langer bestaande condylomata acuminata, waarbij de medicus practicus inschat dat de kans groot is dat de gebruikelijke therapieën niet zullen leiden tot succes.

Laserbehandeling en chirurgie zijn relatief duur, maar leiden vaak binnen één behandelsessie tot een hoge 'clearance rate'. De 'recurrence rate' is doorgaans relatief laag.

Voor de behandeling van anale en vaginale condylomata acuminata kan gebruik worden gemaakt van 5-fluorouracilcrème. Dit middel kan daarnaast gebruikt worden ter voorkoming van recidief na klinische remissie. In deze gevallen kan het één- tot tweemaal per 1 à 2 weken gedurende drie tot zes maanden lokaal worden aangebracht (makkelijk is dit met behulp van een spuitje zonder naald te doen). Deze 5-fluorouracilcrème is gecontraïndiceerd in de zwangerschap.

Anale en vaginale condylomata acuminata kunnen in plaats van met 5-fluorouracilcrème ook behandeld worden met cryotherapie.

Interferon-alpha of -bèta en retinoïden zijn als adjuvante therapie te overwegen bij chronisch persisterende condylomata acuminata.

Behalve 5-fluorouracilcrème zijn ook podofylline, podophyllotoxine, interferon en retinoiden gecontraïndiceerd in de zwangerschap.

Werkzaamheid van therapieën

Er is een beperkt aantal (buitenlandse) kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar.²⁻⁶ In een van de studies van Langley is een schatting gemaakt van de totale behandelingskosten per 'anogenitale wrat-vrije patiënt'.³ De behandelingskosten zijn geschat aan de hand van behandelprotocollen uit de studie van Strauss.⁶ Daarbij is een onderscheid gemaakt naar geslacht en verwachte 'clearance rates' en de daarmee samenhangende medische consumptie. De kosten per behandeling voor mannen en vrouwen verschillen (zie Tabel 3.4.3).

Tabel 3.4.3 Gemiddelde behandelingskosten van anogenitale wratten, door een behandelaar uit te voeren, naar geslacht (in US\$, 1997)

| Therapie | Podofylline | Trichloorazijnzuur | Cryotherapie | Laser |
|-----------|-------------|--------------------|--------------|-------|
| Vrouw | 540 | 540 | 488 | 401 |
| Man | 388 | 388 | 498 | 497 |
| Gemiddeld | 464 | 464 | 493 | 449 |

Bron: Langley, 1999b³

De verschillen zijn het gevolg van verschillen in 'clearance-' en 'recurrence-rates'. In een kosteneffectiviteitsstudie van Mohanty verschillen de kosten voor behandeling met podofylline niet significant van de kosten van behandeling met podophyllotoxine.⁵ In de studies van Langley wordt voor de berekening van de kosteneffectiviteit gebruik gemaakt van een model waarbij de klinische gegevens over het aantal 'anogenitale wrat-vrije patiënten' afkomstig zijn uit bestaande klinische trials. Ook worden in deze kosteneffectiviteitsstudies twee door de patiënt zelf toe te passen therapieën vergeleken, namelijk imiquimod en podofyllotoxine. Uit beide studies blijkt dat de kosten van imiquimod lager zijn dan die van podofyllotoxine, respectievelijk \$ 1.265 (imiquimod) en \$ 1.367 (podofyllotoxine) versus \$ 1.304 (imiquimod) en \$ 1.508 (podofyllotoxine).^{2,3} Er zijn aanwijzingen dat de 'sustained clearance rate', dat wil zeggen de 'clearance rate' na 12 weken, van imiquimod beduidend hoger is dan die van podofyllotoxine, namelijk 44,0% vs. 9,6%.³ Ook bleek 81% van de patiënten die met imiquimod behandeld werden (en een complete respons toonden) na tien weken nog recidiefvrij te zijn.^{7,8}

Bij een gecombineerde aanpak (eerstelijnszorg gevolg door tweedelijnszorg) blijken de kosten per 'sustained clearance' voor de combinatie van cryotherapie met imiquimod lager dan voor de combinatie van podofyllotoxine met podofylline, podofyllotoxine met cryotherapie, maar niet voor podofyllotoxine met trichloorazijnzuur.²

Volgens sommigen is imiquimod als initiële therapie te verkiezen boven podofyllotoxine omdat deze in vergelijking met podofyllotoxine een 39% hogere ‘sustained clearance rate’ heeft, terwijl de kosten 3% lager zijn.³

De American Medical Association (AMA) en de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hebben richtlijnen opgesteld voor de behandeling van genitale wratten.⁹ Daarin wordt gesteld dat patiënten minimaal een keuze moeten kunnen maken tussen één door henzelf aangebrachte en één door een arts aan te brengen therapie. Dit is om naleving van de behandeling te vergroten. Deze naleving is erg belangrijk voor de effectiviteit.

Uit het statusonderzoek binnen de polikliniek dermato-venereologie van het Erasmus Medisch Centrum kwam naar voren dat een groot deel van de patiënten de therapie niet afmaakt of afspraken niet nakwam. Het gevolg hiervan was dat de gevonden ‘clearance-rate’ daar onder de 10% lag. (Persoonlijke noot: bij navraag in drie andere ziekenhuizen wekte dit resultaat weinig verbazing.) Uit de studies van Reynolds blijkt dat de toepassing van een protocol bij de behandeling van patiënten met condylomata acuminata de doeltreffendheid sterk kan verhogen.^{10,11} In een retrospectieve studie bleek de doeltreffendheid significant verbeterd na de invoering van een behandelingsprotocol. Bovendien was het aantal bezoeken gedaald. In een mini-review van Richwald wordt een overzicht gegeven van de ‘clearance-’ en ‘recurrence rates’ van de huidige en nieuwe therapieën voor de behandeling van condylomata acuminata en worden het covenant van de American Medical Association (AMA) en de richtlijnen ontwikkeld door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) voor de behandeling van genitale wratten beschreven.⁹

Hieruit volgt dat de behandeling van condylomata acuminata primair afgestemd moet worden op het klinische beeld. Factoren die bij keuze van de behandeling een rol spelen, zijn: uitgebreidheid, duur, aspect (keratotisch of niet, op de mucosa of ook op de huid, etc.), bijwerkingen, de kosten van de behandeling, de ervarenheid van de behandelaar en de voorkeur van de patiënt.

Verwijzing naar de tweede lijn

De meerderheid van patiënten met condylomata acuminata kan in de eerste lijn geholpen worden. Volgens de European Course on HPV associated pathology (EHPV-richtlijnen) is verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd bij: a) kinderen (cave seksueel misbruik); b) zwangeren; c) immuunsuppressie; d) intra-epitheliale neoplasie; e) therapeutische problemen (vaginale, intra-urethrale en anale condylomen; uitgebreide en/of hardnekkige condylomata acuminata; en f) diagnostische problemen.^{12,13} Daarbij dient de aanbeveling voor verwijzing van zwangeren naar de tweede lijn naar de mening van de werkgroep gerelativeerd te worden, omdat de kans op juveniele laryngeale papillomatose uitermate gering is. Er is zeker geen indicatie voor een keizersnede en ook in de eerste lijn is behandeling met cryotherapie en elektrocoagulatie mogelijk.

CONCLUSIE

Niveau 3/4

Er is geen enkele therapie doelmatiger dan een andere therapie. Er zijn geen aanwijzingen dat combinatietherapieën effectiever zijn dan monotherapieën.
Er zijn aanwijzingen dat imiquimod een lager recidiefrisco heeft. Aan podofylline kleven belangrijke bezwaren. Deze behandeling wordt door de werkgroep niet aangeraden. Protocollaire, gecontroleerde aanpak is essentieel wil men een goede effectiviteit van de behandeling bereiken.
Het verschil in effectiviteit tussen medicatie die door de patiënt zelf wordt aangebracht en behandeling die door de hulpverlener wordt uitgevoerd lijkt klein te zijn. Van de patiënten met een anogenitale HPV-infectie kan het merendeel in de eerste lijn behandeld worden.

A2 *Beutner 1998a*⁷; *Edwards 1998*⁴⁴

C *Henquet 2000*⁴; *Langley 1999a*²; *Langley 1999b*³; *Mohanty 1994*⁵; *Reynolds 1993*¹⁰; *Reynolds 1993*¹¹; *Richwald 1999*⁹; *Strauss 1996*⁶

D *Lewis 1995*⁴

C *Voorst Vader van 2000*¹²; *Krogh von 2000*¹³; *Beutner 1998b*⁸

Overige overwegingen

Keuze van de behandeling in overleg met de patiënt bevordert de therapietrouw en daarmee de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit. Nader onderzoek naar de kosteneffectiviteit van het door de arts of de patiënt aanbrengen van de behandeling is aangewezen. Toepassing van een protocollaire behandeling van condylomata acuminata lijkt een goede bijdrage te leveren aan doeltreffendheid en kosteneffectiviteit.

Uit de enquête SOA 2000 blijkt dat podofylline in de praktijk nog vaak als optie wordt overwogen bij de behandeling van condylomata acuminata.¹⁵ De werkgroep raadt het gebruik van podofylline echter af vanwege de bijwerkingen en de farmacologische eigenschappen en omdat er redelijke alternatieven bestaan.¹⁵

Aanbeveling 19

Aangezien de effectiviteit van de verschillende middelen voor de behandeling van condylomata acuminata niet veel verschilt, ligt de keuze van behandeling bij de patiënt zélf (behandeling door de arts of medicatie door de patiënt zelf aan te brengen). Het gebruik van podofylline wordt echter ontraden.

Aanbeveling 20

Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn:

- kinderen (cave seksueel misbruik);
- zwangeren;
- immuunsuppressie;
- intra-epitheliale neoplasmie;
- therapeutische problemen (vaginale, intra-urethrale en anale condylomen, uitgebreide en/of hardnekkige condylomata acuminata; en
- diagnostische problemen.

Literatuur

1. Henquet CJM, Jansen MW, Buwalda PJ, Neumann HA. Seksueel overdraagbare aandoeningen in Limburg in 1997; prevalentie volgens een enquête onder huisartsen en specialisten en volgens opgave van microbiologische laboratoria. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(13):608-12.
2. Langley PC, Richwald GA, Smith MH. Modelling the impact of treatment options in genital warts: patient applied versus physician-administered therapies. *Clin Ther* 1999a;21(12):2143-55.
3. Langley PC, Tying SK, Smith MH. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care* 1999b;5(1):69-77.
4. Lewis DA, Goldmeier D. The cost effectiveness of hospital-based 25% podophyllin vs home-based 0.5% podophyllotoxin in the treatment anogenital warts. *Int J STD AIDS* 1995;6:224-5.
5. Mohanty K. The cost effectiveness of treatment of genital warts with podophyllotoxin. *Int J STD AIDS* 1994;5:253-6.
6. Strauss MJ, Khanna V, Koenig JD, Downs SM, Golber SH, Manyak MJ, et al. The cost of treating genital warts. *Int J Dermatol* 1996;35:340-8.
7. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998a;38:230-9.
8. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998b;42(4):789-94.
9. Richwald GA, Reitano M. New approaches to the management of external warts. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8:67-75.
10. Reynolds M, Murphy M, Waugh MA, Lacey CJN. An audit of treatment of genital warts: opening the feedback loop. *Int J STD AIDS* 1993;4:226-31.
11. Reynolds M, Fraser PA, Lacey CJN. An audit of treatment of genital warts: closing the feedback loop. *Int J STD AIDS* 1996;7:347-52.
12. Voorst Vader PC van. Condylomata acuminata: commentaar op de Richtlijn anno 2000 van de 'European Course on HPV-associated Pathology (EHPV)' voor artsen van de 1e lijn aangaande diagnostiek en behandeling van anogenitale wratten. SOA-bulletin juli 2000, jaargang 21.
13. Krogh G von, Lacey CNJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000;76:162-8.
14. Edwards L, Ferenzy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
15. SOA enquête 2000. Data in archief. Utrecht, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Hoofdstuk 4

Hepatitis-B-virusinfectie

4.1 Welke risicogroepen dragen in welke mate bij aan HBV-incidentie/prevalentie in Nederland? Is er aanleiding tot uitbreiding en/of herdefiniëring van risicogroepen?

Het aantal aangegeven gevallen van acute hepatitis B vertoont voor zowel mannen als vrouwen de laatste jaren een stabiel beeld met gemiddeld 2,2 en 0,8 gevallen per 100.000 voor respectievelijk mannen en vrouwen.¹ Op grond van de voorlopige resultaten van een lopend RIVM-onderzoek naar transmissieroutes, risicofactoren en bronnen van hepatitis-B-virusinfecties in Nederland (het BRON-onderzoek) kan worden geschat dat meer dan de helft van alle nieuwe symptomatische infecties wordt overgebracht door seksueel contact (24% heteroseksueel, 28% homoseksueel). Ongeveer een kwart van de infecties is op een andere manier verworven, en in een vijfde van de gevallen is de transmissieroute onbekend. Mogelijk bestaan er contacten die minder risicovol zijn, maar veelvuldig voorkomen en daardoor wel degelijk bijdragen aan de transmissie van hepatitis B. 16% van de acute infecties wordt opgedaan in het buitenland, waarvan ongeveer de helft via seksueel contact. Van zowel hetero- als homoseksuele patiënten die besmet werden door hun vaste partner was deze partner in ongeveer 60% van de gevallen niet in Nederland geboren.¹ In ongeveer 15% van de gevallen is wel een transmissieroute bekend, maar valt de patiënt niet in één van de door de gezondheidsraad in 1983 en 1996 gedefinieerde risicogroepen.^{2,3} De uiteindelijke resultaten van het BRON-onderzoek kunnen een basis bieden voor het verder bijstellen en definiëren van risicogroepen. Op basis van voorlopige resultaten van het BRON-onderzoek is het al zinvol om de definitie van de risicogroep 'mannelijke homoseksuelen met sterk wisselende contacten' uit te breiden met 'homoseksuele mannen met meer dan één partner in het afgelopen jaar' omdat ook zij significant bijdragen aan de incidentie van hepatitis B.

De prevalentie van ooit doorgemaakte infectie en dragerschap van hepatitis-B-virus (HBV) in de algemene Nederlandse bevolking is respectievelijk 2,1% en 0,2%.⁴ Gegevens uit de zwangerschapsscreening laten zien dat 88% van de dragers van allochtone afkomst is.⁵ Uit wiskundige modellering van de transmissie van HBV in Nederland blijkt dat de prevalentie van dragerschap in de heteroseksuele populatie voornamelijk wordt bepaald door immigratie van dragers uit hoog-endemische landen.⁶ Dit lijkt ook in andere laag-endemische landen het geval; een prevalentiestudie in Engeland suggereert dat risicogroepen voor acute HBV-infectie weinig bijdragen aan de prevalentie van chronische HBV omdat veel van deze infecties zijn opgedaan door personen geboren in het buitenland.⁷

CONCLUSIE

Niveau 3/4

Er zijn aanwijzingen dat het merendeel van de nieuwe acute HBV-infecties wordt overgedragen via seksueel contact. Hierbij vormen vaste partners van niet-Nederlandse herkomst een belangrijke bron van infectie. De prevalentie van dragerschap in de heteroseksuele populatie wordt voornamelijk bepaald door immigratie van dragers uit hoog-endemische landen.

- C Veldhuijzen 2000¹; Marrewijk van 1999⁴; Grosheide 1993⁵; Wit de 2000⁶; Gay 1999⁷
 D Gezondheidsraad 1983²; Gezondheidsraad 1996³

Overige overwegingen

Pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders en jonge kinderen die in gezinsverband leven met een HbsAg-positief persoon zijn mogelijk ondervertegenwoordigd omdat infecties bij kinderen vaker asymptomatisch verlopen. Vanwege de hoge vaccinatiegraad in de eerste groep mag echter verwacht worden dat het aantal nieuwe infecties bij pasgeborenen gering is.

Aanbeveling 21

De risicogroep 'homoseksuele mannen met sterk wisselende contacten' dient te worden uitgebreid naar 'homoseksuele mannen met meer dan één partner in het afgelopen jaar'.

Literatuur

- Veldhuijzen IK, Rijlaarsdam J, Beuker RJ. Het voorkomen van hepatitis B in Nederland. In: Laar MJW van de, Beuker RJ, Rijlaarsdam J, Duynhoven YTHP (red.). SOA en AIDS in Nederland. RIVM rapport 441500 011, Bilthoven, december 2000.
- Gezondheidsraad. Advies inzake hepatitis B. Den Haag: Staatsuitgeverij, 1983. Rapport nr 1983/22.
- Gezondheidsraad: Commissie hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr. 1996/15.
- Marrewijk CJ van, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Kooy H, Hof S van den, Dorigo-Zetsma JW. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population based serosurveillance study (Pienter project). RIVM rapport 243680 001, Bilthoven, February 1999.
- Grosheide PM. Prevention of perinatal hepatitis B virus infection; Implications for mother and child; Policy for the Netherlands. Proefschrift Erasmus universiteit, Rotterdam, 1993.
- Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struijs JN, Postma MJ, Laar MJW van de, et al. Kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B - (interimrapportage). RIVM rapport 403505 004, Bilthoven, mei 2000.
- Gay NJ, Hesketh LM, Osborne KP, Farrington CP, Morgan-Capner P, Miller E. The prevalence of hepatitis B infection in adults in England and Wales. *Epidemiol Infect* 1999;122(1):133-8.

4.2 Dient HBV-vaccinatie routinematig aangeboden te worden aan bezoekers van SOA-poliklinieken? Is dit kosteneffectief?

HBV-vaccinatie is van belang bij aanwezigheid van of risico op andere seksueel overdraagbare aandoeningen. Personen met SOA vertonen vaak risicogedrag en zijn aldus 'at risk' voor HBV-infectie.¹ Ook zijn er 'interacties' tussen HBV en andere SOA. Zo versnelt, bijvoorbeeld, een HIV-infectie de progressie naar chronische leverziekte bij HBV-infectie.² De geschatte HBsAg-seroprevalentie onder bezoekers van een SOA-polikliniek in Rotterdam bedraagt circa 1-2%.^{3,4}

Een studie in Groot-Brittannië indiceert een mogelijk gunstige kosteneffectiviteit van HBV-vaccinatie voor bezoekers van SOA-poli's.⁵

HBV-vaccinatie op SOA-poliklinieken wordt aanbevolen in de Verenigde Staten, Australië, Groot-Brittannië en Schotland, soms overigens als 'catch-up-strategie' van universele vaccinatie van pasgeborenen omdat het effect van de laatste strategie zich pas tien tot twintig jaar later doet gelden.⁶⁻¹⁰ De effectiviteit van het HBV-vaccin wordt mogelijk verlaagd door de aanwezigheid van andere infectieziekten.¹¹ Een versneld vaccinatieschema verhoogt mogelijk de therapietrouw.^{11,12} Ten slotte dient te worden opgemerkt dat screening van markers na vaccinatie en de timing van boosters van groot belang is.⁵

CONCLUSIE

Niveau 3

Het is aannemelijk dat het vóórkomen van HBV onder bezoekers van SOA-poliklinieken in grote steden het routinematig aanbieden van HBV-vaccinatie rechtvaardigt. De kosteneffectiviteit van HBV-vaccinatie op SOA-poliklinieken is vooralsnog onbekend.

- A. Van Duynhoven 1997³; Wong 1996¹; Stevenson 1995¹²; Williams 1996⁵; El Dalil 1996⁶; Hollinger 1996⁷; Marks 1997⁸; Mast 1998⁹; Weinstock 1995¹⁰; Wong 1996¹¹
 B Postma⁴

Aanbeveling 22

De werkgroep is van mening dat routinematig aanbieden van HBV-vaccinatie aan bezoekers van SOA-poliklinieken verdedigbaar is. Nader onderzoek naar de kosteneffectiviteit is aangewezen. Als besloten wordt HBV-vaccinatie standaard aan te bieden, dan adviseert de werkgroep de vaccinatie te vergoeden.

Literatuur

- Wong V, Wreghitt TC, Alexander GJ. Prospective study of hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis B. *BMJ* 1996;312:1336-7.

2. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients; effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161-5.
3. Duynhoven YTHP van, Laar MJW van de, Schop WA, Rothbarth PhH, Meijden WI van der, Loon AM van, et al. Prevalence and risk factors for Hepatitis B virus infections among visitors of an STD clinic. *Genitourin Med* 1997;73:488-92.
4. Postma MJ: persoonlijke mededeling.
5. Williams JR, Nokes DJ, Anderson RM. Targeted hepatitis B vaccination; a cost effective immunisation strategy for the UK? *J Epidemiol Community Health* 1996;50:667-73.
6. El Dalil A, Radcliffe KW, Bailey J, Richmond RA, Wade AA. A survey on hepatitis B vaccination policies in genitourinary medicine in UK and Ireland. *Genitourin Med* 1995;71:251-3.
7. Hollinger FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1996;38(Suppl 2):S24-30.
8. Marks C, Tideman RL, Mindel A. Evaluation of sexual health services within Australia and New Zealand. *Med J Aust* 1997;166:348-52.
9. Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States. *Vaccine* 1998;16(Suppl):S27-9.
10. Weinstock HS, Bolan G, Moran JS, Peterman TA, Polish L, Reingold AL. Routine hepatitis B vaccination in a clinic for sexually transmitted diseases. *Am J Public Health* 1995;85:846-9.
11. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996;7:490-4.
12. Stevenson M, El Dalil A, Richmond R, Wade AA. An audit of hepatitis B vaccination compliance rates in two genitourinary medicine clinics. *Int J STD AIDS* 1995;6:364-5.

4.3 Welke patiënten met chronische hepatitis-B-virusinfectie komen in aanmerking voor behandeling met antivirale therapie? Is deze behandeling kosteneffectief?

De NHG-standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen' adviseert verwijzing van alle chronische HBsAg-positieve patiënten naar de specialist.¹ Het voorstel van de werkgroep is restrictiever en hanteert uitgebreidere serologie als basis voor doorverwijzing naar de specialist. Effectiviteit van antivirale therapie is uitsluitend aangetoond voor HBeAg-positieve patiënten, waarbij de effectiviteit stijgt bij verhoogde serumtransaminase-activiteit.² Bij negatieve HBeAg en verhoogde serumtransaminasen is een tegelijkertijd aanwezige hoge 'viral load' een behandelingsindicatie. Het natuurlijk beloop van een onbehandelde HBsAg-positieve maar HBeAg-negatieve patiënt met normale serumtransaminasen is mild; bij deze populatie treden geen complicaties van leverziekte op en is de sterfte niet verhoogd.^{3,4} Complicaties van de leverziekte treden uitsluitend op als er sprake is van verhoogde serumtransaminasen.⁵

CONCLUSIE

Verwijzing van HBsAg-positieve patiënten met een chronische hepatitis B naar een specialist ter verdere evaluatie en eventuele antivirale therapie is uitsluitend zinvol voor de volgende groepen:

- HBeAg-positieve patiënten;
 - HBeAg-negatieve patiënten met verhoogde serumtransaminasen.
- Slechts een deel van hen zal in aanmerking komen voor antivirale therapie, bij de rest zal nader onderzoek wijzen op een tweede leverziekte zoals steatose, beschadiging door overmatig alcohol gebruik of geneesmiddelen toxiciteit.

A Wong 1993²

B Villeneuve 1994³; de Francis 1993⁴

C Sie 2000⁵

Een recent literatuuronderzoek⁶ beschrijft de literatuur op het gebied van de kosteneffectiviteit van antivirale middelen bij patiënten met chronische hepatitis B. In totaal worden zeven studies⁷⁻¹³ in dit literatuuronderzoek besproken. De conclusie van het literatuuronderzoek is dat indien de kwaliteit van leven in de berekeningen wordt meegenomen, een behandeling met antivirale middelen kosteneffectief lijkt. Indien alleen de overlevingswinst in de berekeningen wordt meegenomen zijn de resultaten in het algemeen ongunstiger.¹²

CONCLUSIE

Niveau 3

Indien de effecten op de kwaliteit van leven van de patiënt worden meegenomen, lijkt de behandeling van patiënten met chronische hepatitis B met antivirale middelen kosteneffectief.

C Struijs 2001⁶

Aanbeveling 23

De werkgroep is van mening dat verwijzing van de huisarts naar een specialist gebaseerd moet zijn op de uitkomsten van uitgebreide serologie, met name HBeAg- en serumtransaminasebepalingen. Patiënten met chronische hepatitis-B-virusinfectie moeten worden verwezen naar de specialist voor eventuele behandeling met antivirale middelen indien:

- HBeAg-positief; of
- HBeAg-negatief met verhoogde serumtransaminasen.

Literatuur

1. Bakker JJ, Bindels PJE, Brouwer J, Dalhuijsen J, Geldrop WJ van, Kolnaar BGM, et al. NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. Huisarts wet 2000;43:268-75.
2. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment on patients with hepatitis B e' antigen positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. Ann Intern Med 1993;119(4):312-23.
3. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen positive carriers in Montreal. Gastroenterology 1994;108:1000-5.
4. Franchis R de, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Int Med 1993;118:191-4.
5. Sie, et al. Which chronic HBV carriers need long-term follow-up? AASLD 2000; abstract 1180.
6. Struijs JN, Wit GA de, Jager JC. De kosteneffectiviteit van antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten: een literatuurreview. (RIVM-rapport in concept).
7. Banz K, Schwicker D. Kosten-Effektivität von Interferon-a-2a bei chronischer Virushepatitis. Die Medizinische Welt 1994;45:320-6
8. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analyses of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. Pharmacoeconomics 2000;17(5):409-27.
9. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of Chronic Type B and C Hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. Hepatology 1995;22:1863-73.
10. Garcia de Ancos JL, Roberts JA, Dusheiko GM. An economic evaluation of the costs of a-interferon treatment of chronic active hepatitis due to hepatitis B or C virus. J Hepatol 1990;11:S11-8.
11. Louis-Jacques O, Olson AD. Cost-Benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:25-32.
12. Michel BC, Post HA, Hattum JA van, Hout BA van. Is behandeling met alfa-interferon bij hepatitis B in Nederland kosteneffectief. (In druk).
13. Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of Interferon-alfazb treatment for Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Ann Intern Med 1995;122:664-75.

4.4 Is het hepatitis-A-virus in bepaalde situaties een SOA? Zo ja, wanneer is vaccinatie ter preventie van seksueel overgedragen hepatitis A geïndiceerd?

Hepatitis A wordt overgedragen via de feco-orale route. Door seksuele contacten met een hepatitis-A-patiënt, bijvoorbeeld oro-anaal en digitaal-anaal contact, kan de infectie ook seksueel overgedragen worden. Bij homoseksuele mannen zijn vele epidemieën van hepatitis A beschreven¹⁻³, onder andere in Amsterdam in 1992 en in Rotterdam in 1998.^{4,5}

Toch is het controversieel of de seroprevalentie van hepatitis A bij homoseksuele mannen in het algemeen veel hoger is dan bij een vergelijkbare groep heteroseksuele mannen. Er zijn meerdere recente cohortstudies waarbij de seroprevalentie bij homo- en heteroseksuele mannen gelijk was.⁶⁻⁸ Er zijn echter wel risicogroepen: homoseksuele mannen met een (doorgemaakte) syfilis, hepatitis-B- of HIV-infectie hebben significant vaker antistoffen tegen

hepatitis A^{6,7} en bij de recente Nederlandse epidemieën was het bezoeken van 'darkrooms' een risicofactor.^{4,5}

Het is de vraag of het geïndiceerd is om homoseksuele mannen tegen hepatitis A te vaccineren. De CDC heeft in 1996 geadviseerd dat wel te doen.⁹ In Nederland bestaat een dergelijk algemeen advies niet. De Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren adviseert vaccinatie tegen hepatitis A voor HIV-positieve patiënten.¹⁰

Vaccinatie tegen hepatitis A is zeer effectief. Bij HIV-positieve mannen is het percentage mannen met seroconversie iets lager (88% na twee vaccinaties), en ligt de bereikte titer ook lager, maar zelfs bij een slechte afweer (CD4-aantal < 200 x 10⁶/l) seroconverteert nog altijd 64% van de mannen na twee injecties.¹¹

CONCLUSIE

Niveau 2

Het is onduidelijk of de seroprevalentie van hepatitis A voor homoseksuele mannen hoger ligt dan voor heteroseksuele mannen. Bij homoseksuele mannen met (doorgemaakte) syfilis, hepatitis B of HIV en bij homoseksuele mannen die 'darkrooms' bezoeken ligt de seroprevalentie wel hoger dan bij andere mannen.

C Leentvaar-Kuijpers 1995⁴; Reintjes 1999⁵; Villano 1997⁶; Nandwani 1994⁷; Ballesteros 1996⁸; Neilsen 1997¹¹; MMWR 1992²; MMWR 1998¹; Henning 1995³
D MMWR 1996⁹; Commissie Richtlijnen NVAB 2000¹⁰

Overige overwegingen

Bij HIV-positieve mannen die met antiretrovirale middelen behandeld worden, is een hepatitis-A-virusinfectie zeer ongewenst omdat leverfunctiestoornissen het (tijdelijk) onderbreken van de medicatie noodzakelijk kunnen maken.

De kosteneffectiviteit van universele vaccinatie tegen hepatitis A van homoseksuele mannen uit de genoemde risicogroepen is onbekend.

Aanbeveling 24

Hepatitis-A-virusinfectie is in bepaalde situaties een SOA. De werkgroep is van mening dat vaccinatie tegen hepatitis A van homoseksuele mannen met risicovol seksueel gedrag verdedigbaar is. Nader onderzoek naar de kosteneffectiviteit hiervan is aangewezen.

Literatuur

- Centres for Disease Control. Hepatitis A vaccination of men who have sex with men - Atlanta, Georgia, 1996-1997. *MMWR* 1998;47:708-11.
- Centres for Disease Control. Hepatitis A among homosexual men - United States, Canada, and Australia. *MMWR* 1992;41:161-4.
- Henning KJ, Bell E, Braun J, Barker ND. A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 1995;99:132-6.
- Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Veugelers PJ, Coutinho RA, Griensven GJP van. An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Amsterdam, 1991-1993. *Int J Epidemiol* 1995;24:218-22.
- Reintjes R, Bosman A, Zwart O de, Stevens M, Knaap L van der, Hoek K van den. Outbreak of hepatitis A in Rotterdam associated with visits to 'darkrooms' in gay bars. *Commun Dis Public Health* 1999;2:43-6.
- Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis A among homosexual men and injecting drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;25:726-8.
- Nandwani R, Caswell S, Boag F, Lawrence AG, Coleman JC. Hepatitis A seroprevalence in homosexual and heterosexual men. *Genitourin Med* 1994;70:325-8.
- Ballesteros J, Dal-Re R, Gonzalez A, Del Romero J. Are homosexual males a risk group for hepatitis A infection in intermediate endemicity areas? *Epidemiol Infect* 1996;117:145-8.
- Centres for Disease Control. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. *MMWR* 1996;45:RR-15
- Commissie richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van AIDS behandelaars. Concept consensus Antiretrovirale behandeling in Nederland. Versie 11-05-2000.
- Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J Infect Dis* 1997;176:1064-7.

Hoofdstuk 5

HIV

5.1 Moeten alle zwangeren getest worden op HIV of alleen bij risicofactoren in de anamnese?

De Gezondheidsraad geeft het volgende advies ten aanzien van het HIV-testbeleid in de zwangerschap (Gezondheidsraad 1999)¹: “De hulpverlener/behandelaar moet zich vergewissen van de risicostatus van de zwangere vrouw. Bij een verhoogd besmettingsrisico dient de HIV-test aangeboden te worden. De gerichte anamnese en de HIV-test dienen zo vroeg mogelijk in de zwangerschap te gebeuren, dat wil zeggen bij de eerste zwangerschapscontrole. Bij *iedere* zwangere vrouw moet gericht naar de risicostatus worden gevraagd. Ook bij twijfel dient de HIV-test te worden aangeboden.”

In het rapport van de Gezondheidsraad wordt niet aanbevolen alle zwangere vrouwen de HIV-test aan te bieden. Wel wordt voorgesteld om in de steden met een relatief hoge prevalentie, zoals Amsterdam en Rotterdam, een onderzoek in te stellen waarin een algemene screening vergeleken wordt met het aanbieden van een HIV-test aan alleen zwangere vrouwen met een verhoogd risico voor SOA.

Als een ongediagnosticeerde HIV-infectie bij een zwangere vrouw ontdekt wordt, zijn er diverse interventies mogelijk ter reductie van de kans op transmissie van HIV van moeder naar kind (moeder-kind transmissie; MKT). De kans op MKT kan sterk worden teruggedrongen: door anti-retrovirale combinatietherapie van de moeder, sectio, nabehandeling van het kind en flesvoeding. Het totale pakket aan maatregelen reduceert de kans op MKT van 25-35% naar 1-2%.²⁻¹⁰

De mogelijkheid dit totale pakket in te zetten en de lokale prevalentie maken dat de kosten-effectiviteit van algemene screening op HIV-besmetting gunstig is in delen van Nederland.¹¹

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau I | Voor een zwangere HIV-positieve vrouw zijn er goede mogelijkheden om moeder-kindtransmissie te voorkomen. |
| | A1 <i>Dunn 1992³ ; IPHG 1999¹⁰</i> |
| | A2 <i>Connor 1994² ; ECS 1994⁴</i> |
| | B <i>Mandelbrot 1998⁸</i> |
| | C <i>IWP 1998⁶ ; Mauskopf 1996⁷ ; Postma 1999⁹</i> |
| | D <i>Geelen 1999⁵</i> |

Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat universele screening op HIV van zwangere vrouwen in Amsterdam een gunstige kosteneffectiviteit vertoont. De werkgroep verwacht dat dit ook het geval zal zijn in diverse andere grote steden in Nederland.

Aanbeveling 25

De werkgroep adviseert in de grote steden alle zwangeren de HIV-test aan te bieden. Buiten de grote steden geldt in elk geval de indicatie 'behorend tot een groep met een verhoogd risico op HIV-infectie'.

Literatuur

1. Gezondheidsraad (GR): Herziening van het HIV testbeleid, Den Haag, jan 1999.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of Maternal-infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
3. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340:585-8.
4. European Collaborative Study (ECS). Caesarian Section and Risk of Vertical Transmission of HIV-1 Infection. *Lancet* 1994;343:1464-7.
5. Geelen SPM, Wolfs TFW, Nauta N, Lange SMR de, Graeff-Meeder ER de. Teamzorg: een noodzaak voor het met HIV geïnfecteerde kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1681-5.
6. Intercollegiate Working Party for Enhancing Voluntary Confidential HIV Testing in Pregnancy (IWP). Reducing Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the UK. Royal College of Paediatrics and Child Health, London, 1998.
7. Mauskopf JA, Paul JE, Wichman DS, White AD, Tilson HH. Economic Impact of Treatment of HIV-Positive Pregnant Women and Their Newborns With Zidovudine. Implications for HIV Screening. *JAMA* 1996;276:132-45.
8. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.
9. Postma MJ, Beck EJ, Mandalia S, Sherr L, Walters MDS, Houweling H, et al. Universal HIV screening of pregnant women in England: cost effectiveness analysis. *BMJ* 1999;318:1656-60.
10. The International Perinatal HIV Group (IPHG). The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1; a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
11. Postma MJ, Hoek JAR van den, Beck EJ, Heeg B, Jager JC, Coutinho RA. Farmaco-economische Evaluatie van universele HIV-screening in de Zwangerschap; een kosteneffectiviteitsanalyse voor Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:749-54.

5.2 Onder welke voorwaarden is post-expositie-profylaxe geïndiceerd na seksuele accidenten?

De gangbare praktijk in Nederland is dat na een prikaccident antiretrovirale medicatie wordt verstrekt indien er een verhoogd risico op HIV-besmetting bestaat.^{1,2} De gemiddelde kans op HIV-infectie na een prikaccident aan een HIV-positieve bron is 0,3%. De kans op transmissie na onveilig seksueel contact met een HIV-positieve bron varieert van 0,1 tot 3%. Anaal receptief contact heeft het grootste risico, gevolgd door vaginaal receptief contact. Insertief seksueel contact heeft een aanzienlijk lager risico.^{3,4} Transmissiekansen bij orogenitaal contact zijn kleiner dan 0,1%. Slijmvliedsdefecten, bloedbijmenging en de aanwezigheid van een andere SOA vergroten de transmissiekans aanzienlijk.⁵⁻⁷

Er is geen prospectief onderzoek dat aantoont dat post-expositie-profylaxe (PEP) na risicovolle sekscontacten de kans op HIV-transmissie vermindert of verhindert.⁸ Wel is er onderzoek gedaan naar transmissie bij prikaccidenten en naar verticale transmissie. Een case-control-studie bij prikaccidenten laat een risicoreductie van 81% zien bij gebruik van zidovudine.⁹ Deze studie heeft echter methodologische beperkingen. In een andere studie reduceerde zidovudine de verticale transmissie met 67%.¹⁰ Combinatie van antiretrovirale middelen geeft een nog grotere risicoreductie.¹¹ Wel zijn er dierexperimenten gepubliceerd die aantonen dat zidovudine, mits tijdig (binnen twee tot vier uren) toegediend, HIV-transmissie kan voorkomen bij blootstelling aan een hoeveelheid HIV die normaal tot infectie leidt.¹²

CONCLUSIE

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat PEP de kans op HIV-transmissie vermindert bij onveilig seksueel contact met een HIV-positieve partner.

- A2 Connor 1994¹⁰ ; Shi 1991 (dierexperimenteel)¹²
 B Cardo 1997⁹ ; Cohen 1997⁵ ; Ghijs 1997⁶ ; Vernazza 1997⁷
 C Katz 1998⁴ ; Orendi 1998¹¹ ; Royce 1997³
 D CDC 1998⁸ ; LCI 1999² ; Siemons 1996¹

Overige overwegingen

In de afweging om PEP al dan niet te verstrekken, dienen de voordelen van het mogelijk afwenden van een HIV-infectie afgewogen te worden tegen potentiële nadelen.¹³⁻¹⁶ Bij het verstrekken van PEP zal het merendeel van de individuen immers blootgesteld worden aan middelen met aanzienlijke bijwerkingen op korte termijn en voorsnog onbekende bijwerkingen op lange termijn (bijvoorbeeld op het gebied van toxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit).^{17,18}

Het verstrekken van PEP bij risicoaccidenten waarbij de kans op transmissie 0,1-0,3% of lager is, heeft een ongunstige kosteneffectiviteitsratio.^{19,20} De kosten-batenverhouding wordt

echter aanzienlijk beter bij scherpere indicatiestelling (PEP slechts verstrekken bij hoog-risico-accidenten). PEP dient zeker niet als ‘morning after’-alternatief te worden gepresenteerd maar de stelling dat PEP zou leiden tot een toename in onveilige seks is weinig onderbouwd.^{16,21}

De indicatiestelling dient te geschieden door een GG&GD-arts-infectieziekten en/of een AIDS-behandelaar.² Als er tot PEP besloten wordt, dient dit zo snel mogelijk gestart te worden, in elk geval binnen 48-72 uur na het accident. De behandeling wordt uitgevoerd door een AIDS-behandelaar, of, indien daar lokaal afspraken over zijn tussen GG&GD en AIDS-behandelaars, door een GG&GD-arts-infectieziekten.

Aanbeveling 26

Bij accidenteel onveilig anaal en/of vaginaal seksueel contact met een bekende HIV-positieve bron kan PEP overwogen worden. Terughoudendheid is geboden bij laag-risicoaccidenten om onnodige iatrogene schade te voorkomen. De indicatiestelling voor het geven van PEP is gegeven in tabel 5.2.1.

Tabel 5.2.1 Voorbeeld van een indicatieschema

| 1. Risicoaccident: PEP sterk overwogen |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> onbeschermd receptieve anale of vaginale seks bij bekende HIV-positieve bron; onbeschermd receptieve anale of vaginale seks bij mogelijk/waarschijnlijk* HIV-positieve bron en risicoverhogende omstandigheden zoals slijmvlieslaceraties, bloedbijmenging, gelijktijdig bestaan SOA en hoge viremie. |
| 2. Laag-risicoaccident : PEP met terughoudendheid afwegen |
| <ul style="list-style-type: none"> onbeschermd receptieve anale of vaginale seks bij mogelijk/waarschijnlijk* HIV-positieve bron zonder risicoverhogende omstandigheden (zie boven) |
| 3. Verwaarloosbaar klein-risicoaccident: PEP afraden |
| <ul style="list-style-type: none"> onbeschermd receptieve anale of vaginale seks bij onbekende maar niet waarschijnlijk* HIV-positieve bron met of zonder risicoverhogende omstandigheden (zie boven) andere (laag-risico) seksuele handelingen bij al dan niet bekend HIV-positieve bron (bijvoorbeeld orale seks met of zonder ejaculatie). |

* mogelijk/waarschijnlijk HIV-positieve bron: a-priori-kans op HIV-positiviteit moet meer zijn dan 10% (achtergrondprevalentie HIV).

Voorbeeldberekening

| HIV-achtergrondprevalentie | Infectiekans bij aard onveilige seks (BI-interval) | Kans op seroconversie (BW*) |
|--|--|-----------------------------|
| 100% (bekend HIV-positieve bron) | 2% (anaal receptief: 0,8-3,2%) | 2/100 (0,8-32%) |
| 10% (bv. onbekende bron darkroom) | 2% (anaal receptief: 0,8-3,2%) | 2/1.000 (0,08-3,2%) |
| 100% (bekend HIV-positieve bron) | (<) 0,1% (oraal met ejaculatie) | 1/1.000 (0,1%) |
| 1% (bv. onbekende Nederlandse heterovrouw) | 0,06% (insertieve seks: 0,03-0,09%) | 1/160.000 (0,0003-0,009%) |

* BW: Best case-Worst case: Best case: ondergrens gerapporteerde transmissiekansen; Worst case: bovengrens gerapporteerde transmissiekansen x factor 10 voor SOA/slijmvliesbloedingen etc.

Literatuur

- Siemons GHA, Wijngaarden J van. Richtlijnen m.b.t. post-expositie profylaxe m.b.t. HIV, 1996, Staatstoezicht volksgezondheid, Inspectie voor de gezondheidszorg.
- LCI. Draaiboek infectieziekten, prikaccidenten. LCI, Den Haag, januari 1999.
- Royce RA, Seña A, Cates W, et al. Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997;336:1072-8.
- Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. Ann Int Med 1998;128:306-12.
- Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. Lancet 1997;349:1868-73.
- Ghijs PD, Fransens K, Diallo MO, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexual transmitted diseases, and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. AIDS 1997;11: F85-93.
- Vernazza PL, Eron JJ, Fiscus SA, Cohen MS. Sexual transmission of HIV: infectiousness and prevention. AIDS 1999;13:155-66.
- Centers for Disease Control. Management of possible sexual, injecting drug-use, or other non-occupational exposure to HIV. Public Health Service Statement CDC. MMWR 1998;47:RR-17.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med 1997;337:1485-90.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994;331:1173-80.
- Orendi JM, Boer K, Loon AM van, et al. Verticale hiv-1-transmissie. I. Risico en preventie bij de zwangere. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2720-7.
- Shi CC, Kaneshima H, Rabin L, et al. Postexposure prophylaxis with zidovudine suppresses human immunodeficiency virus-type 1 infection in SCID-hu mice in a time-dependent manner. J Infect Dis 1991;163:625-7.
- Lurie P, Miller S, Hecht F, et al. Post exposure prophylaxis after nonoccupational exposure. Clinical, ethical, and policy considerations. JAMA 1998;280:1769-73.
- Evans B, Darbyshire J, Cartledge J. Should preventive antiretroviral treatment be offered following sexual exposure to HIV? Not Yet! Sex Transm Inf 1998;74:146-8.
- Desmond NM, Coker RJ. Should preventive antiretroviral treatment be offered following sexual exposure to HIV? The case for. Sex Transm Inf 1998;74:144-5.
- Bergen JEAM van. Post expositie profylaxe van hiv-infectie na onveilig seksueel contact? SOA-bulletin 1999;20:10-3.
- Puro V, for the Italian Registry of Post-Exposure Prophylaxis. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Lancet 2000;355:1556-7.
- Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP study. J Infect Dis 2001;183:707-14.
- Bergen JEAM van, Postma M. Kosten en baten van hiv-profylaxe na prikaccidenten. TSG 1998;76:2372-6.
- Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV. AIDS 1998;12:1067-78.
- Waldo CR, Stall RD, Coates TJ. Is offering post-exposure prevention for sexual exposures to HIV related to sexual risk behavior in gay men? AIDS 2000;14:1035-9.

5.3 Hoe lang moet iemand serologisch vervolgd worden na een mogelijke besmetting met HIV-1?

Op grond van literatuur uit de tweede helft van de tachtiger jaren wordt aangehouden dat de periode tussen besmetting en seroconversie meestal tussen de twee weken en drie maanden ligt, en slechts bij grote uitzondering langer dan zes maanden is.¹⁻⁴ De huidige generatie antistofscreeningstests zijn gevoeliger dan de eerste-generatietests, en het is dus waarschijnlijk zo dat met de huidige tests vrijwel alle seroconversies binnen drie maanden optreden.^{5,6} Als er sprake is van een symptomatische primaire HIV-infectie zijn met de huidige tests de antistoffen meestal binnen zeven dagen, en altijd binnen veertien dagen na het begin van de klachten aantoonbaar.^{6,7} Een symptomatische primaire HIV-infectie valt dus altijd vlak voor de seroconversie.

Vóór het aantoonbaar worden van de antistoffen kan er een korte periode zijn waarin al wel HIV-RNA of p24-antigeen aantoonbaar is. Deze periode duurt één tot drie weken.² Bij sterke verdenking op een primaire HIV-infectie moet dus naast een antistofscreening ook op HIV-RNA of p24-antigeen getest worden.

Het is niet bekend of bij het geven van HIV-post-exposure-profylaxe het optreden van antistoffen vertraagd wordt. Bij de behandeling van primaire HIV-infecties met antiretrovirale therapie treedt in ieder geval wel een vertraging in de antilichaamontwikkeling op.⁶ Om deze reden wordt in het geval van het geven van PEP aanbevolen de patiënt wel zes maanden te vervolgen.⁸

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Het is aangetoond dat seroconversie vrijwel altijd binnen zes maanden na blootstelling aan HIV optreedt en het is aannemelijk dat met de huidige generatie antistofscreeningstests seroconversie vrijwel altijd al binnen drie maanden aantoonbaar is. |
|----------|--|

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 4 | Aangezien HIV-post-exposure-profylaxe de ontwikkeling van antistoffen mogelijk vertraagt, lijkt onder deze omstandigheden een follow-up van zes maanden verstandig. |
| A2 | <i>Horsburgh 1989¹ ; Busch 1997² ; Sheppard 1993³ ; Matter 1995⁵ ; Thorstensson 1998⁷ ; Lindbäck 2000⁶</i> |
| C | <i>Alcibes 1993⁴</i> |
| D | <i>LCI 1999⁸</i> |

Overige overwegingen

In de LCI-richtlijnen⁸ wordt in alle gevallen een follow-up van zes maanden aangehouden. Als er echter geen PEP wordt gegeven is het aantal seroconversies tussen drie en zes maanden marginaal en dit weegt volgens de werkgroep niet op tegen de extra lange periode van onzekerheid, en de kans dat adviezen ten aanzien van veilige seks in deze langere periode niet nagevolgd worden.

Aanbeveling 27

Indien geen HIV-post-expositie-profylaxe wordt gegeven, is een follow-up van drie maanden toereikend. Aangezien PEP de ontwikkeling van antistoffen mogelijk vertraagt, is onder deze omstandigheden een follow-up van zes maanden geïndiceerd.

Literatuur

- Horsburgh CR, Jason J, Longini IM, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* 1989;2(8664):637-40.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(5B):117-24.
- Sheppard HW, Busch MP, Louie PH, Madej R, Rodgers GC. HIV-1 PCR and isolation in seroconverting and seronegative homosexual men: absence of long-term immunosilent infection. *J Acq Immune Defic Syndr* 1993;6:1339-46.
- Alcibes P, Munoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiol Rev* 1993;15:303-18.
- Matter L, Germann D. Detection of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 antibodies by new automated microparticle enzyme immunoassay for HIV types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 1995;33:2338-41.
- Lindbäck S, Thorstensson R, Karlsson AC, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. *AIDS* 2000;14:2333-9.
- Thorstensson R, Andersson S, Lindbäck S, et al. Evaluation of 14 commercial HIV-1/HIV-2 antibody assays using serum panels of different geographical origin and clinical stage including a unique seroconversion panel. *J Virol Meth* 1998;70:139-51.
- LCI. Draaiboek infectieziekten, prikaccidenten. LCI, Den Haag, januari 1999. www.lci.lcr.nl.

5.4 Zijn SOA een reden om een HIV-test voor te stellen? Is dit kosteneffectief?

De transmissie van een HIV-infectie hangt sterk samen met die van andere SOA. Personen die geïnfecteerd zijn met een andere SOA zijn ontvankelijker voor HIV. Ook vergroot de aanwezigheid van een andere SOA de kans op HIV-transmissie naar de partner(s).^{1,2} Buitenlandse onderzoeken geven aan dat bepaalde SOA, zoals syfilis, gonorrhoe en herpes simplex, het relatieve risico op HIV-transmissie aanzienlijk verhogen.² Een recente studie in

Afrika gaf aan dat goede behandeling van SOA de verspreiding van HIV remt en een gunstige kosteneffectiviteit heeft.³

Patiënten met SOA vertonen risicogedrag en zijn aldus 'at risk' voor een HIV-infectie. Onder bezoekers van een SOA-polikliniek in Amsterdam bleek de prevalentie van HIV relatief hoog (2,8%).^{4,5} De voordelen van HIV-screening bij patiënten met een andere SOA zijn tweeledig: enerzijds wordt door opsporing van de HIV-infectie in het asymptomatische stadium mogelijke verspreiding tegengegaan, anderzijds heeft de patiënt zelf ook baat bij een vroege ontdekking van de HIV-infectie. Immers, dan kan tijdig met combinatietherapie gestart worden, wat de overleving verbetert door het voorkómen van secundaire infecties.^{6,7}

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 1 | Het is aangetoond dat personen met een SOA een verhoogde kans hebben op een HIV-infectie en op transmissie van de HIV-infectie. |
| | A1 Fleming 1999 ² |
| | A2 Perez 1998 ¹ ; Gilson 1997 ³ |
| | B Hoek van den 1998 ⁴ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 3 | De werkgroep is van mening dat zowel uit het oogpunt van de patiënt als voor het voorkomen van secundaire infecties het zinvol is een HIV-infectie zo vroeg mogelijk op te sporen. |
| | C Postma 1999 ⁶ ; Holtgrave 1998 ⁷ |

Overige overwegingen

Voorlopig onderzoek naar de kosteneffectiviteit van HIV-screening van bezoekers van SOA-klinieken in Amsterdam gaf als resultaat dat deze interventie potentieel kostenbesparend is.⁵

Aanbeveling 28

De werkgroep is van mening dat een HIV-test moet worden aanbevolen bij bezoekers van een SOA-poli. Of een HIV-test moet worden aanbevolen bij SOA-patiënten in een andere setting is nog onduidelijk, maar deze kan afhankelijk van het risicogedrag wel ter sprake worden gebracht.

Literatuur

1. Perez G, Skurnick JH, Denny TN, Stephens R, Kennedy CA, et al. Herpes Simplex Type II and Mycoplasma genitalium as risk factors for heterosexual HIV transmission: Report from the Heterosexual HIV Transmission Study. *Intern J Inf Dis* 1998;3:5-11.
2. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Inf* 1999;75:3-17.
3. Gilson L, Mkanje R, Grosskurth H, Mosha F, Picard J, et al. Cost-effectiveness of improved treatment services for sexually transmitted diseases in preventing HIV-1 infection in Mwanza Region, Tanzania. *Lancet* 1997;350:1805-9.
4. Hoek JAR van den, Mulder-Folkerts DKF, Dukers NHTM, Fennema JSA, Coutinho RA. Surveillance van AIDS en HIV-infectie in Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2861-5.
5. Bos JM, Fennema JS, Postma MJ. Cost-effectiveness of HIV-screening of patients attending clinics for sexually transmitted diseases in Amsterdam. *AIDS*, submitted (also late-breaker Int AIDS Conf Durban 2000).
6. Postma MJ, Beck EJ, Mandalia S, Sherr L, Walters MDS, et al. Universal HIV screening of pregnant women in England: Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1999;318:1656-60.
7. Holtgrave DR (Ed.). *Handbook of economic evaluation of HIV prevention programs*, New York, Plenum Press, 1998.

5.5 Is een (pre)maligne cervixafwijking een reden om een HIV-test voor te stellen? Is het beleid met betrekking tot screenen op cervixafwijkingen anders bij HIV-positieve vrouwen?

Bij HIV-positieve vrouwen wordt een hogere incidentie gezien van HPV-infecties, met name van HPV-typen die geassocieerd zijn met cervixcarcinoom.^{1,2} Ook wordt vaker een persistente HPV-infectie gezien.¹ De odds ratio van HIV-positieve vrouwen om een cervicale neoplasie te ontwikkelen varieert van 3,5 (1,7-7,1) tot 4,9 (3,0-8,2).^{3,4} Na behandeling van Cervix Intra-epithelial Neoplasie (CIN) hebben HIV-positieve vrouwen een grotere kans op een recidief (OR 4,4 -6,3).^{5,6}

De kans dat een HPV-infectie persisteert is groter bij een CD4-aantal < 200 x 10⁶/l.¹ Ook het optreden van cervicale neoplasie en de kans op recidief na behandeling zijn groter bij een dalende immuniteit (CD4-aantal < 500 x 10⁶/l).^{2,4,7}

De CDC adviseert "een initiële screening met twee PAP-smears te verrichten met een interval van zes maanden, gevolgd door jaarlijkse screening". Bij een CD4-aantal kleiner dan 500 x 10⁶/l lijkt dit een kosteneffectieve benadering.^{8,9}

Toch lijkt het niet zinnig om bij afwijkende cervixcytologie of -histologie te screenen op HIV-infectie. Per jaar wordt in Nederland ongeveer 20.000 keer een afwijkende cervixcytologie vastgesteld¹⁰, in 1997 en 1998 werd bij maximaal twintig vrouwen de diagnose AIDS gesteld zonder dat er sprake was van een duidelijke risicofactor c.q. het behoren tot een bekende risicogroep voor HIV-infectie.¹¹ Aangezien het niet aannemelijk is dat al deze vrouwen een cervixafwijking hadden, is het duidelijk dat het screenen op HIV bij afwijkende cervixcytologie een

buitengewoon lage opbrengst zal hebben, tenzij de vrouw behoort tot één van de bekende risicogroepen voor HIV-infectie.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 1 | Het is aangetoond dat HIV-positieve vrouwen met een gedaalde cellulaire afweer ($< 500 \times 10^6/l$) een verhoogde kans hebben op cervicale neoplasie en recidief na behandeling. |
| | A1 Goldie 1999 ⁹ A2 Mandelblatt 1992 ³ ; Maiman 1993 ⁵ ; Wright 1994 ⁴ ; Fruchter 1996 ⁶ ; Sun 1997 ¹ ; Maiman 1998 ² ; Six 1998 ⁷ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 4 | De opbrengst van universele screening op HIV bij cervicale neoplasie is waarschijnlijk uiterst gering. |
|----------|--|

Aanbeveling 29

Een (pre)maligne cervixafwijking is geen reden om een HIV-test voor te stellen. Bij HIV-positieve vrouwen dient jaarlijks een PAP-smear te worden verricht.

Literatuur

1. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9.
2. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol* 1998;68:233-9.
3. Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992;6:173-8.
4. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994;84:591-7.
5. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993;82:170-4.
6. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996;87:338-44.
7. Six C, Heard I, Bergeron C, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS* 1998;12:1047-56.

8. 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. USPHS/IDSA Prevention of opportunistic infections working group. *MMWR* 1997;46 (RR-12):1-46.
9. Goldie SJ, Weinstein MC, Kuntz KM, et al. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women. *Ann Intern Med* 1999;130:97-107.
10. Burger M: Persoonlijke mededeling.
11. *Aids in Nederland* per 31 december 1998. *Infectieziektenbulletin* 1999;8(1):149-50.

5.6 Verloopt syfilis anders bij HIV? Zo ja, welke consequenties heeft dit voor diagnostiek en therapie?

In een aantal vergelijkende studies en een aantal overzichtsartikelen wordt gesteld dat bij HIV-geïnfecteerden syfilis een agressiever beloop kent: HIV-positieve patiënten met een vroege syfilis presenteren zich vaker dan HIV-negatieve patiënten met een secundaire syfilis. Met name bij HIV-positieven geeft syfilis vaker aanleiding tot een vroege neurosyfilis.¹⁻⁶ Ook wordt, met name bij inadequate behandeling, vaker een relaps gezien dan bij HIV-negatieven, vooral in de vorm van neurosyfilis.^{1,2} Hoe groot het risico is dat een HIV-infectie het beloop van syfilis nadelig beïnvloedt is niet exact bekend. Dit risico lijkt echter gering te zijn.^{7,8} Mogelijk hangt de grootte van het risico samen met de graad van immuundeficiëntie.^{4,5} Verschillende richtlijnen, waaronder deze richtlijn (zie hoofdstuk 9.2) raden aan HIV-seropositieve patiënten na behandeling voor vroege syfilis (syfilis I, syfilis II, syfilis latens minder dan één jaar tevoren geacquireerd) zorgvuldig te vervolgen.^{7,9} In Nederland werd in 1997 geadviseerd de patiënt niet alleen klinisch en serologisch zorgvuldig te vervolgen maar ook, twee jaar na therapie, de follow-up af te sluiten met onderzoek van de liquor cerebrospinalis. Dit is niet noodzakelijk bij HIV-seronegatieve patiënten.⁹

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 2 | Er zijn aanwijzingen dat syfilis bij HIV sneller aanleiding geeft tot neurosyfilis en falen van de therapie, al lijkt het risico gering. |
| | A2 Rolfs 1997 ⁶ B Musher 1990 ¹ ; Hutchinson 1994 ⁴ C Hook 1992 ² ; Tramont 1993 ³ ; Schofer 1996 ⁵ |

Sommige experts adviseren bij primaire, secundaire en vroege latente syfilis ten minste drie doses benzathinepenicilline (met een week interval).^{1,5,10} Bewijs dat intensievere therapie een betere korte- en langetermijneffectiviteit heeft ontbreekt echter.⁶ De CDC-Richtlijnen 1998 bevelen dit dan ook niet aan als standaardtherapie: ook bij HIV-positieven zou men met één

injectie benzathinepenicilline kunnen volstaan⁷ (zie ook hoofdstuk 1.2). Met name bij ernstige immuundeficiënte patiënten kan overwogen worden meer agressieve therapie te geven.

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 3 | Het is controversieel of bij primaire, secundaire en vroege latente syfilis drie doses (met een week interval) in plaats van één dosis benzathinepenicilline gegeven moeten worden. Drie doses verdienen wel de voorkeur bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie. |
| | A2 <i>Rolfs 1997</i> ⁶ |
| | B <i>Musher 1990</i> ¹ |
| | C <i>Schofer 1996</i> ⁵ ; <i>Musher 1991</i> ¹⁰ |
| | D <i>CDC 1998</i> ⁷ |

Er is casuïstiek dat bij uitzondering de gebruikelijke diagnostiek bij HIV-positieven negatief kan zijn, met name bij zeer slechte immuniteit.^{1,2,5} In twee retrospectieve studies leek de sensitiviteit en specificiteit van de Rapid Plasma Reagine (RPR) sneldiagnostiektest niet wezenlijk beïnvloed te worden.^{11,12}

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 2 | Het is aannemelijk dat voor de diagnostiek van een actieve syfilis de gebruikelijke diagnostiek volstaat. Alleen bij zeer slechte immuniteit kan de diagnostiek falen. |
| | B <i>Rusnak 1994</i> ¹² ; <i>Musher 1990</i> ¹ |
| | C <i>Hutchinson 1991</i> ¹¹ ; <i>Hook 1992</i> ² ; <i>Schofer 1996</i> ⁵ |

Bij de behandeling van syfilis wordt bij HIV-positieve patiënten vaker onvoldoende daling van de RPR (serologisch falen) gezien.^{6,13,14} Ook lijkt de RPR bij HIV-positieven na therapie langzamer te dalen.^{6,14} Op korte termijn leidt dit echter niet tot meer gevallen van klinisch falen.^{6,14} Retrospectief bleek dat bij HIV-seropositieven na therapie de treponemale tests negatief kunnen worden, tot 40% bij symptomatische HIV-infectie.^{15,16} Bij de behandeling van neurosyfilis met hoge doses intraveneuspenicilline is er een reële kans op relaps.^{17,18} Zorgvuldige follow-up is dus geboden bij de behandeling van syfilis bij HIV-seropositieven, in het bijzonder bij de behandeling van neurosyfilis.

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Het is aangetoond dat bij HIV-positieve patiënten na behandeling vaker een onvoldoende daling van de RPR (serologisch falen) wordt gezien. Het is onduidelijk of dit ook leidt tot meer late recidieven. |
| | A2 <i>Telzak 1991</i> ¹³ ; <i>Yinnon 1996</i> ¹⁴ ; <i>Rolfs 1997</i> ⁶ |

Aanbeveling 30

In het algemeen verloopt een syfilisinfectie bij HIV-geïnfecteerden niet anders dan bij niet-HIV-geïnfecteerden. De diagnostiek en behandeling van syfilis kunnen bij HIV-seropositieven en HIV-seronegatieven op dezelfde wijze plaatsvinden. Na behandeling van vroege syfilis bij HIV-seropositieven is zorgvuldige follow-up aangewezen. Deze bestaat uit klinische en serologische follow-up plus onderzoek van de liquor cerebrospinalis twee jaar na therapie.

Literatuur

- Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-81.
- Hook III EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-9.
- Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. New York, Churchill Livingstone, 1995: 2117-33.
- Hutchinson CM, Hook EW, Shepherd M, et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994;121:94-9.
- Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. *Genitourin Med* 1996;72:176-81.
- 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. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47(RR-1):28-49.
- Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady WT, Radolf JD, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001;28:158-65.
- Vorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, et al (eds). *SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997*. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, 1997.
- Musher DM. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. *J Infect Dis* 1991;163:1201-6.
- Hutchinson CM, Rompalo AM, Reichart CA, et al. Characteristics of patients with syphilis attending Baltimore STD clinics. *Arch Intern Med* 1991;151:511-6.
- Rusnak JM, Butzin C, McGlasson D, et al. False-positive rapid plasma reagin tests in human immunodeficiency virus infection and relationship to anti-cardiolipin antibody and serum immunoglobulin levels. *J Infect Dis* 1994;169:1356-9.

13. Telzak EE, Zweig Greenberg MS, Harrison J, et al. Syphilis treatment response in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991;5:591-5.
14. Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, et al. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 1996;156:321-5.
15. Haas JS, Bolan G, Larsen SA, et al. Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990;162:862-6.
16. Johnson PDR, Graves SR, Stewart L, et al. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991;5:419-23.
17. Gordon SM, Eaton ME, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1469-73.
18. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med* 1995;99:55-63.

5.7 Moeten twee partners die beiden HIV-positief zijn veilig vrijen?

Superinfectie is het fenomeen dat iemand die al seropositief is, nogmaals geïnfecteerd wordt, met een ander HIV-subtype of variantvirus. Vooral voor mensen die beiden HIV-positief zijn en samen een seksuele relatie willen, is de vraag naar de risico's van onbeschermd seks actueel.

Al lijken superinfecties niet vaak voor te komen, virologische studies geven aan dat superinfectie wel degelijk mogelijk is, bijvoorbeeld tussen HIV-1 en HIV-2.¹ Re-infectie *in vitro* met een zelfde HIV-type lijkt moeilijker of onmogelijk², maar onder experimentele omstandigheden is een superinfectie met een andere HIV-1-stam bij chimpansees zeer wel mogelijk.^{3,4} De detectie van deze stammen is echter lastig.⁴ De beschikbare data tonen aan dat dubbelinfecties en superinfecties met HIV-1 zeldzaam zijn, en alleen voorkomen gedurende een korte tijd na de eerste infectie, als de anti-HIV-immuunrespons nog niet ontwikkeld is.⁵ Uit cohort-studies blijkt overigens dat er geen duidelijk slechtere prognose is voor mensen die meerdere seksuele partners hadden, en dus theoretisch een grotere kans hadden op superinfecties.^{5,6}

Bij behandelde patiënten is eventuele resistentie nog een bijkomend probleem. Meestal is er binnen een patiënt sprake van dominantie van één HIV-type waarna deze variant door mutatie uitwaaiert in een aantal quasi-species; bij gebruik van antiretrovirale middelen is er kans op ontwikkeling van resistentie. Overdracht van resistente virussen is welbekend.⁷ Inmiddels is ook overdracht van multiresistente virussen beschreven, waarbij de indexpersoon HAART gebruikte.⁸

Ook in een vaste relatie waarbij beiden aanvankelijk door hetzelfde virus geïnfecteerd zijn, bestaat dus theoretisch het gevaar van overdracht van resistente stammen indien slechts één van beiden antiretrovirale therapie krijgt.

Overigens is er ook een andere reden voor 'veilige seks' tussen HIV-positieve personen. Andere SOA's, zoals condylomata accuminata, worden bij een HIV-infectie makkelijker opgelopen, kunnen agressiever verlopen en zijn soms moeilijker behandelbaar. Ook het humaan herpes virus type 8, dat bij het ontstaan van het Kaposi-saroom betrokken is, wordt waarschijnlijk met onveilige (orale) seks overgebracht.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Het risico op superinfectie lijkt klein. Er zijn echter aanwijzingen dat een infectie met een andere, eventueel (multi)resistente virusvariant niet uitgesloten is. |
| | B Fultz 1997 ³ ; Fultz 1998 ⁴ ; Hart 1990 ² ; Le Guern 1992 ¹ ; Bayer 2001 ⁵ |
| | C Hecht 1998 ⁸ ; Wainberg 1998 ⁷ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 4 | Preventie van andere SOA die bij HIV-positiviteit agressiever kunnen verlopen en moeilijker therapietogankelijk zijn, alsmede het risico op infectie met humaan herpes virus type 8 (en daarmee het ontstaan van Kaposi-saroom) is een andere reden voor HIV-positieve personen om ook met andere HIV-positieve partner(s) veilig te blijven vrijen. |
|----------|--|

Aanbeveling 31

De werkgroep is van mening dat ook twee partners die beiden seropositief zijn, geadviseerd moet worden veilig te vrijen.

Literatuur

1. Le Guern M, Levy JA. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 can superinfect HIV-2 infected cells: pseudotype virions produced with expanded cellular host range. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:363-7.
2. Hart AR, Cloyd MW. Interference patterns of human immunodeficiency viruses HIV-1 and HIV-2. *Virology* 1990;177:1-10.
3. Fultz PN, Yue L, Wei Q, Girard M. Human immunodeficiency virus type 1 intersubtype (B/E) recombination in a superinfected chimpanzee. *J Virol* 1997;71:7990-5.
4. Fultz PN, Wei Q, Yue L, Bradley K. Are infections with two (or more) HIV-1 strains really rare events? Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sept 1998, San Diego, USA. Abstract I-33.
5. Bayer R, Goudsmit J, Lukashov V, Wainberg MA. The risk of simultaneous and consecutive infections with multiple strains of HIV-1: impact on disease progression. *International AIDS Society Newsletter*, May 2001 (18):12-5.

6. Coutinho RA. Verslag van de Expert meeting superinfectie, GG & GD Amsterdam, 29 mei 1997. Schorerstichting 1997.
7. Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. JAMA 1998; 279:1977-83.
8. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse transcriptase and protease inhibitors. N Engl J Med 1998;339:307-12.

Hoofdstuk 6

Herpes genitalis

6.1 Is celkweek nog steeds de gouden standaard bij de diagnostiek van genitale HSV-infecties?

Verschillende technieken kunnen worden toegepast voor het aantonen van herpes-simplex-virus in monsters afgenomen van een laesie die verdacht is voor genitale herpes: virologisch onderzoek met behulp van celkweek, serologische methoden en nucleïnezuuramplificatietechnieken.¹⁻³ De gebruikte transportmedia hangen af van de methode die wordt gebruikt in het laboratorium waar het onderzoek uitgevoerd wordt.

De viruskweek is altijd als gouden standaard gehanteerd voor het aantonen van HSV-infecties. Uit verschillende studies blijkt echter dat nucleïnezuuramplificatietechnieken gevoeliger zijn dan de gouden standaard.^{1,4-6} De hogere gevoeligheid geldt vooral voor het aantonen van herpes-simplex-virus type 2.⁴

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Nucleïnezuuramplificatietechnieken zijn, voor het aantonen van met name herpes-simplex-virus type 2, gevoeliger dan de celkweek. |
| | <i>A2 Bruisten 2000a⁴ ; Bruisten 2000b⁵ ; Koutsky 1992⁶</i> |
| | <i>D Ashley 1993¹</i> |

Overige overwegingen

Niet alle laboratoria in Nederland beschikken over nucleïnezuuramplificatietechnieken.

Aanbeveling 32

Voor de diagnostiek van genitale HSV-infecties gaat de voorkeur uit naar nucleïnezuuramplificatietechnieken. Indien deze niet beschikbaar zijn, kan een viruskweek worden gedaan.

Literatuur

1. Ashley RL. Laboratory techniques in the diagnosis of herpes simplex virus infection. *Genitourin Med* 1993;69:174-83. (D)
2. Corey L, Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Sparling PF, Mårdh P-A, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al (eds). *Sexually Transmitted Diseases*, 3e ed. New York, McGraw-Hill, 2000: 300. (D)
3. Verano L, Michalski FJ. Comparison of a direct antigen enzyme immunoassay, Herpcheck, with cell culture for detection of herpes simplex virus from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1995;33:1378-9. (A2)
4. Bruisten S, Pijl A, Lee S, Cairo I, Peerbooms, Spaargaren J. Sampling order significantly influences the detection of HSV-1 and HSV-2 genital ulcer in disease. Poster 156. *European Virology 2000*, Glasgow. (http://www.euro-virology.com/abstracts/escv_qual_cont.pdf). (A2)
5. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, Pijl A, Buimer M, Peerbooms P, Van Dijk E, Meijer A, Ossewaarde JM, Van Doornum GJJ. Diagnosing genital ulcer disease in an Amsterdam clinic for sexually transmitted diseases. *J Clin Microbiol* 2001;39:601-5. (A2)
6. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlow CM, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation procedures. *N Engl J Med* 1992;326:1533-9. (A2)

6.2 Wat is de plaats van serologische technieken voor het aantonen van een herpes-simplex-virusinfectie?

Bij serologische technieken, zoals de huidige herpes-typespecifieke antistoftechnieken, wordt slechts de aanwezigheid van antistoffen vastgesteld. Infecties uit het verleden kunnen niet worden onderscheiden van huidige infecties. De aangetoonde antistoffen geven geen informatie over het tijdstip waarop de infectie is opgelopen, noch over de plaats van de infectie. Bovendien kan de antistofontwikkeling bij HSV-infecties met de huidige technieken pas laat in de infectie worden aangetoond. Serologische technieken zijn derhalve in de dagelijkse praktijk niet geschikt voor het stellen van de diagnose genitale herpes.¹⁻⁷ De serologische technieken zijn eerder geschikt voor gebruik in epidemiologische studies dan voor individueel diagnostisch onderzoek.^{1,7,8}

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 2 | Serologische technieken zijn voor de kliniek niet geschikt voor het stellen van de diagnose genitale herpes. |
| A2 | <i>Eis-Hubinger 1999² ; Gopal 2000³ ; Groen 1998⁴ ; Munday 1998⁵ ; Slomka, 1996⁶ ; Slomka 1998⁸ ; Van Doornum 2000⁷</i> |
| D | <i>Brugha 1999¹</i> |

Aanbeveling 33

Serologische technieken zijn voor de kliniek niet geschikt voor het stellen van de diagnose genitale herpes.

Literatuur

1. Brugha R, Brown D, Meheus A, Renton A. Should we be screening for asymptomatic HSV infections? *Sex Transm Dis* 1999;75:142-4. (D)
2. Eis-Hubinger AM, Daumer M, Matz B, Schneeweis KE. Evaluation of three glycoprotein G-2 based enzyme immunoassays for detection of antibodies to herpes virus type 2 in human sera. *J Clin Microbiol* 1999;37:1242-6. (A2)
3. Gopal R, Gibbs T, Slomka MJ, Whitworth J, Carpenter LM, Vyse A, et al. A monoclonal blocking EIA for herpes simplex virus type 2 (HSV-2) antibody: Validation for seroepidemiological studies in Africa. *J Virol Methods* 2000;87(1-2):71-80. (A2)
4. Groen J, Dijk G van, Niesters HGM, Meijden WI van der, Osterhaus ADME. Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays and one rapid immunoblot assay for the detection of herpes simplex virus type 2-specific antibodies in serum. *J Clin Microbiol* 1998;36:845-7. (A2)
5. Munday PE, Vuddamalay J, Slomka MJ, Brown DWG. Role of type specific herpes simplex virus serology in the diagnosis and management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1998;74:175-8. (D)
6. Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Moulds M, Brown DWG. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998;55:177-83. (A2)
7. Doornum GJJ van, Hoek JAR van den, Buimer M, Cairo I, Slomka MJ, Brown D. Comparison of a monoclonal antibody-blocking enzyme-linked immunoassay and a strip immunoblot assay for identifying type-specific HSV-2 serological responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:641-4. (A2)
8. Slomka MJ. Seroepidemiology and control of genital herpes; the value of type specific antibodies to herpes simplex virus. *Commun Dis Rep* 1996;6(3):R41-5. (A2)

Hoofdstuk 7

Herpes en zwangerschap

Herpes neonatorum is een potentieel levensbedreigende aandoening. Ten minste 50% van de geïnfecteerde kinderen overlijdt of houdt psychomotore restverschijnselen.¹ In de literatuur worden sterk uiteenlopende incidentiecijfers genoemd, variërend van 1 op 7.500 levendgeborenen in de Verenigde Staten² tot 1 op 60.000 in Groot-Brittannië.³ Op basis van een inmiddels drie maal herhaalde enquête onder gynaecologen, kinderartsen en virologische laboratoria in de periode 1981-1998, is het incidentiecijfer voor Nederland 2 à 3 per 100.000 levendgeborenen (zie ook 7.1).⁴⁻⁶ Ongeveer driekwart van de met herpesvirus geïnfecteerde kinderen wordt geboren uit moeders die niet bekend zijn met herpes genitalis.⁷ De ernst van de infectie rechtvaardigt op zich het streven om verticale transmissie van herpes-simplexvirus (HSV) zoveel mogelijk te voorkómen. Er bestaan echter aanzienlijke verschillen van inzicht -met name tussen de Verenigde Staten en West-Europa- met betrekking tot de vraag hoe ver men bij deze pogingen moet gaan. Terwijl het een en ander ongetwijfeld zal samenhangen met de sterk uiteenlopende incidentie, lijkt een verschil in 'juridisch klimaat' tevens een rol te spelen.

Voor wat betreft de Nederlandse situatie lijkt het, gezien de gunstige ervaringen met het tot nu toe gevoerde beleid, niet noodzakelijk de oude consensustekst indringend te herzien. Wel is het van belang de belangrijkste 'vragen uit de praktijk', vooral te verwachten van verloskundigen en gynaecologen, en de antwoorden hierop, nog eens zorgvuldig onder de loep te nemen. Overigens moet er rekening mee worden gehouden dat zwangeren in toenemende mate via het Internet geïnformeerd raken over het – ook elders – gevoerde beleid ten aanzien van 'herpes en zwangerschap'. Dit betekent voor de hulpverlener of eventueel de 'expert' dat ook ten aanzien van beleid dat (nog) niet in Nederland wordt voorgestaan, adequaat commentaar moet kunnen worden geleverd. Voor wat betreft dit laatste zou vooral gedacht kunnen worden aan (1) aciclovir-profylaxe en (2) gebruik van HSV-typespecifieke serologie.

Literatuur

1. Scott LL, Hollier LM, Dias K. Perinatal herpesvirus infections: Herpes Simplex, varicella and cytomegalovirus. *Inf Dis Clin North Am* 1997;11:27-32.
2. Chuang T. Neonatal herpes: incidence, prevention and consequences. *Am J Prev Med* 1988;4:47-53.
3. Tookey P, Peckham C. Neonatal herpes simplex infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10: 432-42.
4. Meijden WI van der, Dumas AM. Consensus preventie van herpes neonatorum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:2030-4.

5. Everdingen JJE van, Peeters MF, Have P ten. Neonatal herpes policy in The Netherlands: five years after a consensus conference. *J Perinat Med* 1993;21:31-5.
6. Gaytant MA, Steegers EAP, Cromvoirt PLM, et al. De incidentie van herpes neonatorum in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1832-6.
7. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex infection in neonates. *J Infect Dis* 1988;158:109-16.

7.1 Hoe belangrijk is postnatale besmetting met HSV? Wat zijn hiervoor de gegevens uit eigen land? Wat is de incidentie van virologisch bewezen herpes neonatorum in Nederland?

Voor de consensusbijeenkomsten van 1987 en 1992 is over de periodes 1981-1985 en 1987-1991 door middel van enquêtes onderzoek gedaan naar het vóórkomen van herpes neonatorum in Nederland. Begin 1999 is door onderzoekers in Nijmegen in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO opnieuw een enquête gehouden onder Nederlandse gynaecologen, kinderartsen en virologen, nu over de periode 1992-1998.

Resultaten

Informatie is verkregen van 23 van de in totaal 24 laboratoria (96%) die herpesdiagnostiek uitvoeren. Twintig van de 24 laboratoria (80%) hadden de enquête volledig ingevuld. Deze laboratoria meldden 33 gevallen van virologisch bewezen herpes neonatorum:

| Soort infectie | Aantal (%) | Waarschijnlijk genitaal | Durante partu | Postnataal | Onbekend |
|----------------|------------------|-------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| HSV type 1 | 24 (73%) | 1 | 2 | 3 | 18 |
| HSV type 2 | 3 (9%) | 3 | | | |
| Onbekend | 6 (18%) | 6 | | | |
| Totaal | 33 (100%) | 1 (3%) | 2 (6%) | 3 (9%) | 27 (82%) |

Bij de twee voorafgaande studies was in 27% respectievelijk 32% sprake van een postnatale besmetting, nu in slechts 9%. Helaas was in de meeste gevallen niet te achterhalen hoe de besmetting tot stand was gekomen (82%). Drie laboratoria waren niet in staat om van alle onderzoeksjaren de gewenste informatie te achterhalen in verband met tussentijdse wisseling van het computersysteem. Bovengenoemd aantal van 33 gevallen van bewezen herpes neonatorum is derhalve waarschijnlijk een onderschatting. Extrapolatie van deze gegevens leidt tot een geschatte incidentie van 2,4 per 100.000 levendgeborenen (op basis van gemiddeld 194.000 levendgeborenen per jaar in de periode 1992-1998. Bron: CBS). HSV type 2 is

in de periode 1992-1998 minder vaak als verwekker van herpes neonatorum gevonden dan in de perioden 1981-1985 en 1987-1991.

| Soort infectie | 1981-1985 | 1987-1991 | 1992-1998 |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HSV type 1 | 15 (58%) | 12 (63%) | 24 (73%) |
| HSV type 2 | 7 (27%) | 4 (21%) | 3 (9%) |
| Onbekend | 4 (15%) | 3 (16%) | 6 (18%) |
| Totaal | 26 (100%) | 19 (100%) | 33 (100%) |
| | 2,9/100.000 | 2,0/100.000 | 2,4/100.000 |

Van de 64 aan kinderartsen verstuurdde enquêtes werden er 48 geretourneerd (75%). Slechts 27 van de 64 enquêtes (42%) waren volledig ingevuld. Deze kinderartsen beschrijven 13 gevallen van herpes neonatorum:

| Soort infectie | Aantal (%) | | Transmissie | | | Kind overleden |
|----------------|-------------------------|----------|---------------|-------------|----------|----------------|
| | Waarschijnlijk genitaal | | Durante partu | Post-nataal | Onbekend | |
| HSV type 1 | 8 (62%) | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 |
| HSV type 2 | 2 (15%) | | | | 2 | 1 |
| Onbekend | 3 (23%) | | | 1 | 2 | 1 |
| Totaal | 13 (100%) | 1 | 2 | 2 | 8 | 5 |

Ook uit de rapportage door de kinderartsen is ten aanzien van de wijze van besmetting niet veel bekend. Wel blijkt uit de rapportage dat HSV type 2 ook hier duidelijk in de minderheid is.

Vergelijking met andere landen

In de literatuur zijn incidenties beschreven variërend van 0/100.000 tot 27/100.000. In de ons omringende landen (Engeland, Denemarken, Zweden) zijn incidenties beschreven van 1 tot 6 per 100.000.¹⁻⁴

CONCLUSIE

Niveau 3

In de periode 1992-1998 is de incidentie van herpes neonatorum niet toegenomen (2,4 per 100.000 levendgeborenen, in vergelijking met 2,5 per 100.000 voor de periode 1981-1991). De rol van HSV type 2 als verwekker van herpes neonatorum is niet toegenomen. De rol van HSV type 1 lijkt daarentegen wel toe te nemen. Over het aandeel van *postnataal* verkregen HSV-infecties kan, in verband met het ontbreken van informatie, niets met zekerheid worden gezegd.

De informatie is retrospectief verkregen en doordat de data grotendeels op grond van herin-nering zijn gereproduceerd, mag men aannemen dat voornamelijk ernstige gevallen zijn gemeld en er dus sprake is van onderrapportage. Ook voor de laboratoriumgegevens geldt dat onderzoek met name zal zijn aangevraagd bij een ernstig beloop. De geautomatiseerde labora-toriumgegevens vormen echter de meest betrouwbare bron.

Literatuur

1. Fonnest G, Fuente de la Fonnest I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997;76:355-8.
2. Gaytant MA, Cromvoirt M van, Steegers E, et al. De incidentie van herpes neonatorum in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1832-6.
3. Koskiniemi M, Happonen JM, Jarvenpaa AL, et al. Neonatal herpes simplex virus infection: a report of 43 patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989;30:30-5.
4. Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1996;10:432-42.

7.2 Onder welke omstandigheden is het bij een zwangere die voor het eerst wordt geconfronteerd met herpes genitalis, aan te raden de bevalling door middel van een sectio caesarea te laten plaatsvinden?

Er bestaat – vooralsnog – communis opinio ten aanzien van de noodzaak om bij vrouwen die in de ‘laatste’ weken van de zwangerschap worden geconfronteerd met ‘primaire’ herpes genitalis de baring door een – al dan niet electieve – sectio caesarea te laten plaatsvinden.¹⁻⁴ In de praktijk van alledag wordt een ‘primo-infectie’ doorgaans gediagnosticeerd op basis van het klinisch beeld: er is sprake van talrijke pijnlijke en bilaterale laesies met daarnaast ingui-nale lymfadenopathie en algehele malaise. Ter bevestiging van de diagnose dient materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen. In zo’n situatie is er (vaak) sprake van een grote hoeveelheid virus in de tractus genitalis (met betrokkenheid van de cervix uteri) en ontbre-kende neutraliserende antistoffen.⁵ De kans op verticale transmissie bedraagt dan $\pm 50\%$.^{6,7} Als kort na de primaire infectie de bevalling op gang komt, wordt wel geadviseerd de zwan-gere intraveneus aciclovir toe te dienen teneinde de viremie zoveel mogelijk te verminderen en aansluitend een sectio te verrichten. Als de eerste herpesepisode reeds achter de rug is, kan een electieve sectio plaatsvinden, bij voorkeur rond de 38^e zwangerschapsweek.⁴ Echter, de mate waarin een sectio caesarea neonatale herpes voorkomt, is in feite onbekend. Er worden slechts sporadisch suggesties gedaan met betrekking tot de termijn die na een ‘primaire’ herpes genitalis verlopen moet zijn, alvorens een vaginale baring zou kunnen worden geaccepteerd. Een termijn van vier tot zes weken wordt wel genoemd, waarschijnlijk gebaseerd op het feit dat er kort na primaire infecties vaak sprake is van asymptomatische recidieven.² Een ander, wel-licht belangrijker, argument is het feit dat seroconversie, dus de vorming van neutraliserende

antistoffen tegen het oorzakelijke virus, over het algemeen vier tot zes weken in beslag neemt.⁸

Een complicerende factor is dat het op basis van het klinische beeld eigenlijk onmogelijk is om onderscheid te maken tussen primaire en recidiverende infecties. In een recent gepubli-ceerd onderzoek bleek dat van 23 zwangere vrouwen bij wie op basis van het klinische beeld (zie boven) de diagnose ‘primaire’ herpes genitalis werd gesteld, er bij 19 sprake was van een – uitgebreid – recidief.⁹ Men pleit dan ook voor het toepassen van zowel virusisolatie als HSV-typespecifieke serologie.

CONCLUSIE

Niveau 3

Alhoewel een uitgebreide genitale HSV-infectie doorgaans berust op een primaire infectie, is een zeker onderscheid tussen recidiverende en primaire infecties op basis van het klinisch beeld niet mogelijk.

C Hensleigh 1997⁹

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat bij voor het eerst optredende -al dan niet uitgebreide- en voor herpes genitalis verdachte laesies tijdens de laatste zes weken van de zwangerschap virusisolatie moet plaatsvinden. Daarnaast kan HSV-typespecifieke serologie worden over-wogen om na te gaan of het al dan niet om een primaire infectie gaat. Overigens is HSV-type-specifieke serologie (nog) niet overal in Nederland beschikbaar en moet tevens rekening worden gehouden met fout-positieve en fout-negatieve testresultaten.¹⁰

Aanbeveling 34

Bij een (vermoedelijk) primaire anogenitale HSV-infectie in de laatste zes weken van de zwangerschap wordt een sectio caesarea aanbevolen.

Literatuur

1. Consensus Preventie van Herpes Neonatorum. In: Everdingen JJE van (ed). *Consensus in de Geneeskunde*, Bunge, Utrecht, 1991.
2. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:1031-8.
3. Blanchier H, Huraux J-M, Huraux-Rendu C, Sainte-Croix le Baleur A. Genital herpes and pregnancy-preventive measures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:33-8.
4. Smith JR, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105: 255-60.

5. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arwin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987;316:240-4.
6. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:825-37.
7. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2 (third of three parts). *N Engl J Med* 1973;289:781-9.
8. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
9. Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, Greenspoon J, Yasukawa L, Prober CG. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections. *Obstet Gynecol* 1997;89:891-5.
10. Groen J, Dijk G van, Niesters HGM, Meijden WI van der, Osterhaus ADME. Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays and one rapid immunoblot assay for detection of herpes simplex virus type 2-specific antibodies in serum. *J Clin Microbiol* 1998;36:845-7.

7.3 In welke situaties moet het gebruik van aciclovir bij zwangeren (bekend) met herpes genitalis worden overwogen?

Omdat behalve de zwangere zelf ook de foetus aan (val-)aciclovir wordt blootgesteld, dient het gebruik ervan tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk tot strikte indicaties beperkt te blijven. Het 'Acyclovir in Pregnancy Registry' waarin sinds 1984 de gegevens van meer dan 1.200 zwangeren die met (val-)aciclovir werden behandeld, zijn verzameld, heeft vooralsnog geen aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. Overigens zijn de ervaringen met het gebruik van valaciclovir tijdens de zwangerschap nog te beperkt om hier een uitspraak over te kunnen doen.¹ Farmacokinetisch onderzoek bij zwangeren à terme bekend met recidiverende herpes genitalis, waarbij vanaf een zwangerschapsduur van 38 weken 3 dd 200 mg, dan wel 3 dd 400 mg aciclovir werd gebruikt, toonde geen significant verschil tussen maternale en neonatale serumspiegels. Aciclovir werd door alle kinderen goed verdragen.² Desalniettemin adviseren de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aciclovir alléén toe te passen als sprake is van een 'levensbedreigende' infectie bij de zwangere. Het behandelen van recidieven en (gedurende het laatste trimester) suppressieve therapie worden uitdrukkelijk uitgesloten.³ Gedissemineerde HSV-infecties zijn zeldzaam, maar komen relatief gezien vaak voor bij zwangeren. Dit heeft mogelijk te maken met veranderingen in de cellulaire en humorale immuniteit, die naarmate de zwangerschap vordert meer uitgesproken zijn.⁴ Het is duidelijk dat gedissemineerde HSV-infecties, die uitsluitend optreden bij – al dan niet symptomatische – primaire infecties, onverwijd met (i.v.) aciclovir behandeld moeten worden. In meer op de dagelijkse praktijk gerichte publicaties wordt, alhoewel (val-)aciclovir nog niet is geregistreerd voor gebruik tijdens de zwangerschap, in toenemende mate een lans gebroken voor het gebruik van het middel bij uitgebreide en veel hinder veroorzakende herpes genitalis.^{5,6}

De discussie rond het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap is de laatste tijd vooral toegespitst op de profylactische toediening van aciclovir, vanaf de 36^e zwangerschapsweek, aan zwangeren die bekend zijn met recidiverende herpes genitalis. Dit om het optreden van symptomatische recidieven tijdens de baring en de dientengevolge – althans volgens een aantal vigerende richtlijnen – noodzakelijke sectio caesarea te voorkómen.

Er zijn tot op heden twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies verricht naar het effect van profylactische toediening van aciclovir op het voorkómen van sectio's caesarea. Beide studies werden gekenmerkt door problemen met de inclusie van voldoende patiënten. Bij patiënten die pas tijdens de zwangerschap een eerste herpes-episode doormaakten bleek de profylaxe werkzaam⁷, bij hen die bekend waren met recidiverende herpes genitalis niet.⁸ Uit een recent uitgevoerde kosten-batenanalyse bleek aciclovirprofylaxe in de laatste weken van de zwangerschap effectiever dan de (huidige) strategie van het uitvoeren van een sectio caesarea bij alle vrouwen met herpeslaesies tijdens de baring.⁹

Aciclovirprofylaxe lijkt, vooral in de USA, steeds meer 'standard of care' te worden. De eigenlijk noodzakelijke, voldoende grootschalige en placebogecontroleerde studie die een uitspraak zou kunnen doen over het rendement van aciclovirprofylaxe zal waarschijnlijk niet (meer) kunnen worden gerealiseerd. Tegen deze gang van zaken werd recentelijk door een gezaghebbend deskundige ernstig bezwaar gemaakt.¹⁰

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Het rendement van profylactisch gebruik van aciclovir in de laatste maand van de zwangerschap is niet voldoende bewezen. |
| | A2 Scott 1996 ⁷ ; Brocklehurst 1998 ⁸ |
| | C Brocklehurst 1997 ¹¹ |

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 4 | Over de veiligheid van het gebruik van valaciclovir tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens. |
| | D Brown 1999 ¹⁰ |

Overige overwegingen

Alhoewel 'goedkoper' dan het uitvoeren van een sectio, is aciclovirprofylaxe kostbaar: er moeten ongeveer 2.000 vrouwen aciclovir gebruiken om één geval van neonatale herpes te voorkómen, wat neerkomt op een bedrag van ruim US\$ 900.000.⁹ De kritiek die op deze analyse werd geleverd spitste zich vooral toe op de -volgens de auteurs van het commentaar- onjuiste inschatting van de mate van bewijs, onder andere voor de werkzaamheid van aciclovir (te hoog) en de effectiviteit van een sectio caesarea (te hoog).¹¹

Aanbeveling 35

De werkgroep adviseert zwangeren met een uitgebreide en veel klachten veroorzakende, al dan niet primaire, herpes genitalis met aciclovir te behandelen, onafhankelijk van de duur van de zwangerschap. Hierbij kan hetzelfde doseringsschema als bij niet-zwangeren worden gehanteerd.

Literatuur

1. Brown AZ and the Acyclovir and Valacyclovir Pregnancy Registries Advisory Committee. The International Acyclovir Pregnancy Registry: interim results. Presented at the Annual Scientific Meeting of the Infectious Diseases Society for Obstetrics and Gynecology, August 4-9, 1999, Toronto, Ontario, Canada.
2. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:569-76.
3. Centers for Disease Control: Genital herpes simplex virus infections. *MMWR* 1993;42:22-6.
4. Young EJ, Chafizadeh E, Oliveira VL, Genta RM. Disseminated herpesvirus infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996;22:51-8.
5. Smith JR, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105:255-60.
6. Brown ZA. Genital herpes complicating pregnancy. *Dermatol Clin* 1998;16:805-10.
7. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent caesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996;87:69-73.
8. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomised placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:275-80.
9. Randolph AG, Hartshorn RM, Washington AE. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: a cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:603-10.
10. Brown ZA. Prophylactic acyclovir in late pregnancy and at the time of labour (letter). *Herpes* 1999;6:82.
11. Brocklehurst P, Roberts T. Should acyclovir prophylaxis be used in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection? How to use a clinical decision analysis. *Genitourin Med* 1997;73(4):314-9.

7.4 Wat dient het obstetrisch beleid te zijn bij een zwangere die bekend is met een recidiverende herpes genitalis en bij wie tijdens de baring verdenking rijst op een herpesrecidief?

In diverse descriptieve studies wordt gewezen op het kleine risico van verticale HSV-transmissie in geval van een herpesrecidief.¹⁻⁴ Desalniettemin wordt in een aantal 'position papers' aanbevolen in dergelijke situaties een sectio caesarea te verrichten.⁵⁻⁷ In Nederland wordt sinds geruime tijd een vaginale baring bij een herpesrecidief aanvaardbaar geacht.⁸ Dit beleid heeft niet geresulteerd in een toename van de incidentie van herpes neonatorum.⁹ Overigens wordt, ter verdere reductie van het kleine besmettingsrisico, wel geadviseerd om herpeslaesies af te plakken (bijvoorbeeld bij op de nates gelokaliseerde laesies)¹⁰, dan wel betadinejodium te appliceren.⁶

CONCLUSIE

Niveau 3

Het risico op verticale HSV-transmissie bij een zwangere die bekend is met recidiverende herpes genitalis en bij wie tijdens de baring verdenking rijst op een herpesrecidief, is klein. Er zijn onvoldoende argumenten om een sectio caesarea uit te voeren.

- C *Nahmias 1971¹; Arvin 1986²; Prober 1987³; Prober 1988⁴; CCB 1993⁸; Brown 1998¹⁰*
 D *Prober 1992⁵; Blanchier 1994⁶; Smith 1998⁷; Gaytant 2000⁹; Randolph 1993¹¹.*

Overige overwegingen

Een sectio bij een herpesrecidief is verre van kosteneffectief. Uit een in de Verenigde Staten uitgevoerd onderzoek blijkt dat er meer dan 1.500 sectio's moeten worden verricht om één geval van neonatale herpes te voorkómen en er bovendien sprake is van één geval van moederlijke sterfte op elke twee vermeden gevallen van herpes neonatorum.¹¹

Aanbeveling 36

Bij verdenking op een herpesrecidief kan een vaginale baring plaatsvinden. Afhankelijk van de lokalisatie van het recidief kan worden overwogen vóór de baring op de laesie betadinejodium aan te brengen, of de laesie af te plakken.

Literatuur

1. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:825-37.
2. Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986;315:796-800.
3. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arwin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987;316:240-4.
4. Prober CG, Hensleigh PA, Boucher FD, et al. Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *N Engl J Med* 1988;318:887-91.
5. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:1031-8.
6. Blanchier H, Huraux J-M, Huraux-Rendu C, Sainte-Croix le Baleur A. Genital herpes and pregnancy-preventive measures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:33-8.
7. Smith JR, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105:255-60.

8. Consensus Curatieve Bestrijding van SOA. In: Everdingen JJE van (ed). Consensus in de Geneeskunde, Bunge, Utrecht, 1993.
9. Gaytant MA, Cromvoirt PLM, Steegers EAP, et al. De incidentie van herpes neonatorum in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1832-6.
10. Brown ZA. Genital herpes complicating pregnancy. Dermatol Clin 1998;16:805-10.
11. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Caesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks and costs. JAMA 1993;270:77-82.

7.5 Moeten alle zwangeren getest worden op hun HSV-serostatus, met het oogmerk herpes neonatorum te voorkómen?

Sinds enige tijd is er een aantal (commerciële) tests beschikbaar, waarmee betrouwbaar onderzoek gedaan kan worden naar de aan- of afwezigheid van serumantistoffen tegen HSV-1 en HSV-2.¹ De toepassing ervan heeft zich tot nu toe -zeker in Nederland- vooral beperkt tot het gebruik bij wetenschappelijk onderzoek. Met name het inzicht in de epidemiologie van herpes genitalis is dankzij de HSV-typespecifieke serologie sterk toegenomen. Uit sero-epidemiologisch onderzoek in de Verenigde Staten blijkt dat ongeveer een vijfde van de volwassen Amerikanen HSV-2-seropositief is.² Nederlandse gegevens over de HSV-2-seroprevalentie in de algemene bevolking zijn schaars. Op basis van een in 1995-1996 opgezette serumbank (steekproef uit de algemene Nederlandse bevolking van 0-79 jaar) werd een HSV-2-seroprevalentie berekend van 8%.³ Verder zijn er gegevens over de prevalentie onder de bezoekers van twee grote SOA-poliklinieken.^{4,5} Hieruit blijkt een prevalentie van ten hoogste 42% (Amsterdam, 1986-1988), waarbij die bij vrouwen consistent hoger is dan bij mannen, een gegeven dat ook uit andere studies naar voren komt. Het gebruik van HSV-typespecifieke tests heeft duidelijk gemaakt dat het overgrote deel van de HSV-2-infecties, ook de primaire, asymptomatisch verloopt. Van de HSV-2-seropositieve personen heeft 60% tot 75% een voor herpes genitalis blanco anamnese.⁶ Een correcte 'classificatie' van herpesinfecties blijkt daarnaast -zeker in geval van 'eerste episodes'- zonder HSV-typespecifieke serologie vrijwel onmogelijk. Zelfs uitgebreide, zeer pijnlijke en met inguinale lymfadenopathie en algehele malaise gepaard gaande erupties blijken vaker niet dan wel op 'echte' primo-infecties te berusten.⁷

Uit het voorgaande blijkt dat de (eventuele) meerwaarde van HSV-typespecifieke serologie vooral gelegen is in de identificatie van asymptomatisch geïnfecteerden en individuen 'at risk'. Dat dit potentiële voordeel vooral wordt genoemd in de situatie van een zwangere met (vaste) partner ligt voor de hand.

De meningen ten aanzien van de screening van zwangeren op HSV-antistoffen lopen echter sterk uiteen. In een aantal Amerikaanse publicaties wordt een pleidooi gevoerd voor dergelijk onderzoek, al dan niet op het moment van de eerste prenatale controle.⁸⁻¹¹ Als tot screening zou worden besloten, zijn er vier mogelijke uitkomsten: (1) HSV-1- en HSV-2-seronegatief, (2) HSV-1-positief en HSV-2-negatief: zeer waarschijnlijk orolabiale infectie (genitale

HSV-1-infectie kan niet worden uitgesloten), (3) HSV-1-negatief en HSV-2-positief: zeer waarschijnlijk herpes genitalis (kleine kans dat sprake is van niet-genitale HSV-2-infectie) en (4) HSV-1- en HSV-2-positief: zeer waarschijnlijk herpes genitalis. Het is duidelijk dat alleen een goede 'risicoanalyse' kan worden gemaakt als ook het serum van de partner wordt onderzocht (met uitzondering van de onder (4) en wellicht de onder (3) geschetste situatie).

De voorstanders van het nagaan van de HSV-serostatus voeren hiervoor een aantal redenen aan. Als meest belangrijke komt naar voren de mogelijkheid serologisch discordante paren te identificeren, bijvoorbeeld zwangere HSV-2 negatief en partner HSV-2 positief. Dit zou de hulpverlener de mogelijkheid bieden het (echt)paar te counsellen met betrekking tot mogelijkheden om herpes genitalis, met name in het laatste trimester, te voorkómen. In het geval van een HSV-2-positieve partner wordt (zelfs) de mogelijkheid van het gebruik van suppressieve (aciclovir-)therapie door de mannelijke partner -voor de duur van de zwangerschap- gesuggereerd.¹⁰

Tegen het routinematig screenen van zwangeren op HSV-antistoffen is een aantal belangrijke bezwaren in te brengen. In de eerste plaats moet herpes neonatorum als probleem 'belangrijk' genoeg zijn. In tegenstelling tot wat de Amerikaanse cijfers suggereren, lijkt dit in Nederland, maar ook in bijvoorbeeld Engeland, absoluut niet het geval te zijn. Het is verder onduidelijk of er op termijn een effectieve strategie kan worden gevonden om in het geval van een HSV-2-discordant paar (man seropositief, vrouw seronegatief) seksuele transmissie tijdens de zwangerschap te voorkómen. Er is momenteel onderzoek gaande naar het effect van antivirale medicatie op seksuele transmissie.¹² Van counseling met betrekking tot manieren om seksuele transmissie te voorkómen kan wellicht niet al te veel worden verwacht: ondanks het op de hoogte zijn van risico en preventiemethodes werden 5 van 34 zwangerschappen 'at risk' gecompliceerd door een primo-infectie in het laatste trimester.¹³ Zolang het effect van de diverse interventies op het voorkómen van herpes neonatorum ten minste twijfelachtig is, moet nog niet tot routinematig screenen op HSV-antistoffen worden overgegaan.¹⁴ Bovenstaande neemt niet weg dat er zich bij individuele zwangeren situaties kunnen voordoen, waarin HSV-typespecifieke serologie wél nuttig kan zijn. Hierbij kan met name worden gedacht aan zwangeren waarvan de partner bekend is met herpes genitalis. De hulpverlener c.q. 'expert' moet verder rekening houden met de mogelijkheid dat de -bijvoorbeeld via Internet- goed geïnformeerde patiënt zeer sterk aandringt op dergelijk onderzoek.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat het routinematig screenen van zwangeren (en eventueel de partners) op HSV-antistoffen een substantiële bijdrage levert aan de preventie van herpes neonatorum. |
| B | Groen 1998 ¹ ; Johnson 1994 ² ; Laar 1998 ⁴ ; Roest 2001 ⁵ ; Koutsky 1992 ⁶ ; Hensleigh 1997 ⁷ ; Kulhanjian 1992 ⁸ ; Brown 1997 ⁹ ; VTT 1998 ¹² ; Woolley 1988 ¹³ |
| C | Brown 1998 ¹⁰ ; Brown 2000 ¹¹ ; Wilkinson 2000 ¹⁴ |

Overige overwegingen

Het is zeer twijfelachtig of het routinematig screenen op HSV-antistoffen, hetgeen met aanzienlijke kosten gepaard zal gaan, financieel wel verantwoord is. Ook bestaat er een potentieel risico op relationele problemen als bij de vrouw of haar partner 'onverwachts' HSV-seropositiviteit wordt vastgesteld.

Aanbeveling 37

De werkgroep is van mening dat zwangeren niet routinematig moeten worden getest op hun HSV-serostatus. In geval van een zwangere waarvan de partner bekend is met herpes genitalis kan HSV-typespecifieke serologie worden overwogen. Als onderzoek wordt verricht naar de aanwezigheid van HSV-typespecifieke antistoffen, dient getest te worden op antistoffen tegen zowel HSV-1 als HSV-2.

Literatuur

1. Groen J, Dijk G van, Niesters HGM, Meijden WI van der, Osterhaus ADME. Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays and one rapid immunoblot assay for detection of herpes simplex virus type 2-specific antibodies in serum. *J Clin Microbiol* 1998;36:845-7.
2. Johnson RE, Lee F, Hadgu A, et al. US genital herpes trends during the first decade of AIDS: prevalence increased in young whites and elevated in blacks (abstract). *Sex Transm Dis* 1994;21:5109.
3. Rijlaarsdam J, Beuker RJ. Het voorkomen van herpes genitalis in Nederland. In: Van der Laar MJW, Van Duynhoven YTHP, Beuker RJ, Rijlaarsdam J (eds.) SOA en AIDS in Nederland. RIVM rapport 441500011, Bilthoven, december 2000: 145-50.
4. Laar MJW van de, Termorshuizen F, Slonka MJ, et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors. *Int J Epidemiol* 1998;27:127-34.
5. Roest RW, Meijden WI van der, Dijk G van, et al. Prevalence and association between herpes simplex virus types 1 and 2 specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic. *Int J Epidemiol* 2001;30:580-8.
6. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med* 1992;326:1533-9.
7. Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, Greenspoon J, Yasukawa L, Prober CG. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 1997;89:891-5.
8. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS, et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326: 916-20.
9. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
10. Brown ZA. Genital Herpes complicating pregnancy. *Dermatol Clin* 1998;16:805-10.
11. Brown ZA. HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000;10:141-4.
12. Valtrex Transmission Trial. GlaxoWellcome, 1998.
13. Woolley PD, Bowman CA, Hicks DA, Kinghorn GR. Virological screening for herpes simplex virus during pregnancy. *BMJ* 1988;296:1642-3.
14. Wilkinson D, Barton S, Cowan F. HSV-2 specific serology should *not* be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000;10:145-53.

7.6 Onder welke omstandigheden moet materiaal voor HSV-onderzoek worden afgenomen van moeder en/of kind, op welk moment en van welke locatie?

Het tijdens de baring -bij voorkeur vóór het breken van de vliezen- afnemen van materiaal voor HSV-onderzoek heeft twee doelstellingen:

- bij een vrouw *met* voor herpes genitalis verdachte laesies: nagaan of er werkelijk sprake is van een HSV-infectie;
- bij een vrouw *zonder* voor herpes genitalis verdachte laesies: nagaan of er sprake is van asymptomatische HSV-uitscheiding in de tractus genitalis.

In de eerste situatie kan het gaan om een vrouw die al bekend was met (recidiverende) herpes genitalis of bij wie verdenking rijst op een 'eerste episode'. Voor het obstetrisch beleid buiten Nederland maakt dit in veel gevallen niet uit: daar wordt ook een herpesrecidief als indicatie voor een sectio caesarea beschouwd. In Nederland zal men eerder geneigd zijn om bij een weinig uitgebreide, als recidief imponerende, eruptie een vaginale baring te accepteren.¹

De als tweede geschetste situatie vormde numeriek gezien de belangrijkste reden om durante partu materiaal voor HSV-onderzoek af te nemen. Het gaat hierbij met name om vrouwen die bekend zijn met recidiverende herpes genitalis of waarvan de partner bekend is met deze aandoening. In een eerdere consensustekst werden deze vrouwen als 'risico-zwangere' aangemerkt.¹ Het lijkt beter deze kwalificatie te reserveren voor vrouwen 'die risico lopen tijdens de laatste maanden van de zwangerschap een (non-)primaire HSV-infectie te krijgen'. Een *primaire* HSV-infectie wordt hierbij gedefinieerd als een infectie met één van de twee HSV-types, zonder dat al sprake is van antistoffen tegen HSV. Van een *non-primaire* ('eerste episode') HSV-infectie is sprake als er al wél antistoffen tegen het heterologe HSV-type aanwezig zijn. Het kan hierbij bijvoorbeeld gaan om een patiënte die voor het eerst in aanraking komt met HSV-2, maar al wel antistoffen heeft tegen HSV-1.

Een eventuele 'risicostatus' is alleen aan te tonen door aanvullend serologisch onderzoek (zie ook 7.5).

Terwijl het nuttig rendement van het gedurende de laatste weken van de zwangerschap afnemen van HSV-kweken door een tweetal kritische studies^{2,3} op losse schroeven kwam te staan, heeft een dergelijke analyse voor het afnemen van kweken durante partu (nog) niet plaatsgevonden. Men kan zich afvragen of het op zich toch al zéér kleine risico op verticale transmissie van HSV bij (asymptomatische) recidieven^{4,5} hierdoor nog verder wordt verkleind. In een aantal 'position papers' wordt de waarde van dergelijke kweken dan ook nadrukkelijk gerelativeerd, dan wel ontkend.^{6,7}

In de meeste studies die betrekking hebben op het asymptomatisch uitscheiden van HSV durante partu bij vrouwen met recidiverende herpes genitalis, wordt geadviseerd om behalve bij de moeder ook postpartum bij het kind virologisch onderzoek te doen. Dit lijkt niet minder dan vanzelfsprekend, omdat de aan- of afwezigheid van HSV bij de pasgeborene in sterke mate het vervolgebied zal bepalen. In een 'editorial' dat in 1988 in een gezaghebbend gynaecologisch tijdschrift verscheen, werd gesuggereerd dat met een HSV-kweek van óf de moeder, óf de neonat zou kunnen worden volstaan.⁸ Het is enigszins bevreedend dat er

(nog) geen melding wordt gemaakt van het, ter vroege detectie van HSV-infecties, afnemen van kweken *uitsluitend* bij de pasgeborene. Bij het nut van deze laatste aanpak werd overigens recentelijk een kritische kanttekening geplaatst: uit een grootschalig in Seattle uitgevoerd onderzoek, waarbij van meer dan 10.000 pasgeborenen een kweek werd gemaakt, bleek dat deze kweken geen betrouwbare indicatie opleverden voor het risico op herpes neonatorum.⁹ Overigens moet worden opgemerkt dat het hier om een niet geselecteerde populatie zwangeren ging.

Voor wat betreft de uitgebreidheid van het virologisch onderzoek durante partu bestaan er geen duidelijke richtlijnen. De soms nogal uiteenlopende adviezen zijn bovendien niet gebaseerd op (vergelijkend) wetenschappelijk onderzoek. Een enkele maal wordt volstaan met de mededeling dat HSV-kweken worden afgenomen van de 'tractus genitalis'⁵, doorgaans echter worden met name cervix en vulva expliciet genoemd. Ook wordt wel geadviseerd kweken af te nemen van 'de plaats waar gewoonlijk het herpesrecidief optreedt'.^{3,10} Ook de opvattingen over het postpartum afnemen van HSV-kweken bij het kind zijn verschillend. Het gaat dan vooral om de uitgebreidheid van het virologisch onderzoek en het (meest) optimale moment van afname. Terwijl in een eerdere Nederlandse consensustekst uitsluitend een kweek van de oropharynx werd geadviseerd¹⁰, wordt vaak ook een kweek van de conjunctivae afgenomen. Het afnemen van materiaal voor HSV-onderzoek vindt doorgaans *direct na* de geboorte plaats. Het lijkt -om microbiologische redenen- beter dit moment uit te stellen tot 24-48 uur na de bevalling. De voorspellende waarde van een positieve HSV-test ten aanzien van het risico op herpes neonatorum is op dat moment waarschijnlijk groter.¹¹ Diverse auteurs adviseren dan ook materiaal voor HSV-onderzoek op een later tijdschip af te nemen.^{12,13} Ook dit advies is niet wetenschappelijk onderbouwd.

CONCLUSIE

Niveau 4

Het nut van het afnemen van materiaal voor HSV-onderzoek bij zwangeren die bekend zijn met herpes genitalis, maar geen herpeslaesies durante partu hebben, is niet wetenschappelijk aangetoond. Ook het nut van het in een dergelijke situatie afnemen van kweken bij de neonaat is niet aangetoond.

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat bij neonaten van zwangeren met een voor herpes genitalis verdachte laesie durante partu materiaal voor HSV-onderzoek moet worden afgenomen. Het resultaat van het HSV-onderzoek bij de neonaat is bepalend voor het verder te voeren beleid bij de neonaat.

De werkgroep is van mening dat het afnemen van materiaal voor HSV-onderzoek bij de moeder achterwege kan worden gelaten als er sprake is van een recidief. Uit de enquête SOA 2000 blijkt dat dit, op basis van de tot nu toe vigerende richtlijnen, nog regelmatig wordt gedaan.¹⁴

Aanbeveling 38

Bij neonaten van zwangeren met (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s) durante partu dient materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen. Het is van belang materiaal af te nemen van zowel conjunctivae als oropharynx, bij voorkeur 24-48 uur postpartum.

Bij de zwangere dient alléén materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen als tijdens zwangerschap of baring voor *het eerst* sprake is van (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s).

Tabel 7.6.1 Beleid bij (verdenking op) herpes genitalis tijdens zwangerschap/baring

| Situatie | Type bevalling | HSV-onderzoek kind | HSV-onderzoek moeder |
|--|----------------|--------------------|----------------------|
| (zeker) recidief zwangerschap* | vaginaal | - | - |
| (zeker) recidief baring* | vaginaal | + | - |
| (vermoedelijk) primaire HSV-infectie bij een zwangerschapsduur < 34 weken* | vaginaal | - | - |
| (vermoedelijk) primaire herpes genitalis in laatste 6 weken van de zwangerschap* | sectio | - | - |
| (vermoedelijk) primaire herpes genitalis tijdens de baring* | sectio | + | + |

* zwangeren met een uitgebreide en veel klachten veroorzakende, al dan niet primaire, herpes genitalis dienen behandeld te worden met aciclovir.

Literatuur

1. Meijden WI van der, Dumas AM. Consensus preventie van herpes neonatorum. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131:2030-4.
2. Binkin NJ, Koplan JP, Cates W. Preventing neonatal herpes: the value of weekly viral cultures in pregnant women with recurrent genital herpes. JAMA 1984;251:2816-21.
3. Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. N Engl J Med 1986;315:796-800.
4. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. Am J Obstet Gynecol 1971;110:825-37.
5. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. N Engl J Med 1987;316:240-4.
6. Prober CG, Corey L, Brown ZA. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. Clin Infect Dis 1992;15:1031-8.
7. Smith JR, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex virus infection in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1998;105:255-60.
8. Gibbs RS, Amstey MS, Sweet RL, Mead PB, Sever JL. Management of genital herpes infection in pregnancy. Obstet Gynaecol 1988;71:779-80.

9. Brown ZA. Persoonlijke mededeling, augustus 2000.
10. Consensus Preventie van Herpes Neonatorum. In: Everdingen JJE van (ed). Consensus in de Geneeskunde, Bunge, Utrecht, 1991.
11. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52.
12. Centers for Disease Control: Genital herpes simplex virus infections. *MMWR* 1993;42:22-6.
13. Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:75-105.
14. SOA enquête 2000. Data in archief. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Utrecht.

7.7 Welke preventieve maatregelen kunnen personen (ouders, overige familie, ziekenhuispersoneel, verloskundigen etc.) met herpes labialis nemen om het optreden van herpes neonatorum te voorkomen?

In de consensus 'preventie herpes neonatorum' uit 1987 en de consensus 'seksueel overdraagbare aandoeningen' uit 1992 werd reeds aandacht besteed aan bovenstaande vraag.^{1,3} Voor de nu voorliggende richtlijn is deze vraag opnieuw bekeken. Er is een literatuurzoekactie uitgevoerd in Medline tussen 1987 en juli 2001. Er is gezocht op de trefwoorden *neonatal herpes*, *postnatal acquisition*, *newborn* en *herpes labialis*. Daarnaast is gezocht op Internet.

Herpes neonatorum kan zowel door HSV type 1 als HSV type 2 worden veroorzaakt. HSV-2 wordt in het algemeen geassocieerd met genitale laesies en HSV-1 met orale laesies (herpes labialis, koortslip). Opvallend is het aandeel van HSV-1 als verwekker van herpes neonatorum in Nederland. Uit een onderzoek van Gaytant et al. bleek dat in bijna driekwart van de gevallen van herpes neonatorum HSV-1 de verwekker was.⁴ Dit aandeel is groot en neemt mogelijk zelfs toe (zie ook 7.1). In de periode 1992-1998 was HSV-2 in 9% van de gevallen de verwekker en in 18% van de gevallen was het type onbekend.

Over het algemeen wordt verondersteld dat postnataal verkregen HSV-infecties worden veroorzaakt door HSV-1.⁴ HSV-1 kan via de laesie zelf (bijvoorbeeld gelaat, tepel) of via handen en kleding worden overgebracht; voor HSV-2 zal de postnatale overdracht waarschijnlijk via handen of kleding gaan. Aangezien HSV een aantal uren kan overleven op voorwerpen, is besmetting via instrumentarium, kleding, handschoenen etc. in principe mogelijk.^{5,6}

Gezien de frequentie van recidiverende herpes labialis in de bevolking (ongeveer 20%) en het slechts sporadisch optreden van infecties bij neonaten (2,7 per 100.000 levendgeborenen)⁴ lijkt de infectiekans uiterst gering.

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 4 | Het risico op het postnataal acquireren van een HSV-infectie lijkt gering. |
|----------|--|

Overige overwegingen

Ondanks het waarschijnlijk geringe risico op een postnataal geacquireerde HSV-infectie lijkt het, gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit van herpes neonatorum, zinvol om middels hygiënische maatregelen de besmettingskans verder te reduceren. Een nadeel van het nemen van maatregelen is echter het medicaliseren van de zorg rond de pasgeborene. De hier volgende aanbevelingen zijn gebaseerd op gezond verstand en niet zozeer op 'evidence'. Wel zijn verschillende internationale richtlijnen bestudeerd.⁷⁻¹⁰

De aanbeveling betreffende personeel met een herpes labialis komt overeen met de visie van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP).¹¹

Aanbeveling 39

De werkgroep is van mening dat voorlichting gegeven moet worden over de besmettelijkheid van een koortslip en het gevaar voor de pasgeborene aan ieder met een (recidiverende) herpes labialis, die rond de geboorte of in de neonatale periode intensief met het kind omgaat (ouders, overige familie, ziekenhuispersoneel):

- Voorkom direct contact tussen de laesie(s) en het kind (bijvoorbeeld: niet kussen);
- Was de handen goed vóór de verzorging van het kind;
- Bedek de laesies bij de verzorging van het kind met een mondmasker, totdat de laesies zijn ingedroogd.

Aanbeveling 40

De werkgroep is van mening dat bij een herpes labialis bij de moeder, deze gewoon op de afdeling verpleegd kan worden. Personeel wordt aangeraden de handen goed te wassen. Voorwerpen en kleding die met laesies in aanraking zijn geweest, dienen als besmet te worden beschouwd. Het kind kan gewoon bij de moeder verblijven onder voorwaarde dat ze haar baby niet kust, goed de handen wast en een mondmasker draagt bij de verzorging, totdat de laesies zijn ingedroogd. Daarnaast dienen eventuele herpetische laesies elders op het lichaam bedekt te worden. Borstvoeding is toegestaan mits er geen laesies zijn aan de tepel.

Aanbeveling 41

De werkgroep is van mening dat personeel op de kraam- of kinderafdeling met herpes labialis gewoon kan doorwerken met inachtneming van bepaalde hygiënische maatregelen, niet met de handen aanraken van de laesies, frequent handen wassen en dragen van een mondmasker bij de verzorging van een baby totdat de laesies zijn ingedroogd.

Literatuur

1. CBO. Consensus preventie van herpes neonatorum. Utrecht, mei 1987.
2. Meijden WI van der, Durmas AM. Consensus herpes neonatorum. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 31:2030-4.
3. CBO. Consensus seksueel overdraagbare aandoeningen. Utrecht, mei 1992.
4. Gaytant MA, Steegers EAP, Cromvoirt PLM van, Semmekrot BA, Galama JMD. De incidentie van Herpes Neonatorum in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(38):1832-6.
5. Corey L. The diagnosis and treatment of genital herpes. JAMA 1982;248:1014-49.
6. Corey L, Spear PG. Infection with herpes simplex viruses. N Engl J Med 1986;314:686-91, 749-57.
7. Herpes simplex in pregnancy. Guidelines for clinicians on the management of herpes in pregnancy. Australian herpes management forum, Oktober 1998.
8. 1999 Guidelines for de management of genital herpes in New Zealand. New Zealand Herpes Foundation, 1999.
9. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases 25th edition. American Academy of Pediatrics 2000.
10. Patel PE, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, et al. European guideline for the management of genital herpes. Int J STD Aids 2001;12(Suppl 3):34-9.
11. Daha-Vuurpijl Th. T(H)IP.doc: Vraag en antwoord: Herpes Simplex Virus. Tijdschr Hyg Infectieprev 1997;4:114.

Hoofdstuk 8**Cytomegalovirus-infectie****8.1 Wat zijn de risicofactoren voor het oplopen van een CMV-infectie tijdens de zwangerschap en voor besmetting van het kind in de perinatale periode?**

De risicofactoren voor het oplopen van een CMV-infectie zijn in de zwangerschap niet anders dan daarbuiten, alleen kunnen de gevolgen ernstiger zijn (congenitale infectie). De infectie wordt door volwassenen voornamelijk als SOA opgelopen via speeksel, genitaal en receptief anaal contact.^{1,2} Niet-intiem contact vormt geen aantoonbaar risico voor besmetting. Zo is gebleken dat beroepsmatige omgang met patiënten die CMV uitscheiden bij normale hygiëne (handen wassen) niet leidt tot stijging van de seroprevalentie.³ Een verhoogd risico is echter wel gevonden voor personen die werken met kinderen onder de 2 jaar.^{3,4} Goede voorlichting en invoering van hygiënische maatregelen kunnen het risico bij contact met kinderen mogelijk verkleinen. Veel moeilijker zal het zijn om te voorkomen dat een zwangere door haar eigen kind wordt besmet nadat dit zelf, bijvoorbeeld op een crèche, een CMV-infectie heeft opgelopen. Kleine kinderen kunnen door het in de mond nemen van speelgoed, de infectie makkelijk van elkaar overnemen.

Congenitale CMV komt in Nederland buiten de Randstad voor bij 0,9 per 1.000 levendgeborenen.⁵ Dit is de laagste incidentie die ooit is gerapporteerd.^{6,7} Voor de Randstad zijn geen getallen bekend. Het hoogste risico voor het ongeboren kind wordt gevormd door een primaire infectie van de moeder. Dan is in 30-40% van de gevallen de vrucht geïnfecteerd.⁷ Uiteindelijk zal 10-20% van deze congenitaal geïnfecteerde kinderen blijvend schade onderkennen, met name neurologisch. Ook bij dragerschap van CMV kan de vrucht geïnfecteerd raken. De kans is echter veel kleiner en wordt geschat op 1-5 per 1.000.

Volgens gangbare opvattingen is er bij dragerschap van de moeder ook minder kans op blijvende schade bij het kind (1-2%) en is deze meestal beperkt tot gehoorschade.⁷ Volgens recent onderzoek is er weinig verschil in ernst na primaire infectie c.q. reactivatie en is alleen de kans op infectie van het kind bij reactivatie kleiner.^{6,8} Een lage socio-economische klasse blijkt gerelateerd aan een toegenomen kans op besmetting van het kind.⁷ Verder zijn geen afzonderlijke maternale risicofactoren bekend. Het is niet uitgesloten dat herinfectie met een nieuwe CMV-stam een rol speelt. Bij het Nederlandse onderzoek werden slechts zeven congenitaal geïnfecteerde kinderen gevonden. In twee van de zeven gevallen berustte de infectie op een recurrenente infectie van de moeder, voor de overige infecties was het type onbekend. Van Nederlandse zwangeren is binnen de Randstad 50% drager van CMV, buiten de Randstad 40%. Van zwangeren uit Mediterrane en Caribische landen is 80-100% drager.⁹ De helft van de allochtone populatie woont in de Randstad en maakt daar 40-50% uit van de totale bevol-

king. Op grond van deze getallen is aannemelijk dat in de Randstad een andere incidentie van congenitale CMV zal worden gevonden dan in rest van Nederland. Nader onderzoek moet uitwijzen of dit klopt.

Zowel tijdens de bevalling als via borstvoeding kunnen kinderen besmet worden met CMV. In het eerste levensjaar wordt in totaal 10-20% besmet. Doorgaans verloopt de infectie asymptomatisch of mild. De nog aanwezige maternale antistoffen beschermen weliswaar niet tegen een infectie met CMV maar zorgen wel voor een gemitigeerd beloop. De transplacentaire overdracht van maternale antistoffen verloopt echter pas efficiënt vanaf de 34^e week. Mede daarom kan een CMV-infectie bij sterk prematuren (< 32 weken, < 1.500 g), ernstig verlopen.¹⁰ Bij dergelijke prematuren zijn voorzorgsmaatregelen geboden.

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | <p>Risicofactoren voor primaire CMV-infectie in zwangerschap zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • seksuele overdracht (wisselende partners of vaste partner die CMV-positief is); • bloedtransfusie in zwangerschap; • omgang met kleine kinderen (eigen kind op crèche of zelf werkzaam op crèche). <p><i>Ho 1990¹ ; Drew 1998² ; Tookey 1994³ ; Adler 1989⁴.</i></p> |
|----------|---|

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | <p>Risicofactoren voor congenitale CMV-infectie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primaire CMV-infectie van de moeder. Dit leidt in 30-40% tot een congenitale infectie; • zwangere is draagster van CMV. Dit leidt zelden tot een congenitale infectie; • lage socio-economische status. <p><i>Gaytant 2001⁵ ; Stagno 1995⁷ ; Boppana 1999⁸</i></p> |
|----------|---|

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | <p>Risicofactoren voor CMV-infectie van de neonat zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prematuriteit (< 1.500 g, < 32 weken). Dan heeft de infectie een ernstiger beloop; • bloedtransfusie met CMV-positief bloed; • vaginale bevalling als de moeder CMV-positief is; • borstvoeding als de moeder CMV-positief is. <p><i>Stagno 1995⁷ ; Paryani 1985¹⁰ ; Hamprecht 2001¹²</i></p> |
|----------|---|

Literatuur

1. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl):S701-10.
2. Drew WL. Condoms and the transmission of cytomegalovirus. STD 1998;28:481-2.
3. Tookey P, Logan S. Occupational risk of cytomegalovirus. Rev Med Microbiol 1994;5:33-8.
4. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased rate among day-care workers. New Engl J Med 1989;321:1290-6.
5. Gaytant MA, Galama JMD, et al. Congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands: a prospective multi-centered study. Submitted 2001.
6. Gaytant MA, Steegers E, Semmekrot BA, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infections: review of epidemiology and severity of symptoms. Submitted 2001.
7. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Saunders Philadelphia, 1995, 312-53.
8. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with pre-existing immunity to cytomegalovirus. Pediatr 1999;104:55-60.
9. Gaytant MA. The seroprevalence of cytomegalovirus antibodies among pregnant women in Amsterdam, Rotterdam and the southeastern region of the Netherlands. In: Cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in pregnancy. Thesis Catholic University Nijmegen. Benda BV, Nijmegen 2001. ISBN 90-90149-53-1.
10. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. J Pediatr 1985;107:451-6.
11. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. J Infect Dis 1993;167:1433-6.
12. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001;357(9255):513-8.

8.2 Hoe is een primaire CMV-infectie tijdens de zwangerschap en perinataal te voorkomen?

De belangrijkste preventieve maatregel is, indien een bloedtransfusie noodzakelijk is, alleen transfusiebloed te geven dat vrij van CMV is. Dit geldt zowel voor de zwangere zelf, als voor een premature pasgeborene (< 1500 g, < 32 weken). Verder dient een prematuur CMV-vrije borstvoeding te krijgen. Bij een CMV-positieve partner of wisselende seksuele contacten is condoomgebruik zinvol, maar waarschijnlijk niet afdoende; CMV wordt namelijk ook via speeksel uitgescheiden. Ten slotte is voorlichting over handwashhygiëne, met name bij contact met kinderen, van belang.

Aanbeveling 42

- Elke zwangere dient voorlichting te krijgen over handhygiëne tijdens de zwangerschap (geldt niet alleen ten aanzien van CMV).
- Aan zwangeren dient geen bloed gegeven te worden, tenzij het CMV-vrij bloed is.

- Aan prematuren (< 1.500 g, < 32 weken) dient alleen CMV-vrij bloed gegeven te worden.
- Bij prematuren (< 1.500 g, < 32 weken) dient ook borstvoeding vrij van CMV te zijn.
- Bij gezonde neonaten zijn voorzorgen ten aanzien van CMV overbodig.

8.3 Is bepaling van antistoffen tegen CMV zinvol in het kader van zwangerschapsscreening?

Screening op CMV-antistoffen is slechts zinvol voor zover er consequenties aan verbonden kunnen worden, bijvoorbeeld (tijdelijke) verandering van werkzaamheden als er sprake is van een reëel risico tijdens het werk (bijvoorbeeld op een crèche). Hiernaast dient men algemene preventieve maatregelen zoals goede handwashygiëne te propageren, omdat naast CMV andere infecties bestaan die men beter ook kan voorkomen tijdens de zwangerschap (toxoplasma).

CONCLUSIE

Niveau 4 Zelden zal een antistofbepaling tot zinvolle maatregelen leiden.

Aanbeveling 43

Om onrust te voorkomen kan CMV-antistofbepaling beter achterwege worden gelaten als het geen invloed heeft op het verder te voeren beleid.

8.4 Welk laboratoriumonderzoek dient er verricht te worden bij verdenking op een CMV-infectie tijdens de zwangerschap?

Bij zwangeren is in de eerste plaats serologisch onderzoek aangewezen. De belangrijkste vraag om te beantwoorden is of de moeder na de conceptie een primaire CMV-infectie heeft opgelopen. Het vinden van IgM-antistoffen maakt echter geen onderscheid mogelijk tussen een primaire infectie en een reactivatie. Daarom is het van groot belang om te kunnen terugvallen op het serummonster *uit de twaalfde week* van de zwangerschap om een seroconversie aan te tonen. Dit monster is behalve voor het aantonen van CMV ook zeer waardevol voor het aantonen van andere infecties. Kweek of PCR is zinvol op vruchtwater, maar niet op materialen van de moeder. De sensitiviteit en specificiteit van deze testen varieert van 70 tot 100%.¹ Bewijzend voor congenitale CMV is kweek van urine van de pasgeborene of een keel-

wat die binnen twee weken na de geboorte is afgenomen.² Indien de kweken meer dan drie weken na de geboorte zijn afgenomen, is niet langer uitgesloten dat de infectie perinataal is verworven. Serologie (TORCH) bij de pasgeborene is niet zinvol.

CONCLUSIE

Niveau 4

Indien het serummonster uit de twaalfde zwangerschapsweek van de moeder beschikbaar is, kan vaak worden vastgesteld of het om een mogelijk primaire infectie gaat. In dat geval kan door middel van een amnionpunctie en kweek of PCR op amnionvocht worden vastgesteld of de vrucht besmet is.

Aanbeveling 44

Het verdient aanbeveling het serummonster uit de twaalfde zwangerschapsweek te bewaren tot een maand na de bevalling. Het verdient aanbeveling om de Commissie Prenatale en Postnatale Screening (CPPS) te verzoeken om het bewaren van dit monster als voorwaarde te hanteren bij het verlenen van contracten aan laboratoria voor de uitvoering van pre- en postnataal onderzoek. Bij vermoeden van CMV-infectie in de zwangerschap dient overlegd te worden met een medisch microbioloog.

Literatuur

1. Gaytant MA, Steegers E, Semmekrot BA, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infections: review of epidemiology and severity of symptoms. 2001b. Submitted.
2. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. J Infect Dis 1993;167:1433-6.

8.5 Is screening van pasgeborenen op congenitale CMV geïndiceerd?

De voor Nederland gevonden incidentie van congenitale CMV is de laagste in de wereld.¹ Geen van de zeven geïnfecteerde neonaten die bij een prospectieve studie onder 7.900 neonaten zijn gevonden, bleek bij de geboorte en na twee jaar afwijkingen te hebben die waren gerelateerd aan CMV. De uitkomst rechtvaardigt geen screening. De gevonden incidentie is echter mogelijk niet representatief voor de Randstad.

CONCLUSIE

Niveau 3 Screening op CMV van pasgeborenen lijkt niet zinvol.

B Gaytant 2001¹

Overige overwegingen

Nader onderzoek naar CMV-screening van pasgeborenen in de Randstad is gewenst.

Aanbeveling 45

De werkgroep concludeert dat de incidentie van cytomegalovirus zo laag is dat screening op CMV bij pasgeborenen niet zinvol is.

Literatuur

1. Gaytant MA, Galama JMD, et al. Congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands: a prospective multi-centered study. 2001. Submitted.

Hoofdstuk 9

Syfilis

9.1 Wat is volgens de huidige inzichten de optimale methode om de diagnose neurosyfilis met behulp van laboratoriumtesten te bevestigen?

Het is niet mogelijk de diagnose neurosyfilis met zekerheid te stellen op basis van alleen klinische verschijnselen. Bij klinische verdenking van neurosyfilis, en zeker als men asymptomatische neurosyfilis wil uitsluiten, dient de diagnose neurosyfilis bevestigd te worden door laboratoriumonderzoek van de liquor cerebrospinalis.¹⁻⁴ Het uitsluiten van asymptomatische neurosyfilis is met name van belang bij AIDS-patiënten, omdat bij hen het risico bestaat dat een asymptomatische neurosyfilis alsnog symptomatisch wordt.

Bij secundaire syfilis (syfilis II) worden bij 25 tot 40% van de patiënten afwijkingen in de liquor cerebrospinalis gevonden.² Toch ontwikkelen immuuncompetente personen later geen symptomatische neurosyfilis als intramusculaire standaardtherapie wordt gegeven.^{1,3} Het is dan ook niet zinvol bij vroege syfilis (syfilis I, syfilis II en syfilis latens recens < 1 jaar geleden geacquireerd) laboratoriumonderzoek van de liquor cerebrospinalis op asymptomatische neurosyfilis te verrichten.

Indicaties voor onderzoek van de liquor cerebrospinalis zijn:

- verdenking van symptomatische neurosyfilis;
- uitsluiten (a)symptomatische neurosyfilis bij uveitis syfilitica en cardiovasculaire syfilis;
- uitsluiten asymptomatische neurosyfilis (bijvoorbeeld bij HIV-geïnfecteerde met positieve syfilis-serologie).

De Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) hanteren voor de laboratoriumdiagnostiek van neurosyfilis de volgende traditionele criteria⁵:

- liquor-VDRL-test positief;
- aantal leukocyten in de liquor verhoogd;
- eiwitgehalte van de liquor verhoogd.

Een positieve VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)-test van de liquor cerebrospinalis wordt als een bewijs van neurosyfilis beschouwd. Een negatieve VDRL-test van de liquor sluit neurosyfilis echter niet uit.^{3,5} Het risico dat de test fout-positief is door bloedcontaminatie is klein. Een verhoogd aantal leukocyten in de liquor cerebrospinalis toont een ontstekingsreactie in het centrale zenuwstelsel aan (grenswaarde > 5/mm³ in plaats van > 10/mm³ verhoogt de

sensitiviteit ten koste van de specificiteit). Bij meningeale neurosyfilis is het aantal leukocyten meestal verhoogd, echter bij parenchymateuze neurosyfilis kan het aantal normaal zijn. Ten slotte kan het eiwitgehalte bij patiënten met neurosyfilis normaal zijn.

Alle drie genoemde criteria van de CDC kunnen dus normaal zijn bij neurosyfilis.³ In 1997 werden in Nederland de volgende criteria voor laboratoriumonderzoek ter bevestiging van de diagnose neurosyfilis geformuleerd, die deels verschilden van de in Amerika gebruikte criteria:^{3,6}

- TPHA en/of FTA-abs-test in de liquor positief; én
- óf VDRL-test in de liquor positief
óf IgG-index > 0,70 en/of IgM-index > 0,10
én aantal mononucleaire cellen > 10/mm³.

Het voordeel van de Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) en de Fluorescent Treponemal Antibody-absorption (FTA-abs)-test van de liquor is dat een negatief testresultaat neurosyfilis uitsluit.³ Inmiddels blijkt uit onderzoek dat de TPHA de voorkeur heeft boven de FTA-abs-test, omdat de FTA-abs-test nogal eens fout-positief is.^{3,4}

De IgG-index van de liquor heeft de voorkeur boven het eiwitgehalte van de liquor, aangezien de IgG-index intrathecale antilichaamvorming beter aantoont dan het eiwitgehalte.

In Europa is naar aanvullende criteria gezocht.^{3,4} Men probeerde te komen tot specifieke diagnostiek van neurosyfilis door middel van het aantonen van intrathecale productie van specifieke anti-*Treponema pallidum*-IgG-antilichamen. Daarvoor zijn verschillende indexen ontworpen: de TPHA-index (1980), de gemodificeerde TPHA-index (1982), en de ITPA-index (1983) en variaties daarvan. De laatste twee worden het meest gebruikt, hoewel evaluatie ervan, onder andere in Nederland, aantoonde dat de specificiteit en/of sensitiviteit van die indexen beperkt is.^{4,7} In een recente publicatie over een populatie van HIV-negatieve patiënten met actieve symptomatische neurosyfilis (n=60) en controles (behandelde syfilispatiënten bij wie neurosyfilis uitgesloten was; n=54) suggereren de auteurs echter dat de oorspronkelijke TPHA-index uit 1980 een hoge sensitiviteit (98,3%) en specificiteit (100%) heeft bij de diagnostiek van neurosyfilis.⁴ Deze TPHA-index wordt berekend door de TPHA-titer in de liquor te delen door het albuminequotiënt in de liquor x 10³. De reden voor deze hoge sensitiviteit en specificiteit is dat andere indexen gebruik maken van de TPHA-titer in het serum, die zeer variabel is. Een beperking van deze studie is dat deze uitsluitend HIV-negatieve patiënten met actieve symptomatische neurosyfilis betreft.⁴ Asymptomatische, oligosymptomatische en atypische neurosyfilispatiënten werden geëxcludeerd. Daarnaast is er een grijs gebied (TPHA-index 70-500), waarbij men niet uitsluitend op de TPHA-index kan blindvaren. Idealiter dient de conclusie van deze studie bevestigd te worden door andere onderzoekers. De reproduceerbaarheid van de TPHA-titerbepaling in de liquor lijkt goed te zijn.

Het in de liquor aantonen van het DNA van *T. pallidum* met behulp van amplificatietechnieken is slechts van beperkte waarde bij de diagnostiek van neurosyfilis.⁴

Na adequate behandeling van neurosyfilis dient het aantal leukocyten in de liquor te normaliseren binnen in één tot twee jaar, maar de albuminequotiënt en IgG-index normaliseren vaak niet.⁶

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 2 | Bij HIV-negatieve patiënten met tekenen van symptomatische neurosyfilis heeft de TPHA-index, gedefinieerd als TPHA-titer in de liquor cerebrospinalis gedeeld door het albuminequotiënt x 10 ³ , volgens één gecontroleerde studie een hoge sensitiviteit en specificiteit. |
| | A2 Luger 2000 ⁴ |

Overige overwegingen

Het is onbekend of de genoemde TPHA-index van waarde is bij de diagnostiek van oligosymptomatische, atypische en asymptotische neurosyfilis.⁴ Ook is onbekend of die TPHA-index van waarde is bij de diagnostiek van neurosyfilis bij HIV-geïnfecteerden. Het kan moeilijk zijn te differentiëren tussen afwijkingen in de liquor cerebrospinalis door een HIV-infectie en door neurosyfilis. Daarom, en omdat de follow-up bij HIV-geïnfecteerden extra zorgvuldig dient te zijn met onder andere controle van de liquor cerebrospinalis na behandeling van welk stadium dan ook (zie hoofdstuk 9.2 en 5.5), wordt aangeraden bij elke syfilispatiënt een HIV-antilichaamtest te verrichten.^{3,6} Bij een positieve HIV-test bij patiënten met afwijkingen in de liquor cerebrospinalis en mogelijke neurosyfilis wordt aangeraden additioneel een test op de aanwezigheid van HIV in de liquor cerebrospinalis te verrichten. Afwezigheid van HIV in de liquor maakt het waarschijnlijker dat de liquorafwijkingen door neurosyfilis veroorzaakt worden (zie verder voor syfilis bij HIV paragraaf 5.5).

Aanbeveling 46

De criteria voor diagnostiek van neurosyfilis door middel van laboratoriumonderzoek zijn:

- TPHA van de liquor (negatieve test sluit neurosyfilis uit);
- VDRL-test van de liquor (positieve test bewijst neurosyfilis);
- onderzoek van de liquor: aantal leukocyten (> 10/mm³), IgG-index (> 0,70), albuminequotiënt (> 7,8) (parameters voor respectievelijk actieve ontsteking (met name meningeaal), intrathecale IgG-productie en stoornis van de bloed-liquorbarrière);
- alleen bij HIV-negatieve patiënten met tekenen van een neurosyfilis: TPHA-index (TPHA-titer in de liquor gedeeld door het albuminequotiënt x 10³) 70-500: neurosyfilis waarschijnlijk, TPHA-index > 500: bewijzend voor neurosyfilis.

Literatuur

1. Voorst Vader PC van, Wolters ECMJ, Eijk RVW van, Everdingen JJE van, Faber WR, Stolz E. Beleid bij syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1985;129:1243-5.
2. Swartz MN, Healy BP, Misher DM. Late syphilis. In: Holmes KK, Mårdh PA, Sparling P, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, eds. Sexually transmitted diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999: 487-509.
3. Voorst Vader PC Van. Syphilis management and treatment. Dermatol Clin 1998;16:699-711.
4. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD AIDS 2000;11:224-34.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47(No. RR-1):28-49.
6. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, et al (eds). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, 1997.
7. Wolters EC, Hische EAH, Tutuarima JA, Trotsenburg L van, Eijk RVW van, Bos JD, et al. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. J Neurol Sci 1988;88:229-39.

9.2 Wat dient de eerstekeusbehandeling van vroege syfilis te zijn?

Behandeling van vroege syfilis bij niet-HIV-geïnfecteerden en HIV-geïnfecteerden

De Amerikaanse SOA-Richtlijnen 1998 adviseren om vroege syfilis (minder dan één jaar geleden geacquireerd) te behandelen met 2,4 miljoen eenheden (ME) benzathinebenzylpenicilline (BBP) i.m. op dag 1. Er is namelijk geen overtuigend bewijs dat behandeling op dag 1 en 8 of dag 1, 8 en 15 effectiever is, noch bij niet-HIV-geïnfecteerden, noch bij HIV-geïnfecteerden.¹⁻⁵ Zo bleek het verhogen van de serumspiegel met additionele therapie met amoxicilline en probenecid gedurende de eerste tien dagen na injectie van BBP 2,4 ME i.m. op dag 1 bij al of niet HIV-geïnfecteerden niet zinvol.² In het algemeen lijkt bij vroege syfilis bij HIV-geïnfecteerden het risico op neurologische complicaties en mislukken van therapie minimaal.⁴ Niettemin raden sommige Amerikaanse experts aan bij HIV-geïnfecteerden met syfilis I en II de therapieduur te verlengen (2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15).⁴ Een essentieel onderdeel van het Amerikaanse advies is HIV-geïnfecteerden na behandeling van syfilis I en II zorgvuldig te controleren, dat wil zeggen elke drie maanden (niet-HIV-geïnfecteerden: elke zes maanden) met onderzoek van de liquor cerebrospinalis bij onvoldoende klinische en/of serologische respons of bij het ontstaan van neurologische afwijkingen. Onvoldoende serologische respons wordt gedefinieerd als: minder dan viervoudige titerdaling (twee stappen) van een non-treponemale antilichaamtest op serum binnen zes maanden na therapie van syfilis I en II (bij HIV-geïnfecteerden: binnen zes tot twaalf maanden na therapie van syfilis I en II). Wanneer herhaling van behandeling bij patiënten met syfilis I en II nodig wordt geacht op grond van onvoldoende klinische of serologische respons, ongeacht de HIV-status, dan adviseren de Amerikaanse SOA-Richtlijnen behandeling op dag 1, 8 en 15.⁴

Het is dubieus of een onvoldoende serologische respons (bij een asymptomatische patiënt of een patiënt met een goede klinische respons) geassocieerd is met een significant verhoogd risico op complicaties, zoals neurosyfilis en uveitis syfilitica, of het anderszins mislukken van de therapie. De literatuur biedt weinig steun voor de veronderstelling dat die associatie er zou zijn.^{1,3,6}

Het is opmerkelijk hoe goed de klinische respons op de penicillinetherapie sinds WO II is geweest, ook op relatief lage doses en korte duur. In Europa, behalve ogenschijnlijk in de Russische Federatie, lijkt men wat minder aan de strikte Amerikaanse criteria voor een goede serologische respons te hechten, mits er een goede klinische respons is. In Nederland wordt na behandeling van vroege syfilis serologische controle aangeraden na 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden, waarbij in de richtlijnen van 1997 geen criteria worden gegeven waaraan die respons moet voldoen.⁷

In 1985 en 1997 werd in Nederland aangeraden vroege syfilis te behandelen met BBP i.m. op dag 1, 8 en 15, waarbij ruimte werd gelaten de behandeling tot dag 1 te beperken indien de omstandigheden injecties op dag 8 en 15 onmogelijk maakten.^{6,7} In de Verenigde Staten waren namelijk mislukkingen beschreven (klinische casuïstiek) na behandelingen die beperkt waren tot dag 1. Vervolgens werd in 1999 toch voorgesteld de Nederlandse SOA-richtlijnen 1997 aan te passen aan de Amerikaanse SOA-richtlijnen 1998.⁸

In de Engelse SOA-richtlijnen 1999 wordt voor syfilis I en II en syfilis latens recens (minder dan twee jaar tevoren geacquireerd) aangeraden: a) procainepenicilline 600.000 E i.m. dagelijks gedurende 10-14 dagen (eerste keus); b) BBP 2,4 ME i.m. op dag 1 en 8, wanneer slechte compliance vermoed wordt.⁹ Dat advies is waarschijnlijk gebaseerd op dezelfde literatuur (zeven studies, waarvan zes uit de Verenigde Staten en één uit India) als de literatuur waarop de Verenigde Staten hun richtlijnen baseerden. Bij de Amerikaanse richtlijnen wordt er wel bij gezegd dat die studies beperkte waarde hebben.¹ In de toelichting bij de Amerikaanse SOA-richtlijnen 1993 worden onder andere drie publicaties van Fiumara uit 1977 en 1980 vermeld, die erop wijzen dat bij syfilis I en II BBP 2,4 ME i.m. op dag 1 en 8 effectiever is dan BBP 2,4 ME i.m. alleen op dag 1.¹ De publicaties werden echter van onvoldoende kwaliteit geacht om de Amerikaanse richtlijnen van 1993 (en 1998) te doen veranderen.¹ De Duitse SOA-richtlijnen 2001 volgen min of meer de Amerikaanse richtlijnen 1998, maar adviseren als behandeling van eerste keus bij vroege syfilis: benzyloxybenzylpenicilline-G 1 ME/dag i.m. gedurende 14 dagen (bij syfilis latens langer dan één jaar tevoren geacquireerd: 21 dagen).¹⁰ In de Russische Federatie heeft men, zoals verplicht bij de wet aldaar, bij syfilis I en syfilis latens (minder dan één jaar tevoren geacquireerd) dezelfde opties als in de Engelse SOA-Richtlijnen 1999. De dagelijkse dosering procainepenicilline i.m. is echter *verdubbeld*, namelijk 1,2 ME (gedurende 10 dagen).¹¹ In de Russische Federatie wordt bij wet geadviseerd om syfilis II en syfilis latens tussen één en twee jaar tevoren geacquireerd te behandelen met: a) procainepenicilline 1,2 ME i.m. (dagelijks gedurende 20 dagen); b) BBP 2,4 ME i.m. op dag 1, 8 en 15 (tweede keus).¹¹

De hier genoemde adviezen gaan uit van de premisse dat men bij vroege syfilis dient te streven naar een treponemacide serumspiegel van penicilline, d.w.z. > 0,018 mg/ml, gedurende ten minste 7 tot 10 dagen.^{1,6,9} In deze periode vallen een aantal delingscycli van de bacterie. Men neemt aan dat een delingscyclus 30 tot 33 uur duurt. Bij late syfilis (langer dan twee jaar geleden geacquireerd volgens de Engelse definitie) zou het raadzaam zijn de duur van behandeling te verlengen, omdat de bacterie dan langzamer zou delen. Gecontroleerde gegevens over de optimale dosering en duur van behandeling ontbreken echter.^{1,4} De adviezen zijn voornamelijk gebaseerd op 'expert opinion'.

In Rusland zijn goede ervaringen opgedaan met procaïnepenicilline en BBP (sedert 1993 in Rusland beschikbaar), maar ook in deze Russischtalige retrospectieve studies is geen onbetwistbaar antwoord te vinden op de vraag of BBP op dag 1, 8 en 15 bij vroege syfilis effectiever is dan BBP alleen op dag 1.¹²⁻¹⁵ Dat komt omdat over het algemeen de behandeling in Rusland agressiever is dan in het Westen (mede op grond van de genoemde 3 artikelen van Fiumara), zodat in Rusland weinig ervaring bestaat met behandeling met BBP alleen op dag 1, behalve bij zeer vroege syfilis I (nog seronegatief). De Russische adviezen zijn, volgens Akovbyan althans, gebaseerd op de veronderstelling dat men gedurende tien delingscycli (d.w.z. circa 330 uur, circa 14 dagen) bij vroege symptomatische syfilis en gedurende circa twintig delingscycli (d.w.z. circa 660 uur, circa 28 dagen) bij late syfilis een treponemacide serumspiegel van penicilline dient na te streven.¹²

Overigens toonde farmacokinetisch onderzoek bij Russische patiënten aan dat 1 x 2,4 ME BBP i.m. een treponemacide serumspiegel van penicilline (> 0,018 mg/ml) geeft gedurende 21-23 dagen, wat overeenkomt met onderzoek elders.^{12,16}

De enige vergelijkende Russischtalige retrospectieve studie (bij 812 patiënten) met enige relevantie toonde dat agressieve behandeling met waterige benzylpenicilline 400.000 E i.m. elke drie uur gedurende 28 dagen bij late syfilis II (primaire ulcus reeds genezen) en syfilis latens recens (< 6-24 maanden tevoren geacquireerd) significant effectiever was volgens klinische en serologische criteria dan BBP 2,4 ME i.m. op dag 1, 8 en 15.¹⁵ De duur van de infectie bij patiënten met syfilis latens recens beïnvloedde de effectiviteit van de behandeling gemeten aan de serologische respons. Dezelfde studie toonde geen verschil qua effectiviteit tussen waterige benzylpenicilline 400.000 E i.m. elke drie uur gedurende 14 dagen en BBP 2,4 ME i.m. op dag 1 en 8 bij syfilis I en vroege syfilis II (primaire ulcus nog aanwezig). Wat de waarde is van deze retrospectieve studie, is moeilijk te zeggen.

In dit kader kan aandacht besteed worden aan de pijn die injecties met BBP veroorzaken. Die pijn kan verminderd worden door lidocaïne aan het oplosmiddel van BBP toe te voegen.

CONCLUSIE

Niveau 4

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het geven van een advies over de optimale dosering en duur van behandeling met BBP bij vroege syfilis.

B Rolfs 1993¹; Losseva 2001⁵

C Rolfs 1993¹; Losseva 1998¹⁴; Skripkin 1998¹³; Akovbyan 1998¹²

D CDC STD Guidelines 1998⁴; Goh 1999⁹; Fennema 1999⁸; Goh 2001¹¹

CONCLUSIE 2

Niveau 3

Het is niet aangetoond dat het therapeutisch beleid bij vroege syfilis bij HIV-geïnfecteerden agressiever moet zijn dan bij niet-HIV-geïnfecteerden.

A2 Rolfs 1997²

B Rolfs 1995¹

C Rolfs 1995¹

D CDC STD Guidelines 1998⁴; Voorst Vader van 1985³; Fennema 1999⁸

Behandeling van vroege syfilis bij zwangeren

De Amerikaanse SOA-Richtlijnen 1998 raden aan zwangeren met vroege syfilis te behandelen met 2,4 ME BBP i.m. op dag 1 en 8.⁴ Dit advies wordt enigszins gesteund door een prospectieve Belgisch-Afrikaanse studie bij 180 HIV-seronegatieve zwangeren. Deze studie vond een minder gunstig resultaat voor de neonat bij behandeling alleen op dag 1 vergeleken bij behandeling op dag 1 en 8 of dag 1, 8 en 15. In het artikel wordt niet duidelijk op welke gronden, bij deze zwangeren met positieve syfilis-serologie, de diagnose vroege syfilis werd gesteld. Mogelijk was er sprake van syfilis latens met wisselende, vaak onbekende infectieduur.¹⁷

CONCLUSIE 3

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij zwangere vrouwen additionele behandeling van vroege syfilis inclusief syfilis latens recens (niet alleen 2,4 ME BBP i.m. op dag 1 maar ook op dag 8, eventueel ook op dag 15) een gunstig effect heeft op de neonat.

B Rolfs 1995¹; Donders 1997¹⁷

D CDC STD Guidelines 1998⁴

Overige overwegingen

Het is niet aangetoond dat het therapeutisch beleid bij vroege syfilis bij HIV-geïnfekteerden agressiever moet zijn dan bij niet-HIV-geïnfekteerden. Niettemin zijn er experts die adviseren om vroege syfilis bij HIV-geïnfekteerden te behandelen met 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15. De werkgroep adviseert vooralsnog zowel HIV-geïnfekteerden als niet-HIV-geïnfekteerden alleen te behandelen op dag 1. Wel is het van belang dat een HIV-geïnfekteerde na behandeling van vroege syfilis extra zorgvuldig gecontroleerd wordt, wat onder andere inhoudt dat de controle na circa twee jaar afgesloten wordt met neurologisch onderzoek, inclusief onderzoek van de liquor cerebrospinalis. Vooralsnog handhaaft de werkgroep in dezen (ten aanzien van de controle bij HIV-geïnfekteerden) het advies uit de Nederlandse SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen (1997). De werkgroep is verder van mening dat prospectief onderzoek nodig is om een gefundeerd advies te kunnen geven omtrent de behandeling van vroege syfilis bij zwangeren.

Bij (verdenking op) penicillineallergie kan vroege syfilis behandeld worden met doxycycline 2 x 200 mg per os gedurende twee tot vier weken.^{7,9} In Amerika worden intracutane testen geadviseerd, gevolgd door desensibilisatie bij personen met positieve intracutane testen⁴, wat praktische problemen met zich meebrengt. Een nieuwe optie is ceftriaxone intramusculair (minimaal risico op kruisallergie; exclusie criterium: anamnese suggestief voor anafylactische reactie op penicilline). Er is de werkgroep geen literatuur bekend aangaande onderzoek naar de therapie van vroege syfilis met ceftriaxone. Wel wordt ceftriaxone voor deze indicatie genoemd in de Amerikaanse en Europese/Russische richtlijnen. De doseringsadviezen wisselen: de CDC, Amerika, adviseert in het anno 2001 uitgekomen advies bij vroege syfilis 1 dd 1.000 mg i.m. gedurende 10 dagen (persoonlijke mededeling K. Workowski); in de Russische richtlijnen wordt bij primaire syfilis 1 dd 250 mg i.m. geadviseerd, bij secundaire en vroeg-latente syfilis 1 dd 500 mg i.m., steeds gedurende 10 dagen, bij laat-latente syfilis 1 dd 1.000-2.000 mg i.m. gedurende 14 dagen.¹¹ In Rusland wordt bij vroege syfilis en penicillineallergie, onder andere bij zwangeren, ook azithromycine 1 dd 500 mg per os gedurende 10 dagen als optie genoemd, wat gesteund wordt door meerdere publicaties.¹¹ Ceftriaxone is bij zwangeren met (verdenking op) penicillineallergie een goede optie bij de behandeling van vroege syfilis (exclusie criterium: anamnese suggestief voor anafylactische reactie op penicilline).¹¹ Erythromycine is vaak onvolgende effectief, doxycycline is bij zwangeren geen aantrekkelijk middel. Of azithromycine bij zwangeren verantwoord is, is omstreven, omdat het aantal in de literatuur gerapporteerde zwangeren dat zonder problemen behandeld is met azithromycine, beperkt is, terwijl het bovendien éénhapsbehandeling bij een *Chlamydia*-infectie betreft.¹¹

Aanbeveling 47

De eerstekeusbehandeling van vroege syfilis is:

- 2,4 ME benzathinebenzylpenicilline (BBP) i.m. op dag 1;
- geen onderscheid in behandeling tussen HIV-geïnfekteerden en niet-HIV-geïnfekteerden, behalve bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie,

waarbij behandeling op dag 1, 8 en 15 de voorkeur heeft. Wel dient men HIV-geïnfekteerden na behandeling van vroege syfilis extra zorgvuldig te controleren met afsluitend onderzoek van de liquor cerebrospinalis na circa twee jaar. Bij niet-HIV-geïnfekteerden hoeft dit niet;

- zwangere vrouwen behandelen met 2,4 ME BBP i.m. op dag 1, 8 en 15.
- in geval van (verdenking op) penicillineallergie is naast doxycycline ook ceftriaxone 1 dd 1.000 mg i.m. gedurende tien dagen een optie, in het bijzonder bij zwangeren.

Literatuur

1. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. Clin Inf Dis 1995;20(Suppl 1):S23-38.
2. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without HIV-infection. N Engl J Med 1997;337:307-14.
3. Voorst Vader PC van. Syphilis management and treatment. Dermatol Clin 1998;16:699-711.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47(No. RR-1):28-49.
5. Czelusta A, Yen-Moore A, Straten M van der, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000;43:409-32.
6. Voorst Vader PC van, Wolters ECMJ, Eijk RVW van, Everdingen JJE van, Faber WR, Kraai EJ, et al. Beleid bij syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1985;129:1243-5.
7. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, et al (eds). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, 1997.
8. Fennema J, Wolters EC, Voorst Vader PC van. Syfilis. SOA-bulletin 1999;20:84-7.
9. Goh B. National guideline for the management of early syphilis. In: Radcliffe KW, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, FitzGerald M, Wilson J (eds). UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Transm Inf 1999;75(Suppl 1):S29-33.
10. Petzoldt D, Gross G (eds). Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Berliner Springer Verlag, 2001.
11. Goh B, Voorst Vader PC van. European guideline for the management of syphilis. In: Radcliffe KW, Patel R, Ross J, van Voorst Vader PC, Gomberg M, Pöder A. European STD Guidelines 2001 IUSTI/WHO. Internet: www.iusti.org.
12. Akovbyan VA, Kubanova AA, Toporovsky LM, Akovbyan GV, Fedorova LD, Sorkin RZ, et al. Benzylpenicillin benzatinate (Extencillin) in the treatment of syphilis: five-year experience. Vestnik Dermatologii i Venerologii 1998;4:61-4 (Russische taal).
13. Skripkin YK, Akovbyan GV, Shamina GE, Petrenko LA. Therapeutic efficacy of Extencillin (benzylpenicillin benzatinate) for the treatment of early latent syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii 1998;1:32-4 (Russische taal met Engelse samenvatting).
14. Losseva O, Dolya OV, Tshihanatova AG, Dmitriev GA, Kitaeva NV, Kurbatova LI, et al. Follow-up study of Extencillin effects in patients treated for early syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii 1998;3:70-3 (Russische taal).
15. Losseva O, Kitaeva N. Long-term results of treatment (with aqueous penicillin or Extencillin) of early syphilis of varying duration. Sex Transm Inf SANAM 2001: In press (Russische taal).
16. Idsoe O, Guthe T, Wilcox TT. Penicillin in the treatment of syphilis: the experience of three decades. Bull World Health Organ 1972;47P:1-68.

17. Donders GGG, Desmyter J, Hoof P, Dewet GH. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in HIV-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997;24:94-101.

9.3 Moet de prenatale screening van alle zwangeren op syfilis worden voortgezet?

In Nederland neemt de incidentie van syfilis sinds begin van de jaren tachtig af. De daling kan worden toegeschreven aan een combinatie van gedragsverandering en bestrijdings- en screeningprogramma's bij bezoekers van SOA-poliklinieken en zwangere vrouwen. In andere Europese landen wordt dezelfde trend waargenomen.¹ De vraag rijst nu dan ook of de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis vanuit kosteneffectiviteitsoverwegingen nog wel zinvol is.

In een recent literatuuronderzoek² zijn vijf economische evaluaties³⁻⁷ aan een kritische beschouwing onderworpen. In het onderzoek werd een sensitiviteitsanalyse van het daarin gebruikte model uitgevoerd. De screening van zwangeren op syfilis bleek bij het variëren van diverse onzekere parameters steeds kosteneffectief. Dit gold zowel voor de screeningprogramma's in de grote steden als voor de rest van Nederland. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat de conclusies van eerdere economische evaluaties veranderd zouden zijn als gevolg van recente ontwikkelingen op het gebied van bijvoorbeeld de kosten van de screeningstesten en de incidentie van syfilis bij zwangeren.²

CONCLUSIE

| | |
|----------|---|
| Niveau 3 | Het is aannemelijk dat de screening van zwangeren op syfilis kosteneffectief is. |
| | C <i>Bindels 1991³ ; Bont 1999⁴ ; Gruteke 1991⁵, 1995⁶ ; Stray-Pedersen 1983⁷ ; Struijs 2001²</i> |

Overige overwegingen

Zeer recentelijk werd een trendbreuk in de daling van de incidentie van syfilis in Nederland beschreven: sinds 1999 neemt de incidentie weer toe.⁸ Indien deze stijging zich verder doorzet zal de kosteneffectiviteit van screening van zwangeren alleen maar gunstiger worden.

Aanbeveling 48

De screening van zwangeren op syfilis dient te worden voortgezet.

Literatuur

1. Wijgergangs LM, Rijlaarsdam J, Laar MJW van de. De aangifte van gonorrhoe en syfilis in de periode 1976-1998. *Infectieziekten Bulletin* 1999;10(6):123-4.
2. Struijs JN, Wit GA de, Jager JC. Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteitsaspecten van de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis. Rapport nummer 403505007. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2001.
3. Bindels PJE, Postma MJ, Peerbooms, PGH Coutinho RA, Hoek JAR van den. Het nuttig effect van het serologische screeningsprogramma voor lues bij zwangere vrouwen in Amsterdam in de periode 1985-1989. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:1319-22.
4. Bont J, Cairo I, Doornum GJJ van, Coutinho RA, Bleker OP. Het nuttig effect van serologische screening op syfilis in de zwangerschap in de regio Amsterdam, 1991-1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2312-5.
5. Gruteke P, Postma MJ, Jager JC, Loeber JG, Laar MJW van de, Conyn-van Spaendonck MAE. Preventie van congenitale syfilis; een inventariserend onderzoek naar de vraag of de screening van syfilis moet worden voortgezet. Rapportnummer 1990030001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1991.
6. Gruteke P, Postma MJ, Grosheide PM, Jager JC, Conyn-van Spaendonck MAE, Loeber JG. Preventie van congenitale syfilis; economische evaluatie met cijfers van de Streeklaboratoria voor de volksgezondheid. Rapportnummer 199003042. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1995.
7. Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 1983;10:167-72.
8. Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse soa-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:602-3.

Hoofdstuk 10

Scabies

10.1 Is lindaan de eerstekeusbehandeling voor scabies?

Lokale behandeling van scabies is onder andere mogelijk met de volgende in Europa en Amerika gebruikte middelen: lindaan, permethrine, bioalletrine/piperonylbutoxide, crotamiton, malathion, benzylbenzoaat en sulfur praecipitatum 6-33% in vaseline. Bioalletrine is een pyretrinderivaat, in de verte verwant met het synthetische pyrethroïde permethrine. Orale behandeling van scabies is mogelijk met ivermectine. Al deze middelen werden of worden ook gebruikt worden bij de behandeling van luizen, onder andere hoofdluis, waarbij thans een fors resistentieprobleem is ontstaan. In Nederland zijn voor de behandeling van scabies lindaan en benzylbenzoaat als FNA-receptuur verkrijgbaar. Ook permethrine 5% crème is in Nederland geregistreerd voor scabies. Ivermectine per os is in Nederland voor geen enkele indicatie bij mensen geregistreerd, maar wordt in overleg met de inspectie bij humane scabies toegestaan, indien standaardtherapie onvoldoende effectief is of anderszins niet toepasbaar. Het gaat daarbij om de volgende indicaties: a) bij scabies norvegica; b) indien lokale standaardtherapie met lindaan of permethrine niet verdragen wordt of niet goed mogelijk is, zoals bij epidermolysis bullosa of bij mensen met ernstige contracturen.¹

In de Verenigde Staten wordt lokaal permethrine als voorkeursmiddel geadviseerd met lokaal lindaan en lokaal sulfur praecipitatum als alternatieven.² In Engeland, waar lindaan sedert 1997 om commerciële redenen niet meer verkrijgbaar is³, worden lokaal permethrine en lokaal malathion als therapieopties geadviseerd.⁴ Over de behandeling van scabies met malathion zijn alleen twee niet-gecontroleerde studies gepubliceerd.^{5,6} In Duitsland wordt therapie aan-geraden met lokaal permethrine, aangemaakt volgens magistrale receptuur (5% voor volwas-senen, 2,5% voor kinderen jonger dan 5 jaar), of lokaal alletrine/piperonylbutoxide of lokaal lindaan, waarbij als alternatieve mogelijkheden lokaal benzylbenzoaat, lokaal crotamiton en ivermectine per os genoemd worden.⁷⁻⁹ In de Russische Federatie is bij wet lokale therapie met sulfur praecipitatum of benzylbenzoaat de te gebruiken methode, waarbij er zorg voor gedragen moet worden de applicatie van benzylbenzoaat na dag 1 te herhalen op dag 2 en 3, omdat het middel wel scabicide maar niet ovicide is, en de eieren na circa twee à drie dagen uitkomen.^{10,11}

Bij zwangere en zogende vrouwen met scabies is thans permethrine toegestaan.^{2,4} In de Nederlandse SOA Richtlijnen 1997 werd daarvoor nog benzylbenzoaat geadviseerd.¹² Bij kin-deren jonger dan 3 jaar wordt in Nederland permethrine 5% geadviseerd, een trend die men ook in andere landen ziet; bij kinderen ouder dan 3 jaar lindaan 1%.^{1,12}

Wat effectiviteit betreft gelden lindaan en permitrine als ongeveer even effectief. Beide middelen zijn scabicide en ovicide. Eénmalige behandeling gedurende 8-12 uur is voldoende, mits het middel lege artis geapplied wordt en adequate hygiënische en epidemiologische maatregelen getroffen worden.^{1,12} De tweede applicatie, de volgende ochtend of na een week, in Nederland standaard geadviseerd (in andere landen bij deze twee middelen veelal niet), is voor de zekerheid, voor het geval men bij ongesuperviseerd insmeren toch een stukje huid heeft overgeslagen. Een recente Cochrane-analyse met een meta-analyse van vier gecontroleerde studies (aangaande 467, 150, 99 en 52 patiënten), waarin lindaan 1% en permitrine 5% vergeleken werden, kon qua effectiviteit geen voordeel van permitrine aantonen, uitgaande van klinische genezing.¹³

De resultaten van de vier studies waren echter niet consistent: de grote studie (mate van bewijs: A) en een kleine studie (mate van bewijs: B) toonden geen verschil in effectiviteit, de twee andere kleine studies (mate van bewijs respectievelijk A en B) van 150 en 52 patiënten toonden echter wel verschil ten gunste van permitrine. In twee andere studies bleek permitrine effectiever dan crotamiton. Er waren onvoldoende gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar om lindaan, crotamiton, alletrine, benzylbenzoesaat en sulfur praecipitatum met elkaar te kunnen vergelijken.

Wat betreft toxiciteit springt lindaan eruit door de neurotoxiciteit ervan. Lindaan lijkt echter niet méér toxisch te zijn dan permitrine, indien op de juiste manier gebruikt, dat wil zeggen maximaal twee applicaties, niet na het baden, niet bij pre-existente huidafwijkingen en bij andere risicofactoren voor verstrekte resorptie door de huid, niet bij epilepsie en in het algemeen niet bij kinderen jonger dan 3 jaar.^{1,3,12-16} Bij herhaalde applicatie, dat wil zeggen vaker dan twee keer, zoals geïndiceerd kan zijn bij scabies norvegica, is permitrine het middel van keuze, in verband met de neurotoxiciteit van lindaan. Zowel lindaan als permitrine kunnen lokale irritatie geven: lindaansmeersel FNA bevat propyleenglycol, permitrinecrème formaldehyde.¹

Wat betreft resistentie zijn er aanwijzingen dat bij intensief (en niet optimaal) gebruik van één middel in een bepaalde geografische regio, in dit geval lindaan, resistentie mogelijk is.¹⁶

CONCLUSIE

Niveau 3

In de vier beschikbare gecontroleerde studies zijn geen overtuigende argumenten te vinden die voordeel qua effectiviteit van permitrine 5% boven lindaan 1% aantonen.

A2 Walker 2000¹³

Overige overwegingen

Bij gebruik van lindaan lijkt het risico op toxiciteit zo beperkt dat het aanvaardbaar is. Echter, milieutechnisch is lindaan onaantrekkelijk, gezien de uiterst langzame afbraak van de stof.⁸ Permitrine is in Nederland aanzienlijk duurder dan lindaan.¹ Lindaan wordt bovendien door de verzekeraar vergoed in tegenstelling tot permitrine, dat niet vergoed wordt. Indien goedkopere magistrale receptuur voor permitrine, zoals in Duitsland, in Nederland niet mogelijk of wenselijk is, dan zou het een goede zaak zijn indien de verzekeraars toestemming zouden krijgen voor vergoeding van permitrine 5% crème.

Het advies aangaande de standaardbehandeling van scabies met lokaal lindaan 1% als eerste keus en permitrine 5% als tweede keus, zoals thans verwoord in drie op elkaar afgestemde richtlijnen (van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (1997 en update in 1999)^{1,12}, van de Landelijke Coördinatiestructuur voor Infectieziekten (1999)¹⁷ en van de Werkgroep Infectie Preventie (1999)¹⁸), kan onveranderd blijven. Afstemming heeft nog niet plaats gevonden met het Nederlands Huisartsen Genootschap.¹⁹ Bij patiënten bij wie er geen financiële bezwaren zijn, kan de arts de patiënt de keus laten uit twee qua effectiviteit min of meer gelijkwaardige opties, lindaan of permitrine, waarbij permitrine de voorkeur heeft om milieutechnische redenen en wellicht vanwege een persoonlijke voorkeur van de patiënt. De acceptatie van de patiënt op basis van geur en elegantie van het te smeren product en daarmee de motivatie tot goede compliance is wellicht groter bij permitrinecrème 5% dan bij lindaansmeersel 1% FNA.

Aanbeveling 49

Bij de behandeling van scabies is lindaan (1%) eerste keus; permitrine (5%) is tweede keus. Op lange termijn dient men er om milieutechnische redenen naar te streven het gebruik van permitrine 5% als middel van eerste keuze financieel mogelijk te maken.

Literatuur

1. Voorst Vader PC van, Sluifers JF. Scabies. SOA-bulletin 1999;20:92-4.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47(NO. RR-1):106-8.
3. Downs A. Comparing antiscabies treatments. Arch Dermatol 1997;133:526.
4. Scott G. National guideline for the management of scabies. In: Radcliffe K, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, FitzGerald M, Wilson J (eds). UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Transm Inf 1999;75(Suppl 1):S76-7.
5. Burgess I, Robinson RJ, Robinson J, Maunder JW, Hassan Z. Aqueous malathion 0.5% as a scabicide: clinical trial. Br Med J 1986;292:1172.
6. Hanna NF, Clay JC, Harris JR. Sarcoptes scabiei infestation treated with malathion liquid. Br J Vener Dis 1978;54:354.
7. Folster-Holst R, Ruffli T, Christophers E. Treatment of scabies with special consideration of the approach in infancy, pregnancy and while nursing. Hautarzt 2000;51:7-13.

8. Paasch U, Hausteijn UF. Management of endemic outbreaks of scabies with allethrin, permethrin and ivermectin. *Int J Dermatol* 2000;39:463-70.
9. Petzoldt D, Gross G (eds). Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer Verlag, Berlin, 2001.
10. Hausteijn UF, Hlawa B. Treatment of scabies with permethrin versus lindane and benzylbenzoate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:348-51.
11. Radcliffe KW, Patel R, Ross J, van Voorst Vader PC, Gomberg M, Pöder A (eds). European Sexually Transmitted Diseases Guidelines IUSTI & WHO 2001.
12. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMW, et al (eds). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. 1997: 84-9.
13. Walker GJA, Johnstone PW. Interventions for treating scabies (Cochrane Review). In: The cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
14. Rasmussen JE. Lindane. A prudent approach. *Arch Dermatol* 1987;123:1008-10.
15. Boffa MJ, Brough PA, Ead RD. Lindane neurotoxicity. *Brit J Dermatol* 1995;133:1010-1.
16. Meinking TL, Taplin D. Safety of permethrin vs lindane for the treatment of scabies. *Arch Dermatol* 1996;132:959-62.
17. Landelijk Coördinatiestructuur voor Infectieziekten. LCI-Draaiboek Scabies-schurft in (zorg)-instellingen. Den Haag, LCI, 1999.
18. Werkgroep Infectie Preventie. Richtlijn nr. 14. Scabies. Leiden, Stichting Werkgroep Infectie Preventie, 1999.
19. Rosmalen CFH, Thomas S, Laan JR van der, Lennep MJ van, Vink R, Farmacotherapie voor de huisarts. Zakboekje en achtergronden. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 1996.

Hoofdstuk II

Vaginale *Trichomonas*-infectie

11.1 Wat is volgens de huidige inzichten de optimale methode om een vaginale *Trichomonas*-infectie vast te stellen?

De klassieke methode van onderzoek naar een vaginale *Trichomonas*-infectie is het zogeheten directe preparaat ('wet mount') van de fluor vaginalis: een druppel fluor en een druppel NaCl op een objectglas worden na plaatsen van een dekglasje microscopisch onderzocht. Een infectie met *Trichomonas vaginalis* wordt aangetoond door de aanwezigheid van de typische, zeer bewegelijke protozoa in het preparaat. Het directe preparaat moet altijd direct worden onderzocht; een ingedroogd preparaat is niet geschikt voor het stellen van de diagnose. Het directe preparaat heeft een gerapporteerde sensitiviteit van 14-80% en een specificiteit van 97-100%.¹ Dekker, et al. kwamen in hun eigen onderzoek bij getrainde huisartsen tot een sensitiviteit van 61% en een specificiteit van 99%.² Aanvullend onderzoek van de urine op *Trichomonas* zou de sensitiviteit van het directe preparaat (73%) met 12% doen toenemen.³

De *T. vaginalis*-kweek wordt ook in recente studies als de gouden standaard gebruikt.⁴ Het transport van het te onderzoeken materiaal in Amies Agar Gel-medium vermindert de sensitiviteit van de kweek niet: 91,2% na transport vs. 94,1% na directe inoculatie.⁵ Of de patiënt zelf dan wel de arts het materiaal voor de kweek afneemt, maakt niet uit.⁶

Het cervixuitstrijkje, gekleurd volgens Papanicolaou, is als methode van onderzoek op *T. vaginalis* ook onderzocht. Bij 20 van de 50 gevallen waren de trichomonaden alleen maar aanwezig in de ectocervix en niet in de endocervix.⁷ De betrouwbaarheid van het uitstrijkje is onderzocht met als gouden standaard een positief direct preparaat en/of een positieve *Trichomonas*-kweek. Bij asymptomatische vrouwen was de sensitiviteit van het uitstrijkje 86% en de specificiteit 83%. De auteurs adviseren een uitstrijkje met aanwijzingen voor de aanwezigheid van *T. vaginalis* altijd te bevestigen met een andere diagnostische test alvorens een behandeling te adviseren.⁸ Een meta-analyse van 30 studies bij in totaal 9.501 patiënten, met als gouden standaard de *Trichomonas*-kweek, leverde een sensitiviteit op voor het directe preparaat van 58% en een specificiteit van 99,8%, en voor het uitstrijkje met Papanicolaou-kleuring een sensitiviteit van 57% en een specificiteit van 97%.⁹

Onderzoek van een urethra-uitstrijkje bij mannen met gebruik van een kleurmethode (RapiDiff) is beter dan een direct preparaat.¹⁰

De PCR-diagnostiek lijkt een belangrijke aanwinst voor de diagnostiek van een *T. vaginalis*-infectie. In een studie over materiaal van 350 vaginale uitstrijken bleek een prevalentie van 6,6% in de kweek. Het directe preparaat had een sensitiviteit van 52%, de PCR een sensitiviteit van 96%. Na correctie voor negatieve resultaten in de kweek, die wel positief waren in de PCR, was de sensitiviteit van de PCR 97% (met specificiteit van 98%), van de kweek 70% en van het directe preparaat 36%.¹¹ Vergeleken met de PCR-test als gouden standaard, was de sensitiviteit van het directe preparaat en/of kweek 52,8%, en van het uitstrijkje gekleurd volgens Papanicolaou 59,4%.¹²

Bij onderzoek van vaginale uitstrijken van 804 vrouwen werd bij 70 vrouwen in één of meer van de gebruikte testen *T. vaginalis* aangetoond: in het directe preparaat bij 31/70 (44,2%), met de fluorescentiemicroscopie bij 40/70 (57,1%), via de kweek bij 46/70 (65,7%) en met de PCR bij 61/70 (87,1%). Uit hetzelfde onderzoek blijkt, dat de PCR op *T. vaginalis* ook redelijk geschikt is voor diagnostiek in urine, bij zowel vrouwen als mannen.¹³

CONCLUSIE

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | <p>Volgens de huidige inzichten is de optimale diagnostische methode voor een infectie met <i>T. vaginalis</i> de PCR.</p> <p>De PCR is beter dan de kweek. De kweek is beter dan het uitstrijkje met kleuring, bijvoorbeeld volgens Papanicolaou. Het uitstrijkje is beter dan het directe preparaat.</p> <p>In geoefende handen kan de sensitiviteit van het directe preparaat zeer worden verbeterd.</p> <p>De PCR in urine lijkt ook voor het stellen van de diagnose bij mannen zeer geschikt.</p> <p>A2 Dekker 1992²; Blake 1999³; Ohlemeyer 1998⁴; Herzberg 1996⁷; Madico 1998¹¹; Paterson 1998¹²; Schee 1999¹³</p> <p>B Beverly 1999⁵; Schwebke 1997⁶; Weinberger 1993⁸; Pillay 1994¹⁰</p> <p>D Dekker 1994¹; Wiese 2000⁹</p> |
|----------|--|

Overige overwegingen

De prevalentie van een vaginale trichomoniasis is waarschijnlijk laag. Een test met een goede sensitiviteit verdient daarom zeer uitdrukkelijk de voorkeur.

Aanbeveling 50

Voor de diagnose vaginale *Trichomonas*-infectie wordt het maken van een direct preparaat aanbevolen. Indien de uitslag van het directe preparaat negatief is, wordt laboratoriumonderzoek met behulp van een nucleïnezuuramplificatietechniek aanbevolen. Laboratoria wordt aanbevolen deze methode beschikbaar te maken.

Literatuur

- Dekker JH, Boeke AJP, et al. NHG-standaard Fluor Vaginalis. Huisarts Wet 1994;37(2):70-8.
- Dekker JH, Boeke AJP, et al. Het onderzoek van de fluor bij vaginale klachten in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1992;35:45-52.
- Blake DR, Duggan A, Joffe A. Use of spun urine to enhance detection of *Trichomonas vaginalis* in adolescent women. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153(12):1222-5.
- Ohlemeyer CL, Hornberger LL, Lynch DA, Swierkosz EM. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. J Adolesc Health 1998;22(3):205-8.
- Beverly AL, Venglarik M, Cotton B, Schwebke JR. Viability of *Trichomonas vaginalis* in transport medium. J Clin Microbiol 1999;37(11):3749-50.
- Schwebke JR, Morgan SC, Pinson GB. Validity of self-obtained vaginal specimens for diagnosis of trichomoniasis. J Clin Microbiol 1997;35(6):1618-9.
- Herzberg AJ, Silverman JF. Detection of *Trichomonas vaginalis* in endocervical and ectocervical smears. Diagn Cytopathol 1996;14(3):273-6.
- Weinberger MW, Harger JH. Accuracy of the Papanicolaou smear in the diagnosis of asymptomatic infection with *Trichomonas vaginalis*. Obstet Gynecol 1993;82(3):425-9.
- Wiese W, Patel SR, Patel SC, Ohl CA, Estrada CA. A meta-analysis of Papanicolaou smear and wet mount for the diagnosis of vaginal trichomoniasis. Am J Med 2000;108(4):301-8.
- Pillay DG, Hoosen AA, Zezi B, Moodley C. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in male urethritis. Trop Geogr Med 1994;46(1):44-5.
- Madico G, Quinn TC, Rompalo A, McKee KT, Gaydos CA. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* Infection by PCR Using Vaginal Swab Samples. J Clin Microbiol 1998;36:3205-10.
- Paterson BA, Tabrizi SN, Garland SM, Fairly CK, Bowden FJ. The tampon test for trichomoniasis: a comparison between conventional methods and a polymerase chain reaction for *Trichomonas vaginalis* in women. Sex Transm Infect 1998;74(2):136-9.
- Schee C van der, Belkum van A, Zwijgers L, et al. Improved Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* Infection by PCR Using Vaginal Swabs and Urine Specimens Compared to Diagnosis by Wet Mount Microscopy, Culture, and Fluorescent Staining. J Clin Microbiol 1999;27(12):4127-30.

11.2 Wat is volgens de huidige inzichten de eerstekeusbehandeling van een *Trichomonas*-infectie in de zwangerschap en tijdens borstvoeding?

De standaardbehandeling van een *Trichomonas*-infectie in het algemeen is metronidazol 2 g per os in één dosis, met als alternatieve keuze metronidazol 500 mg, 2 x daags, gedurende 7 dagen.¹ Metronidazol passeert de placenta en er is in het verleden zorg geweest ten aanzien van mogelijke teratogene effecten. Volgens het CDC (1998) kunnen ook zwangeren worden behandeld met de éénmalige dosis van 2 g. Hierover bestaat tot dusver geen consensus. De Cochrane Review 'Interventions for trichomoniasis in pregnancy' van 2000² bespreekt maar één gerandomiseerde studie; van Ross.³ In die studie werd vergeleken tussen metronidazol

2 g per os in één dosis en medebehandeling van de partners (bij 75%), versus geen behandeling. Een week na de behandeling was bij 95% en na vier weken was bij 93% de infectie verdwenen. De conclusie van de Cochrane-review is dat metronidazol waarschijnlijk zeer effectief is voor de behandeling van een *Trichomonas*-infectie bij zwangeren. Echter, de invloed van een behandeling op het beloop en de uitkomst van de zwangerschap is niet bekend en de vorm van behandeling, één dosis of een week, wordt niet ter discussie gesteld. Het boek SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen van 1997 meldt, dat metronidazol gecontraïndiceerd is in het eerste trimester van de zwangerschap.⁴ Donders stelt vast dat aan metronidazol geen teratogene invloed wordt toegeschreven en adviseert 500 mg, 2 x daags, gedurende 7 dagen voor te schrijven.⁵

Een cohortstudie van 1.387 vrouwen die tussen 30 dagen voor en 120 dagen na de laatste menstruatie metronidazol gebruikten versus een zelfde aantal controles, toonde geen verschil in voorkomen van aangeboren afwijkingen.⁶ Een meta-analyse over een niet gepubliceerde case-control-studie en vier gepubliceerde cohortstudies toonde een gezamenlijke odds ratio van 1,08 (95% CI: 0,90-1,29), dus geen verschil in aangeboren afwijkingen.⁷ In een grote case-control-studie over 17.300 vrouwen met een kind met aangeboren afwijkingen en 30.663 controles was van de indexgroep 3,8% behandeld met metronidazol en van de controlegroep 3,4%, waarvan in het eerste trimester van de zwangerschap 0,66% in de indexgroep en 0,53% in de controlegroep; er was dus geen verschil van klinische betekenis.⁸

In het boek *Drugs in Pregnancy and Lactation*⁹ wordt melding gedaan van 229.101 zwangerschappen van Michigan Medicaid-verzekerden tussen 1985 en 1992. Van deze groep waren 2.445 kinderen in het eerste trimester blootgesteld aan metronidazol. Er waren 100 (4,1%) belangrijke aangeboren afwijkingen; er werden er 97 verwacht. Metronidazol is niet teratogeen bij dieren, maar potentieert de foetotoxiciteit en teratogeniteit van alcohol bij muizen.¹⁰ Bij mensen is deze interactie tussen metronidazol en alcohol niet aangetoond. In het boek wordt, op gezag van de American Hospital Formulary Service, geadviseerd om vanwege de niet goed bekende mogelijke langetermijneffecten metronidazol niet voor te schrijven in het eerste trimester van de zwangerschap¹¹, en later in de zwangerschap niet de één dosis-behandeling te geven.⁹

Metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Na een dosis van 2 g ontvangt het kind 25 mg gedurende de volgende 48 uur; dat wordt 9,8 mg bij staken van de borstvoeding gedurende 12 uur en 3,5 mg bij staken gedurende 24 uur.¹² De American Academy of Pediatrics adviseert metronidazol bij lactatie met voorzichtigheid voor te schrijven. De CDC adviseert tijdens lactatie 2 g in één dosis.¹ De Academy adviseert het staken van de borstvoeding gedurende 12-24 uur.

CONCLUSIE

Volgens de huidige inzichten is de eerste keus van behandeling van een *Trichomonas*-infectie metronidazol in één dosis van 2 g. In een aantal studies van redelijke kwaliteit zijn geen aanwijzingen gevonden dat metronidazol foetotoxisch of teratogeen is. De langetermijneffecten van metronidazol voor het kind zijn niet bekend. Er zijn geen goede argumenten om bij zwangeren een andere dosis te hanteren dan bij niet-zwangeren. Wel verdient het nog steeds de voorkeur in principe in het eerste trimester niet te behandelen. Behandeling met metronidazol tijdens de lactatie moet worden ontraden. Als wel moet worden behandeld, verdient het de voorkeur de borstvoeding gedurende 12 tot 24 uur te staken, vanwege de onduidelijke gevolgen voor het kind.

B Ross 1983³; Czeizel 1998⁸; Damjanov 1986⁹; Erickson 1981¹²
 C Piper 1993⁶
 D CDC STD guidelines 1998¹; Gülmezoglu 2001²; Van Voorst Vader 1997⁴; Donders 2000⁵; Caro-Paton 1997⁷; AHFS 1997¹⁰; Briggs 1998¹¹; Committee on drugs 1994¹³

Overige overwegingen

Trichomonas-infecties komen niet vaak voor, ook niet in de zwangerschap. Een *Trichomonas*-infectie geeft meestal geen belangrijke klachten en beïnvloedt voor zover bekend het beloop en de uitkomst van de zwangerschap niet. Overigens bestaat hierover geen goed onderzoek. Het is in ieder geval vrijwel altijd goed mogelijk om in een zwangerschap de behandeling van een *Trichomonas*-infectie uit te stellen tot na het eerste trimester (14 weken zwangerschapsduur).

Aanbeveling 51

De eerste keus van behandeling van een vaginale *Trichomonas*-infectie in de zwangerschap is metronidazol 2 g in één dosis. Behandeling met metronidazol in het eerste trimester van de zwangerschap en tijdens lactatie wordt ontraden. Als tijdens lactatie toch moet worden behandeld, is kortdurend staken van de borstvoeding (gedurende 12-24 uur) aangewezen.

Literatuur

- Centers for Disease Control and prevention. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. MMWR 1998;47(RR-1):1-118.
- Gülmezoglu AM. Interventions for trichomoniasis in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.

3. Ross SM, Middelkoop A van. *Trichomonas* infection in pregnancy - does it affect perinatal outcome? *S Afr Med J* 1983;63:566-7.
4. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMW, et al (eds). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. 1997: 96.
5. Donders GG. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women. *Drugs* 2000;59(3):477-85.
6. Piper JM, Mitchell EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993;82(3):348-52.
7. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Pharmacol* 1997;44(2):179-82.
8. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(3):322-7.
9. Briggs GG, Pharm B, et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams and Wilkins, 1998.
10. Damjanov I. Metronidazole and alcohol in pregnancy. *JAMA* 1986;256:472.
11. American Hospital Formulary Service. *Drug information 1997*. Bethesda MD: American Society of health-System Pharmacists, 1997: 653-61.
12. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981;57:48-50.
13. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.

Hoofdstuk 12

SOA bij SOA

12.1 Moet bij vaststelling van een SOA verdere diagnostiek verricht worden naar andere SOA?

SOA komen in combinatie voor. Zo bleek uit onderzoek van Pakianathan, et al.¹ dat van bijna 10.000 bezoekers van de SOA-poli in Edinburgh 7,3% meer dan één SOA tegelijk had (inclusief HIV-infecties). Op de SOA-poli van de Amsterdamse GG&GD werd in 1998 133 maal de diagnose gonorrhoe gesteld; 28% had tevens een *Chlamydia trachomatis*-infectie.² Op Nederlandse SOA-poli's wordt routinematig gescreend op syfilis, gonorrhoe en *C. trachomatis*. Internationale richtlijnen adviseren om bij een gevonden SOA nadere diagnostiek te verrichten naar andere SOA.^{3,5} Voor het individu wordt de rationale van het verder zoeken naar andere SOA bepaald door de ernst en behandelbaarheid van de andere SOA. Voor bijvoorbeeld HBV en HIV lijkt de meerwaarde van het kennismaken van de serostatus aannemelijk. Voor herpes is de meerwaarde omstreden omdat geen afdoende therapie voorhanden is.⁶ Toch is ook enige 'winst' in die situatie niet uit te sluiten, er bestaat immers toegenomen ontvankelijkheid voor HIV-infectie bij herpesinfectie. Aangetoond is dat 50% van de 'asymptomatische' personen met herpesinfectie kan worden geleerd hun subklinische perioden van verhoogde ontvankelijkheid te herkennen zodat adequate maatregelen ter preventie van HIV-infectie genomen kunnen worden.⁷

Rationale voor nadere diagnostiek – buiten de routinematige screening om (volgens de SOA Richtlijnen 1997 bij asymptomatische patiënten op chlamydia, gonorrhoe en syfilis, bij symptomatische patiënten afhankelijk van de symptomen screening op overige specifieke SOA naast de screening op chlamydia, gonorrhoe en syfilis) – bestaat met name indien de kans op een specifieke SOA significant verhoogd is na vaststelling van een eerste SOA. Uit nog ongepubliceerd onderzoek naar bezoekers van SOA-poliklinieken in Amsterdam en Rotterdam blijkt dat dit het geval is ($p=0,05$) voor trichomoniasis (indien syfilis is vastgesteld), HIV (indien gonorrhoe is vastgesteld), herpes (indien hepatitis B is vastgesteld) en hepatitis B (indien herpes is vastgesteld).

Op basis van gegevens over bezoekers van de SOA-poli van de GG&GD in Amsterdam is een gunstige kosteneffectiviteit geschat voor het testen van alle bezoekers op HIV.⁸ Het testen op HIV van bezoekers bij wie een andere SOA is gediagnosticeerd is mogelijk kostenbesparend.⁸ Nader kosteneffectiviteitsonderzoek voor de Rotterdamse SOA-poli is in ontwikkeling.

CONCLUSIE

Niveau 3

Uit de literatuur en nog ongepubliceerd Nederlands onderzoek blijkt dat er een verhoogde kans is om bij bezoekers van SOA-poliklinieken een volgende SOA te vinden indien reeds een SOA is vastgesteld. Er zijn aanwijzingen dat testen op andere behandelbare SOA bij het vinden van een SOA zinvol is.

C Pakianatha 1996¹; Cairo 1999²

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat bij SOA waarvoor geen definitieve therapie aanwezig is, zoals bij herpes genitalis, de mogelijke gezondheidswinst door te testen dient te worden afgewogen tegen emotionele onrust. Wegens de andere samenstelling van de bezoekerspopulatie van de huisartsenpraktijk dan die van de SOA-poli's en mogelijk lagere a-priori-kansen op verdere SOA gelden andere afwegingen voor de huisartspraktijk.⁹

Aanbeveling 52

Op SOA-poli's dient bij het diagnosticeren van een SOA verder getest te worden op behandelbare of met vaccinatie te voorkomen SOA, voorzover dat niet reeds routinematig geschiedt. Bij SOA waarvoor geen afdoende therapie aanwezig is, dient de mogelijke gezondheidswinst door te testen te worden afgewogen tegen emotionele onrust.

Literatuur

1. Pakianathan MR, Ross JDC, McMillan A. Characterizing patients with multiple sexually acquired infections: a multivariate analysis. *Int J STD AIDS* 1996;7:357-61.
2. Cairo I. 1999. Mededeling. Voorlopige gegevens GGD SOA-poli 1998.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47(RR-1):49.
4. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Trans Inf* 1999;75 (Suppl).
5. Voorst Vader PC van, Burger CW, Meijden WI van der, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, et al (eds). SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. 1997.
6. CEG HSV 1999: Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of genital herpes. UK National guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Trans Inf* 1999;75(Suppl):S26.
7. Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, et al. Development of clinically recognizable lesions among women previously identified as having 'asymptomatic' herpes simplex type 2 infection. *Ann Intern Med* 1989;110:882-7.
8. Bos JM, Fennema JSA, Postma MJ: Cost-effectiveness of HIV-screening of Patients attending Clinics for Sexually Transmitted Diseases in Amsterdam. *AIDS* 2001;15(15):2031-6.
9. Zielinski GD, Knuistingh Neven A, Linden JC van der, et al. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van een ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;38:1908-14.

