Seksueel Overdraagbare Aandoeningen

Multidisciplinaire Richtlijn
(Herziening 2018)

Colofon

Initiatief
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

Deelnemende verenigingen en organisaties
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU).
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Hiv Vereniging
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
- Soa Aids Nederland
- Werkgroep Artsen Seksuele gezondheid en Soa (WASS)

Ondersteuning
Bureau Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Financiering
Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het SKMS-programma.

© 2018, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.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 copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres: zie boven.

Samenstelling werkgroep herziening 2018

Naam	***Functie***	***Affiliatie***	***Vertegen-woordiging***
prof. dr. H.J.C. de Vries	Dermatoloog, voorzitter werkgroep	AMC, GGD Amsterdam	NVDV
dr. A.P. van Dam	Arts-microbioloog, medevoorzitter werkgroep	OLVG	NVMM
dr. C.J. Bax	Gynaecoloog	AMC	NVOG
prof. dr. J.E.A.M. van Bergen	Huisarts, epidemioloog, public health arts	Soa Aids Nederland	Soa Aids Nederland / NHG
drs. Y.Y. Chung	Arts-onderzoeker richtlijnontwikkeling	NVDV	NVDV
drs. N.H. ten Dam-van Loon	Oogarts	UMC Utrecht	NOG
dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV	NVDV	NVDV
K. Geelen	Coördinator beleid en kwaliteit richtlijnontwikkeling	NVDV	NVDV
dr. H. Götz	Arts Maatschappij en Gezond-heid, Infectieziektebestrijding	GGD Rotterdam-Rijnmond	NVIB / WASS
drs. E. Hoornenborg	Internist-infectioloog	GGD	NVHB
drs. A.G.W van Hulzen	Verpleegkundig specialist	Isala	V&VN
dr. S.H. Kardaun	Dermatoloog	UMC Groningen	NVDV
dr. E. Lanjouw	Dermatoloog	VUmc	NVDV
dr. E. van Leeuwen	Gynaecoloog	AMC	NVOG
drs. B. Meijer	Uroloog	Flevoziekenhuis	NVU
J. Moorlag	Patiëntvertegenwoordiger	Poz and Proud, Hiv Vereniging	Hiv Vereniging
T. Oomen	Beleidsadviseur / sociaal verpleegkundige (n.p.)	RIVM	RIVM
prof dr. P. Portegies	Neuroloog	OLVG, AMC	NVN
dr. K.D. Quint	Dermatoloog	LUMC	NVDV
dr. B.J.A. Rijnders	Internist	Erasmus MC	NVHB
dr. G.I.J.G. Rours	Kinderarts, klinisch epidemioloog	Erasmus MC	NVK
drs. A.A.J. van der Sande	Arts-onderzoeker richtlijnontwikkeling	NVDV	NVDV

dr. M.A.B. van der Sande	Arts-epidemioloog	RIVM	RIVM
dr. H.J. Scherpbier	Kinderarts	AMC, Emma kinderziekenhuis	NVK
dr. M. Schim van der Loeff	Arts-epidemioloog	AMC/ GGD Amsterdam	GGD Amsterdam
dr. V. Sigurdsson	Dermatoloog	UMC Utrecht	NVDV
drs. R. Soetekouw	Internist	Spaarne Gasthuis	NIV
dr. J. van Steenbergen	Arts-epidemioloog	RIVM	RIVM
drs. A.H. Teeuw	Kinderarts sociale pediatrie	AMC	NVK
dr. H.T. Tjhie	Arts-microbioloog	Stichting PAMM	NVMM
dr. C. E. Vergunst	Dermatoloog	GGD Amsterdam	NVDV
drs. L. Verlee	Huisarts / wetenschappelijk medewerker	NHG	NHG

Samenstelling werkgroep versie 2012

Naam	***Functie***	***Affiliatie***	***Vertegen-woordiging***
prof. dr. H.J.C. de Vries	Dermatoloog, voorzitter werkgroep	AMC, GGD Amsterdam	NVDV
prof. dr. G.J.J. van Doornum	Arts-microbioloog	AMC	NVMM
dr. C.J. Bax	Gynaecoloog	AMC	NVOG
prof. dr. J.E.A.M. van Bergen	Huisarts, epidemioloog, public health arts	Soa Aids Nederland	Soa Aids Nederland
drs. J. de Bes	Arts-onderzoeker richtlijnontwikkeling	NVDV	NDVD
dr. A.P. van Dam	Arts-microbioloog	OLVG	NVMM
dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV	NVDV	NVDV
dr. H. Götz	Arts infectieziekten	GGD Rotterdam-Rijnmond	GGD
drs. A.G.W van Hulzen	Verpleegkundig specialist	Isala klinieken	V&VN
dr. S.H. Kardaun	Dermatoloog	UMC Groningen	NVDV
dr. E. Lanjouw	AIOS dermatologie	Erasmus MC	NVDV
dr. E. van Leeuwen	Gynaecoloog	AMC	NVOG
drs. M.T.W. Lock	Uroloog	UMC Utrecht	NVU
prof dr. P. Portegies	Neuroloog	OLVG Amsterdam, AMC	NVN
dr. K.D. Quint	AIOS dermatologie	LUMC	NVDV
dr. B.J.A. Rijnders	Internist	Erasmus MC	NVHB
dr. G.I.J.G. Rours	Kinderarts, klinisch epidemioloog	Erasmus MC	NVK
dr. M.A.B. van der Sande	Arts-epidemioloog	RIVM	RIVM
dhr. L. Schenk	Patiëntvertegenwoordiger	Poz and Proud, Hiv vereniging	Hiv Vereniging
dr. H.J. Scherpbier	Kinderarts	AMC, Emma kinderziekenhuis	NVK
dr. V. Sigurdsson	Dermatoloog	UMC Utrecht	NVDV

drs. R. Soetekouw	Internist	Kennemer Gasthuis	NIV
dr. J. van Steenbergen	Arts-epidemioloog	RIVM	RIVM
dr. H.T. Tjhie	Arts-microbioloog	Stichting PAMM	NVMM
drs. L. Verlee	Huisarts / wetenschappelijk medewerker	NHG	NHG

Lijst met afkortingen

AGW	anogenitale wratten
AHI	acute hivinfectie
AIN	anale intra-epitheliale neoplasie
ART	antiretrovirale therapie
BASHH	British Association for Sexual Health and HIV
BCG	Bacille Calmette Guérain vaccin
c-ART	combinatie antiretrovirale therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CSG	Centrum voor Seksuele Gezondheid
CI	confidence interval
CIb	Centrum voor Infectieziektebestrijding
CLIA	chemiluminescence immuno assay
Ct	*Chlamydia trachomatis*
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EIA	enzyme immuno assay
EMA	European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
EUG	extra-uteriene graviditeit
FDA	Food and Drug Administration (Verenigde Staten)
FTA(-ABS)	fluorescent treponemal antibody-absorption test
GGD	Gemeentelijke of Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst
HBV	hepatitis B-virus
HCV	hepatitis C-virus
HGAIN	hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie
hiv	humaan immunodeficiëntievirus
HPV	humaanpapillomavirus
HSV	herpessimplexvirus
IBD	inflammatory bowel disease
Ig	immunoglobulinen
i.m.	intramusculair
IUD	intra-uterine device
IUSTI	International Union against Sexually Transmitted Infections
i.v.	intraveneus
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KOH	kaliumhydroxide
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
LGAIN	laaggradige anale intra-epitheliale neoplasie
LGV	lymphogranuloma venereum
Mg	*Mycoplasma genitalium*
MIC	minimum inhibitory concentration (minimaal remmende concentratie)
MSM	mannen die seks hebben met mannen
NAAT	nucleic acid amplification test (nucleïnezuuramplificatietest)

Ng	*Neisseria gonorrhoeae*
NGU	niet-gonorroïsche urethritis
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVHB	Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren
NVIB	Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologen
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
OR	odds ratio
PEP	postexpositieprofylaxe
p.o.	per os (oraal)
POC	point of care
PID	pelvic inflammatory disease
PCR	polymerase chain reaction
PrEP	pre-expositieprofylaxe
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RCPCH	Royal College of Paediatrics and Child Health
RCT	randomized controlled trial
ReA	reactieve artritis
RPR	rapid plasma reagin
SARA	sexually aquired reactive arthritis
SEM	skin-eye-mouth
soa	seksueel overdraagbare aandoening
TPHA	*Treponema pallidum* haemagglutination assay
TPPA	*Treponema pallidum* particle agglutination
Tv	*Trichomonas vaginalis*
VLP	virus-like particles
VDRL	Venereal Diseases Research Laboratory test
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
WASS	Werkgroep Artsen Seksuele gezondheid en Soa
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
WHO	World Health Organisation

Hoofdstukindeling

Samenvatting voor de klinische praktijk 11

Algemene introductie en werkwijze 15

DEEL A: Soa-gerelateerde syndromen 21

A1. Urethritis bij de man 21

A2. Fluor vaginalis en vaginitis 25

A3. Acute epididymitis (bij volwassenen) 39

A4. Pelvic inflammatory disease (PID) 45

A5. Balanopostitis 51

A6. Proctitis 55

A7. Genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis 59

DEEL B: Specifieke soa's 65

B1. Chlamydia-infecties (inclusief lymphogranuloma venereum) 65

B2. Gonorroe 87

B3. Syfilis 101

B4. Herpes genitalis 119

B5. Anogenitale wratten (condylomata acuminata) 137

B6. Scabiës 149

B - Addendum: *Mycoplasma genitalium*-infectie 155

DEEL C: Procedures 157

C1. Het soaconsult: handvatten voor gespreksvoering 157

C2. Soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP en PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen) 163

C3. Soascreening bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen 169

C4. Partnerwaarschuwing 185

Samenvatting voor de klinische praktijk

Voor u ligt de geheel herziene versie van de multidisciplinaire richtlijn seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's). Deze is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), met financiële steun van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS), en de inbreng van 10 medische beroepsverenigingen wiens leden in hun dagelijkse praktijk regelmatig geconfronteerd worden met seksueel overdraagbare infecties; dit zijn het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB), de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Nederlandse Vereniging voor Neurologen (NVN), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Daarnaast hadden de volgende instanties zitting in de werkgroep die zich over deze richtlijn heeft gebogen: de Hiv Vereniging, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Soa Aids Nederland, de Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), de Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding (NVIB) en de Werkgroep Artsen Seksuele gezondheid en Soa (WASS).

In aanvulling op de vorige versie (uit 2012) zijn de volgende onderwerpen toegevoegd: scabiës (B6), *Mycoplasma genitalium*-infectie (B-addendum), het soaconsult (C1), en soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP en PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen) (C2).

De richtlijn is deels schatplichtig aan een aantal buitenlandse richtlijnen, zoals de Amerikaanse Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015 van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de Europese richtlijnen van de International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), de richtlijnen van de World Health Organisation (WHO) en de richtlijnen van de British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). De paragraafindeling zoals gehanteerd in de protocollen infectieziekten van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het CIb/RIVM werd in deze richtlijn aangehouden.

De richtlijn valt uiteen in 3 delen: deel A. Soa-gerelateerde syndromen; deel B. Specifieke soa's; en deel C. Procedures. In deel A worden de volgende syndromen met bijbehorende klachten besproken: urethritis, fluor vaginalis en vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanopostitis, proctitis en genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis. In deel B worden de in Nederland meest voorkomende soa's behandeld: chlamydia-infectie inclusief lymphogranuloma venereum, gonorroe, syfilis, herpes genitalis, anogenitale wratten en scabiës. De hoofdstukken hebben een vaste opbouw: beschrijving van de ziekte, besmettelijkheid, diagnostiek, risicogroepen, epidemiologie, preventie, maatregelen en behandeling. Behandeling en diagnostiek van hepatitis B en C en hivbehandeling zijn buiten beschouwing gelaten, omdat hiervoor al uitgebreide richtlijnen voor de 2e lijn zijn beschreven door de desbetreffende wetenschappelijke verenigingen; respectievelijk de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). Deel C bestaat uit 4 procedurele hoofdstukken over achtereenvolgens: het soaconsult; soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP, PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen); soascreening bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen; en partnerwaarschuwing. Dit derde deel is in de richtlijn opgenomen vanwege het belang dat aan deze onderwerpen wordt toegekend, in het bijzonder voor de 2e lijn. De richtlijn pretendeert niet compleet te zijn, maar geeft een overzicht van de in Nederland meest voorkomende soa's en de consensus handelwijze. Op diverse plaatsen zijn aan de hand van tevoren opgestelde uitgangsvragen, en in een beperkt aantal gevallen ook met behulp van specifiek hierop gericht literatuuronderzoek, uitspraken gedaan die de medicus houvast geven voor zaken die controversieel of onduidelijk zijn.

Hieronder volgt een overzicht per hoofdstuk met de nieuwe inzichten in de huidige versie ten opzichte van de 2012 versie.

Urethritis bij de man

De laatste jaren is er toenemend bewijs dat *Mycoplasma genitalium* (Mg) een relevante verwekker is voor urethritisklachten bij mannen. Daarnaast zijn er nu commerciële diagnostische platforms die op deze verwekker kunnen testen. Vooralsnog is er geen indicatie om te screenen op asymptomatische Mg-infecties. Bij patiënten met aanhoudende urethritisklachten die geen chlamydia-infectie of gonorroe hebben, kan NAAT-diagnostiek op *Trichomonas vaginalis* (Tv) en Mg overwogen worden.

Fluor vaginalis en vaginitis

Dit hoofdstuk is geactualiseerd aan de hand van de NHG-Standaard 2016. Hoewel meerdere microbiologische laboratoria NAAT-diagnostiek voor bacteriële vaginose aanbieden, worden deze testen, omdat ze nog volop in ontwikkeling zijn en vanwege de bijkomende kosten, vooralsnog niet geadviseerd.

Acute epididymitis (bij volwassenen)

De keuze voor de leeftijdsgrens is gemaakt omdat torsio testis, de belangrijkste differentiaaldiagnostische overweging bij acute epididymitis, vooral voorkomt bij patiënten onder de 18 jaar. (Sub)acuut ontstane eenzijdige klachten in het scrotum bij patiënten onder de 18 jaar vormen aanleiding voor een spoedindicatie voor aanvullende diagnostiek om een torsio testis uit te sluiten. Torsio testis valt buiten de scope van de richtlijn. Ook de diagnostiek en het beleid bij chronische epididymitis (≥ 6 weken klachten) vallen buiten het bestek van de richtlijn. Het testen van de cremasterreflex wordt niet langer aanbevolen als diagnostiek bij patiënten met acute scrotale klachten. De behandeling van epididymitis is aangepast naar aanleiding van de laatste inzichten. De inhoud van het hoofdstuk is afgestemd met de NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis bij volwassenen.

Pelvic inflammatory disease (PID)

De behandeling van PID is aangepast naar aanleiding van de laatste inzichten. Omdat de oorzaak van PID vaak meerdere pathogenen betreft, wordt geadviseerd om het brede antibiotische regime niet te versmallen op basis van een positieve diagnostische bevinding van een enkel organisme.

Balanopostitis, proctitis, genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis

De hoofdstukken balanopostitis, proctitis en genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis zijn grotendeels ongewijzigd gebleven.

Chlamydia-infectie inclusief lymphogranuloma venereum

Indien er anamnestisch (o.b.v. seksuele technieken of o.b.v. klachtenpresentatie) een risico is voor een chlamydia-infectie elders (rectum, conjunctiva), dient ook van deze locatie een nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) te worden ingezet. Bij MSM dient, ongeacht receptief anaal contact, altijd anaal getest te worden. Ook bij vrouwen die geen anaal contact hebben, blijken vaak anale chlamydia-infecties als co-infectie voor te komen. Het wordt niet geadviseerd om routinematig te screenen op faryngeale chlamydia-infecties. Omdat echter in de praktijk een combinatietest voor gonorroe en chlamydia wordt uitgevoerd op faryngeale monsters kan het microbiologisch laboratorium een faryngeale chlamydia-infectie doorgeven. Deze kan behandeld worden conform de urogenitale chlamydia-infecties.

Neonaten met een chlamydia-infectie kunnen behandeld worden met azitromycine. Er is in de internationale literatuur discussie over de effectiviteit van azitromycine ten opzichte van doxycycline voor de behandeling van urogenitale chlamydia-infecties. De werkgroep adviseert om vooralsnog azitromycine de voorkeur te blijven geven bij de behandeling van ongecompliceerde urogenitale chlamydia-infecties. Voor een anale infectie heeft doxycycline de voorkeur. Indien bij doortypering LGV wordt vastgesteld moet de kuur verlengd worden tot 3 weken. Bij anale Ct-infecties onder MSM dient LGV uitgesloten te worden.

Gonorroe

Sinds meldingen van resistente gonorroestammen tegen het laatste empirisch bruikbare, bewezen effectief antibioticum, ceftriaxon, ontraden diverse internationale richtlijnen het gebruik van dit middel als monotherapie. In plaats daarvan wordt duotherapie bestaande uit ceftriaxon plus azitromycine geadviseerd. Voor deze herziening van de richtlijn zijn de argumenten hiervoor opnieuw gewogen,

mede in het licht van recente Nederlandse data. Wederom is deze combinatietherapie niet overgenomen als primaire keus, vanwege:

- het vooralsnog uitblijven van gerapporteerde ceftriaxonresistentie en/of therapiefalen na ceftriaxonbehandeling in Nederland;
- het gebrek aan bewijs dat combinatietherapie effectief is voor de behandeling van ceftriaxonresistente gonorroe;
- het gebrek aan bewijs dat combinatietherapie effectief is in het vertragen of voorkomen van de verspreiding van gonorroeresistentie; en
- de al relatief hoge resistentie tegen azitromycine in Nederland.

Ook de WHO heeft in 2016 in de herziening van haar richtlijn opgenomen dat in situaties waar lokale gevoeligheidsdata beschikbaar zijn, monotherapie de voorkeur heeft.

Mede vanwege de oprukkende resistentieproblematiek wordt geadviseerd om bij het vermoeden op gonorroe en bij een positieve bevinding middels een NAAT-test een gonorroekweek te laten verrichten alvorens de patiënt te behandelen. Enerzijds bevordert dit de surveillance van gonorroeresistentie, anderzijds biedt het de behandelaar een antibiogram met informatie over effectieve alternatieve behandelopties bij het optreden van therapiefalen.

Syfilis

De enzyme immuno assays (EIA's) en chemiluminescence immuno assays (CLIA's) zijn 2 geautomatiseerde treponemale screeningstesten die in toenemende mate de handmatig uitgevoerde TPPA- en TPHA-testen hebben vervangen. Een positieve EIA- en/of CLIA-uitslag dient te worden bevestigd met een andere treponemale test (TPHA/TPPA/westernblot). Een non-treponemale test (RPR) volgt ter bepaling van de ziekteactiviteit.

Genitale herpes

Voorheen werd alleen aciclovir als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en niet de opvolgers met een langere halfwaardetijd, zoals valaciclovir. Zwangeren met een (al dan niet primaire) herpes genitalis die veel klachten veroorzaakt, worden, onafhankelijk van de duur van de zwangerschap, thans bij voorkeur met valaciclovir behandeld vanwege het meest patiëntvriendelijke doseringsschema.

Anogenitale wratten

Naast het al langer beschikbare profylactisch quadrivalent vaccin, Gardasil®, gericht tegen de typen HPV-6, -11, -16 en -18 is recent een nonavalent vaccin, Gardasil 9®, goedgekeurd dat ook beschermt tegen genitale wratten. Op dit moment is het nonavalente vaccin nog niet leverbaar in Nederland.

Scabiës

In de Nederlandse huisartsenpraktijk was in 2014 de incidentie van 'scabiës en aandoeningen door andere mijten' ongeveer 1 per 1000 persoonsjaren. Dit maakt deze infestatie tot een frequent voorkomende soa die aandacht verdient. In de huidige versie is scabiës als nieuw hoofdstuk toegevoegd. De inhoud sluit aan bij de LCI-richtlijn scabiës maar beperkt zich tot gevallen ten gevolge van seksuele transmissie.

Mycoplasma genitalium-infectie

Mycoplasma genitalium (Mg)-urogenitale infectie is toegevoegd aan de richtlijn als addendum. De commissie is van mening dat bewijsvoering over de relevantie op dit moment te kort schiet om een volwaardig hoofdstuk te rechtvaardigen. Mg-infectie blijkt vooralsnog geassocieerd met urethritisklachten bij mannen. Sinds kort is er betrouwbare (NAAT-)diagnostiek voor Mg beschikbaar. Bij mannen met (persisterende) urethritisklachten kan testen op Mg overwogen worden. Er is geen reden om asymptomatische patiënten te screenen op Mg.

Het soaconsult

Dit is een nieuw hoofdstuk met handvatten voor gespreksvoering bij de verdenking op soa. Wat doet u als u op grond van een klacht van een patiënt vermoedt dat er sprake kan zijn van een soa? Wanneer

dit niet uw dagelijkse gespreksonderwerp is, kan het lastig zijn om dit bespreekbaar te maken. Er wordt ingegaan op motivational interviewing als leidraad voor het bespreken van (het verminderen van) risicogedrag. Ook wordt ingegaan op het bespreken van middelengebruik (chemseks) voor/tijdens de seks en worden de indicatorziekten besproken die aanleiding geven tot een hivtest.

Soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP, PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen)

Dit is een nieuw hoofdstuk waarin wordt ingegaan op specifieke risicogroepen zoals mannen die seks hebben met mannen en transgender personen. De volgende onderwerpen komen aan bod: specifieke risicogedragingen, infecties (hiv, hepatitis C, HPV-geïnduceerde voorloperstadia voor anuscarcinoom) en recente biomedische interventies (PrEP en PEP) ter voorkoming van een hivinfectie.

Soascreening bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen

Dit hoofdstuk is geheel herzien in overeenstemming met de richtlijn die recent is opgesteld door de NVK en de landelijke eerstelijns samenwerking afspraak (LESA) kindermishandeling van het NHG en NVK.

Partnerwaarschuwing

In dit hoofdstuk worden recent ontwikkelde online platforms besproken die partnerwaarschuwing vergemakkelijken.

Algemene introductie en werkwijze

Doelstelling

Deze richtlijn doet aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering en is gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

De richtlijn berust op:

- de resultaten van wetenschappelijk onderzoek zoals weergegeven in artikelen; voor een beperkt aantal uitgangsvragen werd gericht literatuuronderzoek verricht;
- eerdere soarichtlijnen (zoals de 2012 versie van de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e lijn, standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en richtlijnen van de U.S. Department of Health and human Services, de British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), de International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), de World Health Organisation (WHO) en de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding van het CIb/RIVM te Bilthoven);
- aansluitende meningsvorming tussen de leden van de werkgroep zoals hierboven is opgesomd (de leden vertegenwoordigden de diverse belanghebbende beroepsgroepen; tijdens een 2 dagen durende retraite op 19 en 20 september 2016 zijn zij samengekomen in Zeist waarbij de verschillende hoofdstukken aan de orde zijn gekomen en door eenieder van commentaar en suggesties zijn voorzien).

De uiteindelijke richtlijn, met de revisies naar aanleiding van de retraite, is eind 2016 goedgekeurd door alle werkgroepleden en vervolgens aangeboden aan de diverse algemene ledenvergaderingen van de wetenschappelijke verenigingen die in de werkgroep vertegenwoordigd waren.

De richtlijn geeft aanbevelingen over:

- de werkwijze bij een patiënt met een (mogelijk) door een soa veroorzaakt syndroom (deel A);
- de diagnostiek en de behandeling van patiënten met een van de in Nederland veel voorkomende soa's; chlamydia-infectie inclusief lymphogranuloma venereum, gonorroe, syfilis, herpes genitalis, anogenitale wratten, scabiës en *Mycoplasma genitalium*-infectie (deel B);
- de te volgen procedures aangaande het soaconsult, soascreening bij (het vermoeden op) seksueel misbruik bij kinderen, soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP, PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen), en partnerwaarschuwing (deel C).

Doelgroep

Soa's zijn bij uitstek een multidisciplinair onderwerp. Zo kunnen clinici zoals dermatologen, gynaecologen, urologen, kinderartsen, internisten, neurologen, oogartsen, reumatologen en huisartsen geconfronteerd worden met soa-gerelateerde klachten en hulpvragen. Daarnaast is specifieke diagnostische expertise aanwezig bij medisch microbiologen en zijn de publieke gezondheidszorg en infectiepreventie-gerelateerde aspecten het werkterrein van de GGD. Tevens kan seksuologische of psychologische problematiek, zoals seksverslaving en identiteitsproblemen, een verhoogd risico op een soa opleveren. De richtlijn is bestemd voor leden van de desbetreffende medische en verpleegkundige beroepsgroepen. Voor patiënten kan algemene en specifieke informatie omtrent de meeste soa's gevonden worden via www.thuisarts.nl of Soa Aids Nederland (www.soaaids.nl). Hier zijn ook patiëntenfolders en voorlichtingsmateriaal te bestellen.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een werkgroep samengesteld, bestaande uit een vertegenwoordiging van dermatologen, gynaecologen, artsen-microbioloog, huisartsen, internisten, kinderartsen, een oogarts, artsen maatschappij en gezondheid, een neuroloog en een uroloog. Daarnaast zijn er leden aangeschoven van buiten de curatief-medische sector, zoals van het RIVM, V&VN en Soa Aids Nederland. Verder nam een patiëntvertegenwoordiger van de Hiv Vereniging Nederland deel. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische

spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. De conceptversie van de richtlijn is voor commentaar ook toegestuurd aan de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Bij een volgende versie van de richtlijn kan overwogen worden de werkgroep uit te breiden met meer aanpalende specialismen.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte in 2016 aan een conceptrichtlijntekst, gebaseerd op de 2012 versie. De werkgroepleden werden verdeeld in subgroepen die zich elk bogen over een hoofdstuk. Via een algemene search en controle van referenties is bruikbare literatuur die na 2012 is gepubliceerd, verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Bij het tot stand komen van de 2012 versie bleek de bewijskracht voor de beantwoording van de toenmalig geformuleerde uitgangsvragen teleurstellend (er kwamen geen adviezen met een bewijskracht boven niveau 4 uit). De richtlijn is daarom hoofdzakelijk gebaseerd op de mening van de werkgroep na uitvoerige discussie, aanvullend gericht literatuuronderzoek en de hierboven genoemde eerder gepubliceerde richtlijnen. De teksten werden tijdens subgroepvergaderingen en een tweedaagse plenaire bijeenkomst besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. Er is getracht om de samenhang en afstemming tussen de richtlijnen die door de verschillende echelons worden gebruikt te versterken. Als basistekst is uitgegaan van de soarichtlijnen van het LCI die eerder door de in Nederland aanwezige deelexperts zijn samengesteld.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in 2017 aan alle betrokken beroepsverenigingen en instanties werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in deze definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarbij ligt de nadruk op de diagnostiek en de behandeling. Een literatuuronderzoek werd verricht via PubMed vanaf het jaar 2000 met gebruikmaking van relevante zoektermen. Na screening op titel en samenvatting werden de studies ingedeeld volgens de criteria van mate van bewijs. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing in de richtlijn staan vermeld. Daar waar geen gepubliceerd bewijs voorhanden was, is gebruik gemaakt van expert opinies zoals deze tijdens de retraite in september 2016 en later werden geformuleerd. Daarnaast is additioneel literatuuronderzoek gedaan, dat per hoofdstuk wordt vermeld. Een belangrijk hulpdocument ter ondersteuning van de wetenschappelijke bewijsvoering vormden de Evidence Papers for the CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, gepubliceerd als supplement van het tijdschrift Clinical Infectious Diseases (supplement 8 van 15 december 2015), alsmede de 2016 herziening van de WHO-richtlijnen.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zal in de specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn

wordt afgeweken, moet dit echter worden beargumenteerd en gedocumenteerd, en waar nodig in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is ter autorisatie aangeboden aan de beroepsverenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor HIV behandelaren (NVHB)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Nederlandse Oogheelkundig Genootschap (NOG)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding (NVIB)

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken periodiek de literatuur te bekijken om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen, de richtlijn aan te passen en deze onder de belanghebbenden te verspreiden.

Begripsbepaling

Seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) behoren tot de infectieziekten die onze voortdurende aandacht behoeven. Omdat veel soa’s asymptomatisch verlopen, en er dus eigenlijk ook geen zichtbare aandoening is, gaat soms de voorkeur uit om, in navolging van de term *sexually transmitted infections* uit de Engelstalige literatuur, te spreken van seksueel overdraagbare infecties (SOI) (Van der Bij, 2016). In deze richtlijn wordt gesproken van soa, omdat deze term in het algemeen taalgebruik gangbaar is en om zo verwarring te voorkomen. Waar in de richtlijn ‘patiënt’ wordt gebruikt, kan ook aan ‘cliënt’ gedacht worden.

In de huidige versie van deze richtlijn is ervoor gekozen de in Nederland meest voorkomende soa-gerelateerde syndromen in deel A te behandelen: urethritis, fluor vaginalis en vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanitis, proctitis en genitale ulcera. In deel B worden de in Nederland meest voorkomende soa’s per specifieke verwekker behandeld: *Chlamydia trachomatis* (chlamydia-infectie inclusief lymphogranuloma venereum), *Neisseria gonorhoeae* (gonorroe), *Treponema pallidum* (syfilis), herpessimplexvirus (herpes genitalis), humaanpapillomavirus (condylomata acuminata), *Sarcoptes scabiei* (scabiës) en *Mycoplasma genitalium*. De behandeling van hepatitis B, hepatitis C en hiv is buiten beschouwing gelaten omdat hiervoor al uitgebreide richtlijnen voor de 2e lijn zijn beschreven door de desbetreffende wetenschappelijke verenigingen, respectievelijk de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) en de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Omdat aanpalende specialisten patiënten met verhoogd risico op deze infecties wel zien, is het voor hen wel van belang deze te herkennen en te diagnosticeren voor verwijzing naar een aangewezen behandelaar. In deel C tot slot zijn 4 procedurele hoofdstukken opgenomen omtrent het soaconsult, soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP, PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen), soascreening bij (een vermoeden op) seksueel misbruik bij kinderen en partnerwaarschuwing. Dit vanwege de relevantie in het kader van de soabestrijding in de 2e lijn. De richtlijn pretendeert niet compleet te zijn, maar geeft hopelijk een handvat voor de clinicus-practicus werkzaam in de 2e lijn voor het handelen in relatie de in Nederland meest voorkomende soa’s.

Risicogroepen

Soa's worden veelal overgebracht door slijmvlies-slijmvliescontact tussen 2 personen, maar de overdracht kan ook op een andere wijze tot stand komen. Het oplopen van een soa hangt in hoge mate af van iemands seksueel risicogedrag. Seks met meerdere partners is een bekende risicofactor, zeker als seksuele relaties elkaar in de tijd overlappen en er geen condoom wordt gebruikt. Seks voor geld of goederen, recreatief drugsgebruik en seks met partners die zijn ontmoet via internet (datingsites en chatboxen) zijn eveneens geassocieerd met een verhoogd risico op een soa. Bij een patiënt met een hulpvraag of klachten met betrekking tot een soa kan de (seksuele) anamnese uitsluitsel geven over het gelopen risico. Dit vereist dat de hulpverlener beschikt over gesprekstechnieken om op een heldere manier en zonder gêne over seks met de betrokkene te praten.

Risicogroepen voor het oplopen van een soa veranderen in de tijd. Zo werden tot de jaren zeventig van de vorige eeuw vaak zeelieden gezien op soapoliklinieken. Zeelieden hadden destijds een relatief groter risico op een soa door wisselende seksuele contacten tijdens het passagieren in havens als schepen werden gelost en geladen. Huidige risicogroepen zijn onder meer jongeren en jongvolwassenen die nog maar kort seksueel actief zijn. In deze levensfase zijn er vaker wisselende seksuele contacten en kan er sprake zijn van onervarenheid met veilige seks. Dit leidt ertoe dat in deze leeftijdsgroep relatief vaker urogenitale chlamydia-infecties worden aangetroffen. Mannen die seks hebben met mannen (MSM) vormen een andere groep waarbij op basis van epidemiologische gegevens vaker soa's worden gediagnosticeerd.

Het begrip MSM vereist een nadere toelichting. Voor een goede inschatting van gelopen risico op een soa is niet zozeer iemands seksuele identiteit/genderidentiteit (o.m. homoseksueel, heteroseksueel georiënteerd) van belang. Een getrouwde, zich als monogaam heteroseksueel identificerende man kan buiten zijn vaste relatie ook seks hebben met mannen en vrouwen en daarmee een verhoogd risico lopen op een soa. Als hiernaar niet specifiek wordt gevraagd ('Hebt u seks met mannen en/of met vrouwen?'), kan relevante informatie omtrent risicogedrag worden gemist. In dezelfde trant wordt er gesproken over mannen die seks hebben met vrouwen (MSV), vrouwen die seks hebben met mannen (VSM) en vrouwen die seks hebben met vrouwen (VSV).

Epidemiologische ontwikkelingen

Na een duidelijke daling van het aantal gerapporteerde soa's in de jaren tachtig en het begin van de jaren negentig steeg het aantal soa's in het begin van de 21e eeuw. Sindsdien is het aantal geregistreerde testen elk jaar toegenomen. Daarbij is het vindpercentage voor chlamydia-infecties in 1e lijn en soacentra de laatste jaren gestegen. Het aantal nieuwe hivdiagnoses onder MSM is de afgelopen jaren gedaald; de syfilis- en gonorroe-incidentie zijn echter toegenomen in deze risicogroep.

Bij het presenteren van epidemiologische cijfers is het van groot belang te vermelden op welke populatie deze betrekking hebben. De Nederlandse prevalentiecijfers in de literatuur hebben vaak betrekking op bezoekers van aan de GGD verbonden soapoliklinieken (recent op veel plaatsen omgedoopt tot centra seksuele gezondheid). Dit is per definitie een groep patiënten met een verhoogd risico op soa's en de cijfers vormen dan ook geen representatieve afspiegeling van het voorkomen van soa's in de gehele populatie. De cijfers van soapoliklinieken/centra seksuele gezondheid zijn in het bijzonder relevant omdat zij: 1) inzicht verschaffen in epidemiologische veranderingen in de tijd; en 2) veel patiënten uit de hoogrisicopopulaties zien.

Meldingsplicht

De volgende infecties die in deze richtlijn aan bod komen zijn meldingsplichtig: hepatitis B, acute hepatitis C en shigellose. De meldingsplicht is geregeld in de Wet publieke gezondheid (2008), artikel 21:

- De arts die bij een door hem onderzocht persoon een ziektebeeld vaststelt met een volgens de stand van de wetenschap onbekende oorzaak, waarbij een gegrond vermoeden bestaat van besmettelijkheid en ernstig gevaar voor de volksgezondheid, meldt dit onverwijld aan de gemeentelijke gezondheidsdienst.

- De arts die een voor zijn praktijk ongewoon aantal gevallen vaststelt van een infectieziekte, niet behorend tot groep A, B1, B2 of C, die een gevaar vormt voor de volksgezondheid, meldt dit binnen 24 uur aan de gemeentelijke gezondheidsdienst.

Zie voor meer informatie:

- http://wetten.overheid.nl/BWBR0024705/2016-08-01#HoofdstukV
- http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Wet_publieke_gezondheid

Literatuur

- Van der Bij AK, de Vries HJC. Seksueel overdraagbare infecties. In: Hoepelman AIM, Kroes ACM, Sauerwein RW, Verbrugh HA. *Microbiologie en infectieziekten*. Vierde herziene druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2016.
- RIVM. *Update thermometer seksuele gezondheid*. Update november 2016. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Infectieziekten/Update_thermometer_seksuele_gezondheid.

DEEL A: Soa-gerelateerde syndromen

A1. Urethritis bij de man

A1.1 Definitie ziektebeeld

De diagnose urethritis wordt gesteld op basis van klachten en klinische verschijnselen van dysurie, irritatie van de urethra en/of jeuk bij de meatus in combinatie met afscheiding uit de urethra of leukocyturie in de eerstestraals urine. Het is een multifactoriële aandoening die meestal seksueel wordt overgedragen. De term niet-specifieke urethritis wordt gebruikt voor een urethritis waarbij geen sprake was van chlamydia-infectie of gonorroe. Deze aanduiding is discutabel, omdat ook bij deze patiënten soms een andere verwekker kan worden gevonden.

A1.2 Oorzaak

Het meest voorkomende pathogeen bij niet-gonorroïsche urethritis (NGU) is *Chlamydia trachomatis* (Ct) 11-50% (IUSTI, 2016). In de literatuur worden nog vele andere verwekkers genoemd, zoals *Mycoplasma genitalum* (Mg), *Ureaplasma*, *Trichomonas vaginalis* (Tv), adenovirussen en het herpessimplexvirus (HSV). Voor Mg hebben we besloten om een apart addendum toe te voegen. Voor andere verwekkers is het bewijs onvoldoende om mee te nemen in deze richtlijn.

A1.3 Epidemiologie

In een beschrijvend onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken over de periode 1998-2007 werd in 45 huisartsenpeilstations bij 229 mannen een urethritis gediagnosticeerd. De berekende incidentie steeg van 17 naar 25 per 10.000 mannen per jaar van 1998 tot 2003, en daalde daarna tot 20 per 10.000 mannen in 2007. De hoogste incidentie van urethritis werd gerapporteerd in stedelijk gebied en in de leeftijdsgroep 15-34 jaar. Afscheiding werd gerapporteerd bij 82% van de mannen. Bij 76% van de mannen vond zowel een gonorroe- als een chlamydiatest plaats; respectievelijk 11% en 28% van de uitslagen was positief. In de overige gevallen (62%) werd urethritis gediagnosticeerd, waarbij meestal geen microbiologische verwekker werd vastgesteld. Urethritis bij jongere mannen werd vaker veroorzaakt door gonorroe en/of chlamydia; bij ouderen ging het vooral om niet-specifieke urethritis (Vriend, 2010).

A1.4 Anamnese

Informatie over seksueel gedrag is essentieel. Maak een risicoschatting (zie hoofdstuk C1). Vraag naar het begin, de aard, de duur en het beloop van de klachten. Hoeveel tijd zit er tussen een eventueel onveilig seksueel contact en het begin van de klachten? Zijn er nog seksuele contacten geweest na ontstaan van de klachten?

Vraag verder:

- Is er afscheiding vanuit de urethra? Is deze purulent of mucoid?
- Is er dysurie?
- Is er jeuk of irritatie van de urethra of meatus?
- Zijn er andere mictieklachten, zoals vaker plassen of hematurie?
- Is er pijn of zwelling van de bijbal?
- Is er afscheiding uit het oog?
- Zijn er gewrichtsklachten?
- Is er koorts? Zijn er koude rillingen of algemene ziekteverschijnselen?
- Heeft de patiënt eerder dezelfde klachten heeft gehad?
- Heeft hij al eerder medicatie gekregen voor de klachten en welke? Therapietrouw?
- Zijn er bijkomende klachten die op een soa kunnen wijzen, bijvoorbeeld afscheiding uit de anus?

A1.5 Lichamelijk onderzoek

- Inspecteer de gehele penis, inclusief meatus.
- Is er afscheiding? Indien aanwezig: is deze purulent of mucoid? Laat bij ontbreken van afscheiding de urethra leegstrijken of strijk zelf de urethra leeg.
- Is er een ulcus/ulcera of zijn er condylomata aan glans of preputium? (Zie hoofdstuk A7 of hoofdstuk B5.)
- Palpeer ook de inguïnale lymfklieren: zijn deze vergroot of pijnlijk (niet-pijnlijke vergrote lymfeklieren kunnen passen bij lues)?
- Onderzoek het scrotum: verdenking epididymitis? (Zie hoofdstuk A3.)
- Is er sprake van een rood oog (conjunctivitis, uveïtis)?

Als er afscheiding is, is deze vaak mucoid of mucopurulent. Een echt pussige afscheiding is ongebruikelijk en moet doen denken aan gonorroe.

A1.6 Aanvullend onderzoek

Onderzoek bij urethritisklachten zonder afscheiding de eerstestraals urine (bij voorkeur ochtendurine); bepaal het aantal leuko's in het sediment of doe de leukocytenesterasetest (stick).

Vervolgens bij leukocyturie of bij afscheiding:

- Verricht microbiologisch onderzoek naar een infectie met Ct en Ng (zie de betreffende hoofdstukken in deel B). Voor snelle diagnostiek naar Ng kan indien mogelijk ook een methyleenblauw- of gramkleuring worden verricht.
- Afhankelijk van de sekstechnieken en bijkomende klachten (orale seks en keelklachten, anale seks en/of proctitisklachten) kan ook afname diagnostiek op andere plaatsen (keel, anus) geïndiceerd zijn.

A1.7 Evaluatie

De diagnose urethritis wordt klinisch gesteld bij:

- dysurie, branderig of geïrriteerd gevoel in de urethra zónder afscheiding en tevens een positief eerstestraalsurineonderzoek (met >10 leukocyten per gezichtsveld in sediment en/of positieve leucocytenesterasetest); óf bij:
- dysurie, branderig of geïrriteerd gevoel in de urethra mét afscheiding.

Overweeg bij aanhoudende urethrale klachten zonder afscheiding en negatief aanvullend onderzoek:

- een mechanische oorzaak (manipulaties aan de urethra, frequent masturberen, trauma);
- chronischebekkenpijnsyndroom.

A1.8 Behandeling

Aanbevolen behandeling van urethritis: syndromale behandeling

In overleg met de patiënt, en mede afhankelijk van de ernst van de klachten, kan worden gekozen om af te wachten met behandelen tot de uitslagen van het microbiologisch onderzoek bekend zijn, of om alvast starten met een syndromale behandeling.

Schrijf voor als gekozen wordt voor behandelen:

- 1e keus: azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig;
- 2e keus: doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen.

In de werkgroep was veel discussie over welk middel eerste keus zou moeten zijn bij patiënten met urethritis en over de optimale behandelduur. De discussie richtte zich met name op de rol van *Mycoplasma genitalium* als oorzaak voor de klachten bij mannen met een urethritis in Nederland en hoe deze verwekker zo goed mogelijk kan worden behandeld. Er zijn aanwijzingen dat in gebieden

waar wordt behandeld met azitromycine 1 gram eenmalig, er meer resistentie is van *Mycoplasma genitalium* tegen dit middel. De werkgroep is echter van mening dat er op dit moment nog onvoldoende sterk bewijs is om aanpassing van de richtlijn op dit punt te rechtvaardigen en heeft het beleid daarom vooralsnog ongewijzigd gelaten.

Alternatieve behandeling van urethritis

Schrijf voor in geval van allergie voor azitromycine en doxycycline:

- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen.

Aanvullend op de syndromale behandeling

Bij grote kans op gonorroe (bij purulente afscheiding, contact met patiënt met bewezen gonorroe) of na lichtmicroscopisch vastgestelde diplokokken in urethra-uitstrijk/sediment:

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig; in afwachting van definitieve NAAT-onderbouwde (Ct/Ng) resultaten;
- bij een risico dat de patiënt niet voor follow-up verschijnt; start tevens een behandeling zoals hierboven bij syndromale behandeling wordt gesuggereerd;
- zie verder hoofdstuk B2.

Controle

Spreek een controle af bij aanhoudende klachten na behandeling. Controleer of er nog steeds sprake is van urethritis (zichtbare afscheiding of positief eerstestraalsurineonderzoek).

Ga bij mannen die nog steeds urethritis hebben na of de oorspronkelijke behandeling is afgemaakt en of er mogelijk sprake is van herbesmetting of een nieuwe besmetting. Is de behandeling goed opgevolgd en is er geen sprake van een herbesmetting of nieuwe besmetting, overweeg dan microbiologisch onderzoek op *Mycoplasma genitalium* (Mg).

Bij positieve kweek voor Mg bij patiënten die nog geen azitromycine gekregen hebben, alsnog voorschrijven:

- azitromycine 500 mg p.o., eenmalig; gevolgd door azitromycine 250 mg p.o., 1 dd gedurende 4 dagen.

Bij positieve kweek voor Mg bij patiënten die in eerste instantie zijn behandeld met azitromycine:

- moxifloxacine 400 mg p.o., 1 dd gedurende 10 dagen.

Verricht bij een bewezen gonorroe-infectie tevens een kweek met resistentiebepaling gezien de mogelijkheid van een multiresistente gonokok, of ga, als deze al was afgenomen, na wat de uitslag is en stem het beleid hierop af.

A1.9 Aanvullend klinisch beleid en verwijzing

- Adviseer de patiënt 7 dagen onthouding van seksueel contact, masturbatie en mechanisch leegstrijken van de urethra (zgn. “morning milken”, vaak uitgevoerd door verontruste patiënten om ecoulement uit te sluiten; hiermee wordt een mechanische urethritis echter in stand gehouden).
- Gezien de resistentieproblematiek met chinolonen (onder andere ciprofloxacine en ofloxacine) en de eerste meldingen van verminderde gevoeligheid voor cefalosporines (ceftriaxon, cefotaxim, cefixime, cefuroximaxetil, etc.) wordt geadviseerd een patiënt met (waarschijnlijke) gonorroe, die in de 1e lijn of elders niet met ceftriaxon i.m. behandeld kan worden, naar een soapolikliniek te verwijzen (spoedverwijzing) of telefonisch te overleggen over het beleid.
- Overweeg een verwijzing naar de uroloog indien de klachten persisteren ondanks adequate behandeling. Bij (macroscopische) hematurie wordt een verwijzing naar de uroloog aanbevolen
- Advies verwijzing naar oogarts bij tekenen van ernstige conjunctivitis of uveitis
- Overweeg verwijzing naar reumatoloog bij acute gewrichtsklachten.

A1.10 Contactopsporing

Contactopsporing en partnerwaarschuwing vinden plaats op geleide van de gevonden infectie en de mogelijke incubatietijd (zie verder de desbetreffende hoofdstukken in deel B.) Indien geen verwekker is gevonden of laboratoriumuitslagen niet voorhanden zijn: alle partners uit 4-6 weken voorafgaand aan het begin van de klachten waarschuwen, of de laatste sekspartner indien langer dan 6 weken geleden.

Literatuur

- CDC. *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.
- Horner P. Blee K, O'Mahony C, Muir P, Evans C, Radcliffe K. 2015 UK national guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2016a; 27: 85-96. https://www.bashh.org/guidelines.
- Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2016b; 27: 928-937.
- NHG. *NHG-Standaard M82: het SOA-consult*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2013. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-soa-consult.
- NVU. *Richtlijn: bacteriële urineweginfecties bij adolescenten en volwassenen: etiologie, diagnostiek, behandeling en profylaxe*. Nederlandse Vereniging voor Urologie, 2009.
- Quint KD. Urogenitale en anale Chlamydia trachomatis-infecties: studies naar nieuwe methoden, geno-epidemiologie en de relatie met (pre)maligne cervicale afwijkingen. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2011; 6: 150-152.
- SOA-Commissie/SOA-Kernwerkgroep NVDV. Syndromic management van man met urethritisklachten (dysurie en/of exsudaat) bij 1e visite. In: *Herziening NVDV richtlijn gonorroe & syndromic management van urethritis bij de man*. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; juli 2006. https://www.soaaids.nl/nl/node/1261.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Vriend HJ, Donker AG, van Bergen JEAM, van der Sande MAB, van den Broek IVF. Urethritis bij de man in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009; 153: A323.

A2. Fluor vaginalis en vaginitis

De tekst in dit hoofdstuk is afkomstig uit de NHG-Standaard Fluor vaginalis (NHG, 2016). Deze NHG-Standaard is recent volledig herzien door het Nederlands Huisartsen Genootschap, gezamenlijk met de Nederlandse Vereniging voor obstetrie en gynaecologie (NVOG). Voor achtergrondinformatie bij de tekst van dit hoofdstuk (inclusief het notenapparaat waarin een uitvoerige onderbouwing staat van de tekst van dit hoofdstuk) verwijzen we naar de volledige NHG-Standaard: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginalis .

A2.1 Definitie ziektebeeld

Onder fluor vaginalis wordt in deze richtlijn verstaan: niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina. Ook worden er richtlijnen gegeven voor recidiverende fluor vaginalis. Zeldzame oorzaken, zoals een corpus alienum, aan DES (di-ethylstilbestrol) gerelateerde afwijkingen of maligniteiten, blijven buiten beschouwing (NHG, 2016).

A2.2 Begrippen

Amselcriteria

De diagnose bacteriële vaginose wordt gesteld als ten minste 3 van de 4 amselcriteria positief zijn. Bij 2 positieve criteria is de diagnose bacteriële vaginose onzeker. De amselcriteria zijn:

- dunne, homogene fluor;
- Ph van de fluor >4,5;
- positieve aminetest (rottevisgeur van de fluor die verergert na toevoeging van een druppel KOH);
- ‘clue’-cellen in het fysiologisch zoutpreparaat.

De diagnose bacteriële vaginose wordt gesteld als ten minste drie van de vier criteria positief zijn. Bij twee positieve criteria is de diagnose bacteriële vaginose onzeker.

Nugentscore

De nugentscore (via het laboratorium) is een score gebaseerd op de telling van micro-organismen in een grampreparaat:

- 0 tot 3: normale bacteriële vaginale flora;
- 4 tot 6: intermediair, veranderde vaginale flora, geen bacteriële vaginose;
- 7 tot 10: bacteriële vaginose.

A2.3 Oorzaak en complicaties

Vaginale afscheiding is fysiologisch. Het bestaat uit transsudaat, cervixslijm en afgestoten epitheelcellen. De hoeveelheid en de samenstelling worden bepaald door factoren als leeftijd, de fase van de menstruele cyclus, hormoongebruik, zwangerschap en seksuele opwinding. De vaginale flora is ook onder fysiologische omstandigheden aan veranderingen onderhevig. Antimicrobiële middelen kunnen de flora beïnvloeden.

Vulvovaginale candidiasis

Vulvovaginale candidiasis wordt veroorzaakt door de gist *Candida*. Asymptomatische kolonisatie met *Candida* komt bij 15-20% van alle vrouwen voor; 75% van de vrouwen maakt een of meer candida-infecties door gedurende haar leven. Typische klachten zijn jeuk en witte, brokkelige, niet-geurende afscheiding. Candida-infecties komen vaker voor bij zwangerschap, oestrogeenbehandeling, breedspectrumantibioticagebruik, diabetes mellitus of verminderde afweer, maar regelmatig is geen van deze factoren aanwezig. Er is sprake van een recidiverende candida-infectie als de vrouw meer dan 3 keer per jaar klachten heeft van een candida-infectie. Dit komt voor bij ongeveer 5-8% van de vrouwen in de vruchtbare levensfase. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Bij deze vrouwen is in het algemeen geen enkele van de bekende predisponerende factoren aanwezig. *Candida albicans* is verantwoordelijk voor ongeveer 85-90% van de candida-infecties; de

resterende 10% wordt in nagenoeg alle gevallen veroorzaakt door *Candida glabrata*. Andere species komen nauwelijks voor.

Bacteriële vaginose

Bacteriële vaginose kenmerkt zich door een veranderde samenstelling van de vaginale flora. De precieze etiologie van de aandoening is onduidelijk. Het totale aantal lactobacillen is gedaald en de diversiteit en concentratie van (voornamelijk) anaerobe bacteriën gestegen. Ook heeft een verschuiving plaatsgevonden in de soorten lactobacillen. Hierdoor stijgt de pH en ontstaat een afwijkende vaginale flora. Daarbij lijkt de verhouding tussen de verschillende bacteriën meer van belang dan welke bacteriën worden gevonden. Deze dysbiose kan leiden tot fluor met een onaangename geur Bij het lichamelijk onderzoek ontbreken ontstekingsverschijnselen. Bacteriële vaginose kan spontaan verdwijnen of genezen na behandeling. Recidieven komen regelmatig voor. Bij een bacteriële vaginose in de zwangerschap is er een iets groter risico op vroeggeboorte, late miskraam en infectie bij de moeder. Het is niet aangetoond dat behandeling de kans op vroeggeboorte vermindert. Het effect van behandeling op late miskraam en infectie bij de moeder is niet onderzocht.

Trichomoniasis

Trichomoniasis wordt veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis*, een geflagelleerd protozo. Besmetting vindt plaats door seksueel contact, zodat trichomoniasis tot de soa wordt gerekend. Asymptomatisch dragerschap komt regelmatig voor en kan jaren duren. Kenmerken van een trichomonasinfectie zijn jeuk of irritatie, een onaangename geur van de fluor en in typische gevallen toegenomen geelgroene afscheiding met belletjes.

Overige complicaties

Groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) kunnen vulvovaginitis veroorzaken, met name bij kinderen, maar ook gedurende de vruchtbare leeftijd en daarna.

Zowel een chlamydia-infectie als een gonorroe-infectie kan leiden tot cervicitis, een opstijgende genitale infectie of urethritis. Kenmerken van cervicitis door chlamydia-infectie zijn toegenomen afscheiding en contactbloedingen. Kenmerk van een cervicitis door gonorroe is geelgroene afscheiding. Zie voor meer informatie over *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* en opstijgende genitale infecties de hoofdstukken B1, B2 en A4 en de NHG-Standaard Het SOA-consult.

A2.4 Epidemiologie

De klacht fluor vaginalis is een van de meest voorkomende gynaecologische problemen in de huisartsenpraktijk. De incidentie in de huisartsenpraktijk van de klacht vaginale afscheiding (ICPC X14) is 15,1 per 1000 vrouwelijke patiënten per jaar. Voor vrouwen van 19-24 jaar is dit 35,4 per 1000 patiënten per jaar. Voor vrouwen van 25-44 jaar is dit 29,9 per 1000 patiënten per jaar.

De incidentie van de diagnose candidiasis urogenitalis in de huisartsenpraktijk (ICPC X72) is 24,6 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van de diagnose trichomoniasis urogenitalis in de huisartsenpraktijk (ICPC X73) is 0,3 per 1000 patiënten per jaar. Over de incidentie van bacteriële vaginose zijn geen cijfers bekend. In ongeveer 30% van de gevallen van vaginale afscheiding wordt geen microbiologische oorzaak gevonden.

De behandeling van fluor vaginalis vindt in principe plaats in de eerstelijns praktijk. In de 2e lijn worden voornamelijk mensen gezien met aanhoudende fluorklachten, de exacte aantallen ontbreken.

A2.5 Achtergronden diagnostiek bacteriële vaginose

De diagnose bacteriële vaginose kan meestal worden gesteld op grond van de klachten (stinkende fluor) en eenvoudig onderzoek van de fluor, namelijk inspectie, onderzoek met pH-strips en toevoeging van een druppel kaliumhydroxide (KOH) aan de fluor voor de aminetest (3 van de 4 amselcriteria, zie paragraaf A2.2).

Soms is aanvullend onderzoek wenselijk. Er worden 4 methodes van onderzoek beschreven in de literatuur.

Microscopisch onderzoek

Als de diagnose bacteriële vaginose na onderzoek van het aspect van de fluor, de pH-test en de aminetest onduidelijk is, kan microscopisch onderzoek meer zekerheid geven. Als de arts hierin vaardig is en beschikt over een goed onderhouden microscoop, is dit onderzoek een snelle en goedkope manier om de diagnose bacteriële vaginose te stellen. Bij microscopisch onderzoek wordt gezocht naar de aanwezigheid van 'clue'-cellen. Het vaststellen hiervan is een van de amselcriteria.

Nugentscore

De nugentscore (zie paragraaf A2.2) wordt bepaald door het laboratorium bij een aan de lucht gedroogd fluorpreparaat.

PCR-diagnostiek

Het laboratorium test een selectie van een aantal potentiële verwekkers (multiplex) en stelt vervolgens vast of de balans tussen de verschillende micro-organismen is verstoord. De PCR-diagnostiek is snel en gevoelig, maar nog in ontwikkeling. De laboratoria die deze methode toepassen gebruiken verschillende multiplextesten. Het is nog onduidelijk welk bacteriepanel van mogelijke verwekkers de voorkeur verdient.

Kweek

Een banale kweek of kweek op *Gardnerella vaginalis* is ongeschikt om bacteriële vaginose vast te stellen, omdat niet de aanwezigheid of de hoeveelheid maar de verhouding tussen de verschillende bacteriën van belang is. Niet alle bij een kweek gevonden bacteriën zijn van belang, en niet alle bacteriën die van belang kunnen zijn bij een bacteriële vaginose kunnen worden gekweekt. Een kweek geeft dus onvoldoende uitsluitsel over de diagnose.

A2.6 Anamnese

Vraag naar:

- klachten: jeuk, irritatie, pijn, branderig gevoel (al dan niet tijdens seks of mictie);
- lokalisatie van de klachten;
- kleur en geur van de afscheiding;
- duur van de klachten;
- eerdere episode(n) met dezelfde klachten;
- comorbiditeit die de kans op candidiasis verhoogt (diabetes mellitus, hiv);
- geneesmiddelgebruik ((chronisch) gebruik van immunosuppressiva, antibiotica, oestrogenen, of tamoxifen);
- zelfzorg, zoals gebruik van vaginale douches en zeep voor vaginale hygiëne;
- eventueel (zelf) al toegepaste behandeling en reactie daarop (inclusief alternatieve behandelingen zoals yoghurt of probiotica);
- bijkomende klachten, zoals contactbloedingen, intermenstrueel bloedverlies, pijn in de onderbuik en koorts;
- invloed van de klachten op de seksualiteit;
- risico op soa (zie de NHG-Standaard Het SOA-consult).

A2.7 Lichamelijk onderzoek

De arts inspecteert de vulva en voert een speculumonderzoek uit. Let hierbij op:

- roodheid van de vulva;
- vaginawand: kleur en aspect;
- portio: bloedverlies (bij aanraking), aspect van de portio en uitvloed uit de portio;

- fluor: kleur en consistentie (homogeen of brokkelig);
- bij vrouwen met een pessarium en fluorklachten: aanwezigheid van erosies.

Op indicatie, als er mogelijk sprake is van een soa of opstijgende infectie, wordt ook een vaginaal toucher en onderzoek van de buik verricht.

Lichamelijk onderzoek kan eventueel achterwege blijven als:

- de vrouw eerder een aangetoonde (door de arts vastgestelde of goed op behandeling reagerende) candida-infectie had; en:
- weer kort bestaande klachten heeft van jeuk of irritatie; en:
- deze klachten herkent van de eerdere episode; en:
- witte, niet-riekende afscheiding heeft; en:
- een eventueel eerder voorgeschreven behandeling met een antimycoticum succesvol was; en:
- zelf nog geen behandeling heeft toegepast.

Ook bij vrouwen met kort bestaande klachten van stinkende grijswitte fluor die eerder een aangetoonde (door de arts vastgestelde) bacteriële vaginose hadden en de klachten herkennen en (indien van toepassing) goed reageerden op behandeling, kan lichamelijk onderzoek eventueel achterwege blijven (NHG 2016).

A2.8 Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek kan achterwege blijven als:

- een candida-infectie waarschijnlijk is op grond van anamnese (en lichamelijk onderzoek) (zie paragraaf A2.9); of:
- een recidiverende bacteriële vaginose waarschijnlijk is op grond van anamnese (en lichamelijk onderzoek).

In alle andere gevallen is aanvullend onderzoek nodig (zie onderstaand Stappenplan).

Stappenplan

1. Meting van de pH van de fluor (zie bijlage).
2. Aminetest (zie bijlage).

Bij dunne, homogene (grijswitte) fluor in combinatie met een pH >4,5 en een positieve aminetest zijn 3 amselcriteria positief en is er een bacteriële vaginose.

Verricht in de overige gevallen gericht aanvullend onderzoek, tenzij sprake is van fysiologische fluor. Dit bestaat, afhankelijk van klachten, soa-anamnese en bevindingen bij het lichamelijk onderzoek (zie tabel A2-1) uit:

1. microscopisch onderzoek (zie bijlage); en/of:
2. een gistkweek; en/of:
3. onderzoek van een aan de lucht gedroogd preparaat via het laboratorium (nugentscore) naar bacteriële vaginose;[*,†] en /of:
4. een specifieke kweek of PCR naar *Trichomonas vaginalis*.[‡]

[*] Gelijkwaardige alternatieven voor deze stap (te besluiten in overleg met de patiënte): proefbehandeling met metronidazol of een expectatief beleid (zie paragraaf A2.11).

[†] PCR-diagnostiek is volop in ontwikkeling. Om die reden is het nog niet mogelijk hierover een aanbeveling te formuleren.

[‡] De bevindingen bij bacteriële vaginose en Trichomonas vaginalis overlappen elkaar (zie tabel A2-1).

Ook wordt op indicatie onderzoek naar andere soa verricht. Aanvullend onderzoek naar andere soa dan *Trichomonas vaginalis* is aangewezen bij een risico op deze soa of aanwijzingen daarvoor bij lichamelijk onderzoek (niet-witte afscheiding, gemakkelijk bloedende portio of uitvloed uit de portio) (zie NHG-Standaard Het SOA-consult).

Tabel A2-1. Klinische kenmerken bij vrouwen met vaginose / vaginitis: interpretatie diagnostiek in de huisartsenpraktijk.

	Vulvovaginale candidiasis	**Bacteriële vaginose**	***Trichomonas vaginalis***	***Chlamydia trachomatis***	**Gonorroe**
Klinisch beeld	Jeuk, irritatie, dyspareunie, brokkelige, witte fluor Bij onderzoek rode, gezwollen vulva of vaginawand	Riekende afscheiding, grijswit van kleur, geen dyspareunie Bij onderzoek geen ontstekings-verschijnselen	Vaak asymptomatisch Vaginitis (jeuk, irritatie, geelgroene fluor met belletjes, rode vaginawand en cervix met aardbeiaspect)	Tot 90% asymptomatisch Urethritis, cervicitis (contactbloedingen), endometritis (inter-menstrueel bloedverlies)	Soms asymptomatisch Urethritis, cervicitis (met geelgroene, vaak onaange-naam ruikende afscheiding)
Amine-test	Negatief	Positief	Vaak positief	N.v.t.	N.v.t.
pH	4,0 tot 4,5 (normaal)	>4,5	5,0 tot 6,0	N.v.t.	N.v.t.
Micro-scopie	Pseudohyphen	‘Clue’-cellen	Trichomonaden, leukocytose	Leukocytose	Leukocytose

A 2.9 Evaluatie

Op grond van de anamnese en het lichamelijk en aanvullend onderzoek kunnen de volgende diagnosen worden gesteld:

- *Vulvovaginale candidiasis*: jeuk en niet-riekende, witte afscheiding, in combinatie met een rode, gezwollen vulva of vaginawand met witte, brokkelige fluor bij lichamelijk onderzoek. Een positieve gistkweek of KOH-preparaat met schimmeldraden ondersteunen de diagnose.
- Bij uitgebreid erytheem, oedeem, krabeffecten of fissuren is er sprake van *ernstige vulvovaginale candidiasis*.
- *Recidiverende vulvovaginale candidiasis*: meer dan drie keer per jaar klachten van vulvovaginale candidiasis die ten minste eenmaal door onderzoek (lichamelijk onderzoek, zo nodig aangevuld met microscopisch onderzoek of een gistkweek) is bevestigd.
- *Bacteriële vaginose*:
  - ≥ 3 amselcriteria positief: dunne, homogene fluor, pH van de fluor >4,5, positieve aminetest en eventueel ‘clue’-cellen in het fysiologisch zoutpreparaat;
  - nugentscore ≥ 7.
- De diagnose *bacteriële vaginose* is onzeker bij:
  - 2 amselcriteria positief;
  - nugentscore 4-6: intermediair (veranderde vaginale flora, geen bacteriële vaginose).
- *Trichomoniasis*: jeuk, geelgroene afscheiding en een rode vaginawand. De diagnose is zeker bij een positieve PCR, een positieve kweek op *Trichomonas vaginalis* of bij aanwezigheid van Trichomonas in het directe fluorpreparaat. Negatieve bevindingen bij microscopisch onderzoek sluiten trichomoniasis niet uit.
- *Chlamydia-infectie*: positieve PCR.

- *Gonorroe-infectie*: positieve PCR.
- *Aspecifieke fluorklachten*: geen afwijkende bevindingen bij onderzoek en geen risico op een soa.
- *Andere oorzaak* voor de vulvaire/vaginale klachten: klachten door dermatologische aandoeningen, allergie (wasmiddel, inlegkruisjes), mechanische of chemische prikkeling, onderliggende relationele of seksuele problemen. De richtlijn gaat verder niet in op deze oorzaken.
- *Overige (toevals)bevindingen*, zoals afwijkingen aan de cervix. Deze aandoeningen vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

A2.10 Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen

Vulvovaginale candidiasis

Acute vulvovaginale candidiasis

- Leg uit dat onder normale fysiologische omstandigheden gisten en bacteriën voorkomen in de vagina. Soms raakt het evenwicht tussen de gisten en bacteriën verstoord en ontstaat een schimmelinfectie met klachten van jeuk en witte afscheiding. Een schimmelinfectie kan vanzelf overgaan en kan geen kwaad. In sommige gevallen kan een schimmelinfectie wel ernstige klachten geven of hardnekkig zijn (zie onder Recidiverende vulvovaginale candidiasis).
- Een schimmelinfectie is geen seksueel overdraagbare aandoening.
- Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. De klachten kunnen na een eendaagse behandeling soms nog een paar dagen aanhouden.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.
- Ontraad het gebruik van vaginale douches en van tea tree-olie. Deze dragen niet bij aan vermindering van de klachten en zijn mogelijk zelfs schadelijk. Ook is er geen bewijs voor de werkzaamheid van yoghurt, probiotica of knoflook (oraal of lokaal). Behandeling met deze (voedings)middelen wordt afgeraden.
- Er is geen bewijs dat het risico op een vulvovaginale candidiasis toeneemt door strakke kleding, gebruik van inlegkruisjes of tampons.

Recidiverende vulvovaginale candidiasis

- Leg uit dat ook gezonde vrouwen in de vruchtbare leeftijdsfase een aantal malen per jaar last van een hinderlijke schimmelinfectie kunnen hebben
- Bij een kleine groep vrouwen is de infectie frequent recidiverend. Besteed aandacht aan de gevolgen van de klachten voor bijvoorbeeld de seksuele relatie. Ontraad coïtus zolang er nog dyspareunie bestaat en heroverweeg de diagnose candidiasis.
- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.

Bacteriële vaginose

- Leg uit dat het natuurlijke evenwicht in de vagina tussen de verschillende bacteriën verstoord kan raken. De oorzaak hiervan is niet bekend. De verstoring van het evenwicht gaat gepaard met toegenomen afscheiding die onaangenaam ruikt
- Bacteriële vaginose is geen infectie en is niet seksueel overdraagbaar. Klachten kunnen wel verergeren na onbeschermde coïtus doordat sperma alkalisch is en daarmee de pH verhoogt.
- De klachten gaan vaak vanzelf over. Medicatie is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten.
- Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen.
- Behandeling met probiotica of vitamine C vaginaal wordt niet aangeraden, vanwege gebrek aan bewijs over de effectiviteit ervan. Er zijn echter geen schadelijke effecten bekend. De kosten worden niet vergoed.

- Bij onzekerheid over de diagnose bacteriële vaginose kan in overleg met patiënte gekozen worden voor een proefbehandeling met metronidazol (zie paragraaf A2.11) of voor een expectatief beleid.
- Profylactische medicamenteuze behandeling ter voorkoming van een recidief van bacteriële vaginose wordt niet aangeraden (zie paragraaf A2.11).
- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.

Aspecifieke fluorklachten

- Ga in op mogelijke vragen van de patiënte.
- Stel de patiënte gerust en wijs op het gunstige natuurlijke beloop. Leg uit dat er natuurlijke variaties zijn in hoeveelheid en samenstelling van de vaginale afscheiding. Adviseer om ten minste 4 weken af te wachten. De klachten verdwijnen vaak spontaan.
- Vrouwen die stoppen met de pil kunnen meer fluor ervaren door normale cyclische veranderingen; rond de ovulatie neemt de hoeveelheid fluor toe. Ook vrouwen die continu een pessarium dragen hebben vaak meer (last van) fluor(klachten). Dit is doorgaans niet pathologisch.
- Raad het gebruik van vaginale spoelingen, zeep en zaaddodende middelen af omdat ze irritatie kunnen veroorzaken. Uitwendig reinigen met water is voldoende.
- Er is geen bewijs voor een relatie tussen fluorklachten en het dragen van strakke broeken, inlegkruisjes of synthetisch ondergoed.

Veilig vrijen

De arts geeft indien geïndiceerd informatie over veilig vrijen. Zie hoofdstuk C1 en Thuisarts.nl.

Partnerwaarschuwing

De huisarts brengt bij een patiënt met een aangetoonde soa partnerwaarschuwing ter sprake. (Zie hoofdstuk C4.)

A2.11 Behandeling

Het doel van de behandeling is het verminderen van de klachten en bij seksueel overdraagbare aandoeningen ook het voorkomen van complicaties en verspreiding. Voor het beleid bij chlamydia-infectie en gonorroe wordt verwezen naar de hoofdstukken B1 en B2. Wees bedacht op seksuele klachten bij vrouwen met fluorklachten en besteed hier zo nodig aandacht aan. In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting (zie paragraaf A2.10) kan de arts de patiënt verwijzen naar de informatie over vaginale afscheiding, vaginale schimmelinfectie, bacteriële vaginose en soa op de NHG-publiekswebsite www.thuisarts.nl.

Vulvovaginale candidiasis

Vulvovaginale candidiasis (niet ernstig of recidiverend)

Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. Voor de behandeling van vulvovaginale candidiasis zijn vaginale imidazolen en orale triazolen effectief. In Nederland zijn de vaginale imidazolen butoconazol, clotrimazol en miconazol en de orale triazolen itraconazol en fluconazol geregistreerd. Het is onzeker of er een verschil in effectiviteit en veiligheid bestaat tussen verschillende kuurlengtes van hetzelfde middel, tussen de verschillende imidazolen onderling, en tussen vaginale imidazolen en orale triazolen. Wel verschillen de kosten en de behandelduur. Bij gelijke effectiviteit heeft een lokale behandeling in het algemeen de voorkeur boven een systemische behandeling vanwege een kleinere kans op bijwerkingen. In het behandelschema voor vulvovaginale candidiasis wordt onderscheid gemaakt tussen hinderlijke en ernstige klachten.

Vaginale behandeling:

- miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, eenmalig, ’s avonds voor slapen gaan, diep vaginaal in brengen.

Alternatieve vaginale behandelingen:

- clotrimazol 200 mg vaginaaltablet, 's avonds voor slapen gaan 1 tablet diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen (de vaginale tabletten hebben voldoende vaginaal vocht nodig om geheel op te lossen); of:
- clotrimazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g), 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (circa 5 g) diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen; of:
- butoconazol 100 mg ovule, 's avonds voor slapen gaan 1 ovule diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen; of:
- butoconazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g), 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (circa 5 g) diep vaginaal inbrengen gedurende 3 dagen.

Een vaginale behandeling wordt bij voorkeur niet toegepast tijdens (de eerste dagen van) de menstruatie omdat de werkzaamheid dan verminderd kan zijn.

Vertel patiënten dat lokale antimycotica het rubber van condooms en anticonceptieve pessaria (pessarium occlusivum) kunnen aantasten, waardoor de anticonceptieve effectiviteit en bescherming tegen seksueel overdraagbare aandoeningen vermindert. Gebruik van condooms en pessaria wordt afgeraden tot 3 dagen na stopzetten van de behandeling met de capsules en crème voor vaginaal gebruik.

Gebruik van miconazolbevattende preparaten (ook voor vaginaal en uitwendig gebruik) wordt afgeraden aan vrouwen die acenocoumarol of fenprocoumon gebruiken vanwege relevante verstoring van het antistollingsniveau.

Orale behandeling:

- fluconazol 150 mg capsule eenmalig.

Informeer de patiënte bij een keuze voor orale behandeling over de nadelen van systemische therapie (niet bij zwangerschap of borstvoeding).

Schrijf bij uitwendige jeuk eventueel tevens crème voor uitwendig gebruik voor:

- miconazolcrème (20 mg/g): 2 dd dun aanbrengen tot de klachten over zijn; of:
- clotrimazolcrème (10 mg/g): 2 dd dun aanbrengen tot de klachten over zijn.

Daarnaast gelden de volgende adviezen:

- Bij zwangeren: geef een lokale behandeling met miconazol of clotrimazol (met butoconazol is onvoldoende ervaring bij zwangeren). Overweeg bij onvoldoende resultaat een langere behandeling van één week.
- Bij borstvoeding: geef bij voorkeur miconazol vaginaal. Alternatieven zijn: butoconazol of clotrimazol vaginaal of fluconazol eenmalig oraal (borstvoeding hoeft bij fluconazol eenmalig niet te worden gestaakt).
- De partner wordt niet meebehandeld, tenzij deze zelf klachten heeft, bijvoorbeeld een balanitis bij een mannelijke partner. In dat geval wordt een lokale behandeling met miconazolcrème of clotrimazolcrème geadviseerd (zie hoofdstuk A5).
- Vaginale toediening kan voor sommige vrouwen een bezwaar vormen. Houd hier rekening mee en kies eventueel voor een alternatief.
- Check zo nodig of de toedieningsweg goed begrepen is, vergissingen komen voor.

Overweeg bij ernstige vulvovaginale candidiasis (uitgebreid erytheem, oedeem, krabeffecten of fissuren) een langer durende behandeling (7-14 dagen) met vaginale imidazolen:

- clotrimazolcrème voor vaginaal gebruik (10 mg/g), voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 g) diep vaginaal inbrengen; of:

- miconazolcrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g), voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 g) diep vaginaal inbrengen.

Ook kan gekozen worden voor tweemaal behandelen met oraal fluconazol 150 mg capsule: 1 capsule op dag 1 en 1 capsule op dag 4.

Recidiverende vulvovaginale candidiasis

Zie onder Controles (paragraaf A2.12) voor medicamenteuze behandeling en profylaxe bij recidiverende vulvovaginale candidiasis.

Bacteriële vaginose

Medicamenteuze behandeling is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten. Er is onzekerheid of er een verschil in effectiviteit bestaat tussen metronidazol (oraal of vaginaal), en clindamycine vaginaal. De behandelduur en kosten verschillen. Een eenmalige behandeling geeft mogelijk een iets grotere kans op recidieven, maar heeft wel een groter gebruiksgemak. Overleg met patiënte over de voor- en nadelen van de verschillende gelijkwaardige behandelingen.

Eerste keus bij niet-zwangeren:

- metronidazol 500 mg ovule, 1 dd 1 ovule 's avonds voor slapen gaan diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen; tot 48 uur na (laatste) maal inbrengen mag geen alcohol worden gedronken

Alternatieven:

- metronidazol oraal 500 mg tablet, 2 dd 1 tablet gedurende 7 dagen; tot 48 uur na (laatste) inname mag geen alcohol worden gedronken; of:
- metronidazol 500 mg tablet, eenmalig 4 tabletten; tot 48 uur na (laatste) inname mag geen alcohol worden gedronken (hiermee wordt ook trichomonas meebehandeld, zie behandeling trichomoniasis).

Tweede keus:

- clindamycinecrème voor vaginaal gebruik (20 mg/g), 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 gram) diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen.

Vertel patiënten dat lokale behandeling met metronidazol of clindamycine het rubber van condooms en anticonceptieve pessaria (pessarium occlusivum) kunnen aantasten, waardoor de anticonceptieve effectiviteit en bescherming tegen seksueel overdraagbare aandoeningen vermindert. Gebruik van condooms en pessaria wordt afgeraden tot 3 dagen na stopzetten van de behandeling.

Daarnaast gelden de volgende adviezen:

- De partner wordt niet meebehandeld.
- Bij zwangeren: geef, indien behandeling van bacteriële vaginose geïndiceerd is, clindamycine vaginaal (crème voor vaginaal gebruik (20 mg/g) 's avonds voor slapen gaan 1 applicatorvulling (5 gram) diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen) (lage absorptie) of metronidazol oraal (eenmalig 2 gram) of vaginaal (500 mg ovule 1 dd 1 ovule 's avonds voor slapen gaan diep vaginaal inbrengen gedurende 7 dagen).
- Bij borstvoeding: metronidazol kan een onaangename metaalsmaak geven van de moedermelk; adviseer daarom de tabletten na de laatste voeding in te nemen. De borstvoeding hoeft dan niet te worden onderbroken. Bij weigeren van de borst kan gedurende 12 uur na inname de borstvoeding worden onderbroken (in dat geval wordt de melk afgekolfd en weggegooid). Ook kan in overleg met patiënte gekozen worden voor een vaginale behandeling met clindamycinecrème.
- Bij onzekere diagnose bacteriële vaginose of intermediaire nugentscore kan afhankelijk van de klachten en in overleg met patiënte gekozen worden voor een proefbehandeling met metronidazol of voor een expectatief beleid.
- Vaginale toediening kan voor sommige vrouwen een bezwaar vormen. Houd hier rekening mee en kies eventueel voor een alternatief.

- Check zo nodig of de toedieningsweg goed begrepen is, vergissingen komen voor.

Trichomoniasis

- Behandel met metronidazol 2 g oraal eenmalig. Dit advies geldt ook in de zwangerschap (bij voorkeur niet gebruiken in het eerste trimester; stel behandeling dan uit tot het tweede trimester)
- Bij zwangerschap in het eerste trimester (als uitstel van behandeling niet gewenst is): clindamycine vaginale crème (2%) 1 dd gedurende 7 dagen of clindamycine 2 dd 300 mg oraal gedurende 7 dagen
- Bij behandeling tijdens borstvoeding is onderbreken van de borstvoeding niet nodig; overweeg alleen tijdelijk onderbreken van borstvoeding gedurende 12 uur na inname bij weigeren van de borst in verband met metaalsmaak van de borstvoeding.

Chlamydia-infectie, gonorroe

Zie voor het beleid bij chlamydia-infectie en gonorroe de desbetreffende hoofdstukken (B1 en B2).

Onverklaarde fluorklachten

Medicamenteuze behandeling is bij onverklaarde fluorklachten niet effectief. Alleen bij hevige jeuk aan de vulva kan de arts een indifferente crème of een proefbehandeling met antimycotica voorschrijven (zie behandeling vulvovaginale candidiasis).

A2.12 Controles

Spreek met de patiënt een controle af na ongeveer een week als aanvullende diagnostiek via het laboratorium is ingezet om de uitslag en het beleid te bespreken. Dit kan eventueel telefonisch

Adviseer de vrouw in alle andere gevallen om terug te komen na ongeveer 2 weken bij aanhoudende klachten. Wacht bij aspecifieke fluorklachten ten minste 4 weken af. Verricht dan opnieuw lichamelijk en aanvullend onderzoek in de eigen praktijk. Als de oorzaak van de klachten niet kan worden vastgesteld, verricht dan in overleg met de vrouw nader onderzoek naar *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* en *T. vaginalis* door middel van PCR en/of een trichomonaskweek om infectie met deze micro-organismen uit te sluiten, tenzij dit onderzoek recent werd gedaan.

Recidiverende vulvovaginale candidiasis

Bij een recidief is de behandeling in principe dezelfde als bij een eerste infectie.

- Nodig de patiënte bij frequente recidieven uit op het spreekuur om de diagnose te bevestigen. Verricht anamnese en lichamelijk onderzoek, wees alert op een andere oorzaak voor de klachten zoals huidafwijkingen, bekkenhypertonie of dyspareunie.
- Ga bij recidiverende candida-infecties na of er beïnvloedbare factoren zijn waarbij candida vaker voorkomt (diabetes mellitus, gebruik antibiotica, gebruik corticosteroïden) en zo ja, of deze weggenomen kunnen worden. Denk daarbij aan het opsporen en behandelen van diabetes mellitus en aan het zo mogelijk beperken van het gebruik van antimicrobiële middelen en corticosteroïden.
- Verricht bij twijfel (bijvoorbeeld bij onvoldoende reactie op de gebruikelijke behandeling) een candidakweek met gisttypering. Vermeld op het aanvraagformulier dat er sprake is van een recidiverende candida-infectie, daar het laboratorium niet standaard een gisttypering zal uitvoeren. Vermeld tevens welk middel al gegeven is. Soms is er sprake van non-albicans candidavaginitis die minder goed reageert op therapie met azolen. Voor de behandeling hiervan bestaat nog geen eenduidig beleid: zie paragraaf A2.13.
- Besteed eveneens aandacht aan verklaringen die de patiënte zelf voor haar klachten heeft en ga daarbij in op mogelijke bezorgdheid als gevolg van de klachten. Vraag na wat de gevolgen zijn voor de seksualiteit en wees attent op relationele of psychosociale problematiek. Ontraad coïtus (of andere vormen van penetratie) zolang er dyspareunie bestaat.

Profylaxe van recidiverende vulvovaginale candidiasis

Overweeg om bij hardnekkige klachten en bewezen recidiverende vulvovaginale candidiasis in overleg met patiënte een profylactische behandeling te starten. Maak in overleg met de patiënte en afhankelijk van de ernst van de klachten een keuze tussen:

- 1e keus: behandeling *on demand*: een behandeling op voorraad (miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, 3 stuks, voor 3 eenmalige behandelingen, of fluconazol 150 mg capsule oraal, 3 stuks, indien de vrouw daar een voorkeur voor heeft) zodat de vrouw bij hinderlijke klachten direct kan starten met de behandeling. Vermeld het gebruik op het recept
- 2e keus: een vaginale profylactische behandeling: miconazol 1200 mg vaginaalcapsule, 's avonds voor het slapen gaan zo diep mogelijk vaginaal inbrengen op dag 5 van de menstruatie gedurende 3-6 maanden. Vermeld het gebruik op het recept. Bij onvoldoende werkzaamheid mag het middel tot eenmaal per week gegeven worden; dit kan betekenen dat bij ernstige klachten gedurende een langere periode eenmaal per week behandeld wordt met miconazol 1200 mg vaginaalcapsule
- 3e keus: een orale profylactische behandeling: fluconazol 150 mg capsule, eenmalig 1 capsule op dag 5 van de menstruatie gedurende 3-6 maanden. Vermeld het gebruik op het recept. Bij onvoldoende werkzaamheid mag het middel tot eenmaal per week gegeven worden; dit kan betekenen dat bij ernstige klachten gedurende een langere periode eenmaal per week behandeld wordt met fluconazol 150 mg capsule
- Bij preventieve behandeling ter voorkoming van een candida-infectie wordt een controle na 3 maanden afgesproken en wordt het beleid geëvalueerd en indien nodig heroverwogen.

A2.13 Consultatie en verwijzing

Overweeg consultatie van een arts-microbioloog over het te volgen beleid bij non-albicans candidavaginitis.

Verwijs de patiënte naar de gynaecoloog bij aanhoudende klachten van fluor of jeuk, niet goed reagerend op behandeling, of als er aanwijzingen zijn dat er een andere oorzaak is voor de klachten die de huisarts niet zelf kan behandelen.

Een verwijzing naar de gynaecoloog is niet vaak geïndiceerd bij klachten van fluor vaginalis. De gynaecoloog heeft immers niet meer diagnostische of therapeutische mogelijkheden ter beschikking dan de huisarts. Een verwijzing kan wel zinvol zijn indien er aanhoudend klachten zijn van fluor of jeuk, niet goed reagerend op behandeling. Verwijzing is in dat geval aangewezen omdat een gynaecoloog uitgebreidere kennis van en meer ervaring heeft met relatief zeldzame differentiaaldiagnoses, zoals (pre)maligne aandoeningen, dermatologische aandoeningen en weinig voorkomende specifieke bacteriële infecties.

Literatuur

- NHG. *NHG-Standaard M38: fluor vaginalis*. Tweede herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2016. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/fluor-vaginalis.

A2-bijlage: Onderzoek van fluor

Benodigdheden:

- kaliumhydroxide (KOH) -10%-oplossing (bestellen via plaatselijke apotheek of indien niet verkrijgbaar aldaar via ziekenhuisapotheek);
- pH-stripjes (range 4,0 tot 7,0) (bestellen bij apotheek of medische groothandel);
- fysiologische zoutoplossing;
- objectglaasjes waarop fluor gemengd kan worden met KOH en fysiologische zoutoplossing, en om fluor op uit te strijken voor een aanvraag van de nugentscore;
- dekglaasjes;
- microscoop met objectief 10x en 40x;
- wegwerpöses of houten stokjes/spateltjes, opbergdoosjes voor objectglaasjes om deze op te sturen naar het laboratorium (aangeleverd via het laboratorium waar u mee samenwerkt);
- richtlijnen beleidsuitvoering.

1. Meet de pH-waarde van de fluor.

Doop een pH-strip in de fluor op het onderste speculumblad. Bepaal de pH-waarde van de fluor door de kleur van de vochtige strip te vergelijken met de voorbeeldstrip op de verpakking. Een pH tussen 4,0 en 4,5 is normaal. Een pH >4,5 past bij een bacteriële vaginose en komt ook vaak voor bij een trichomonasinfectie.

2 en 3. Verricht de aminetest en maak een fysiologisch zoutpreparaat en een KOH-preparaat van de fluor (microscopie is facultatief).

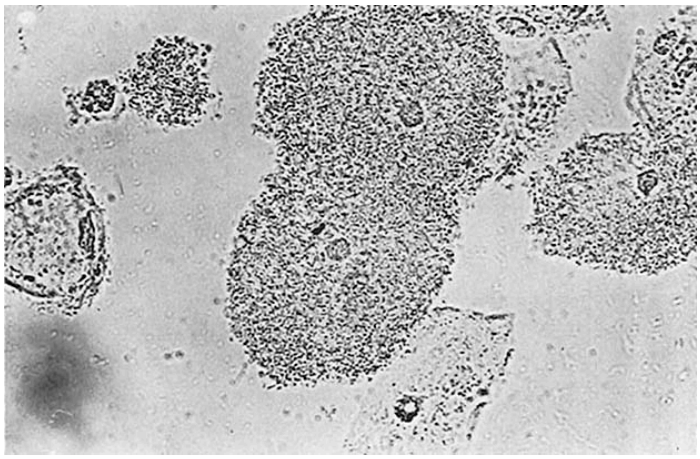
Draag een handschoen en breng met een vinger een beetje fluor (die zich heeft verzameld in het achterblad van het speculum) aan op de linker- en rechterzijde van een objectglaasje (of doe dit met een houten stokje of öse). Zorg ervoor dat het preparaat niet te dik is. Laat aan de ene zijde een druppel fysiologische zoutoplossing en aan de andere zijde een druppel 10%-KOH-oplossing op de fluor vallen. Wen uzelf aan steeds de ene oplossing rechts en de andere links aan te brengen, zo haalt u de preparaten niet zo snel door elkaar. Sluit beide flesjes na gebruik goed af.

Meng de zoutdruppel met het houten stokje, spateltje of wegwerpöse in de fluor. Doe daarna hetzelfde in de KOH-druppel (in deze volgorde kan dit met dezelfde spatel).

Verricht eerst de aminetest: ruik aan het KOH-preparaat. Bij een rottevisgeur is de test positief. Dit is kenmerkend voor een bacteriële vaginose en is vaak ook positief bij *Trichomonas vaginalis.* Deze geur kan overigens vaak ook al waargenomen worden zonder toevoeging van KOH.

4. Beoordeel een fysiologisch zoutpreparaat en een KOH-preparaat van de fluor (facultatief)

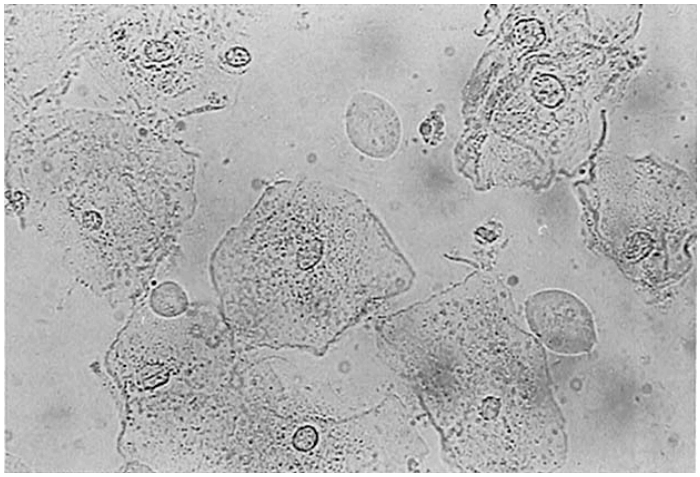
Bedek beide druppels met een dekglaasje. Eerst wordt het fysiologisch zoutpreparaat bekeken. Trichomonaden verliezen snel hun beweeglijkheid, terwijl KOH enkele minuten de tijd nodig heeft om in te werken.



Figuur A2-1. 'Clue'-cellen ('hagelslagcellen') in het fysiologische zoutpreparaat van de fluor.
Bron: Van der Meijden, 1987.

Bekijk het fysiologisch zoutpreparaat onder de microscoop bij een vergroting van 10x en 40x. De volgende afwijkende bevindingen zijn mogelijk:

- 'clue'-cellen: epitheelcellen die zo zwaar bezet zijn met bacteriën dat de celgrenzen niet meer te onderscheiden zijn (figuur A2-1); aanwezigheid van 'clue'-cellen is kenmerkend voor een bacteriële vaginose;
- leukocytose: het aantal leukocyten is groter dan het aantal epitheelcellen; leukocytose is een aspecifieke bevinding die zowel kan passen bij een candida-infectie als bij een soa;
- trichomonaden: schokkerig bewegende geflagelleerde protozoa (figuur A2-2); aanwezigheid van trichomonaden is bewijzend voor *T. vaginalis*, maar het niet waarnemen van trichomonaden sluit de diagnose niet uit.



Figuur A2-2. Trichomonas vaginalis in het fysiologische zoutpreparaat van de fluor.
Bron: Van der Meijden, 1987.

Bekijk het KOH-preparaat onder de microscoop bij een vergroting van 10x en 40x. De KOH breekt de epitheelcellen af maar de schimmeldraden niet. Als er schimmeldraden met een takstructuur (pseudo-)hyfen van *C. albicans* (figuur A2-3) zichtbaar zijn, is er sprake van een candida-infectie. Een negatieve bevinding sluit deze diagnose echter niet uit.

Figuur A2-3. Candida albicans in het KOH-preparaat van de fluor.
Bron: Van der Meijden, 1987.

Optie: preparaat maken voor bepaling nugentscore bij verdenking bacteriële vaginose (via het lab).
Neem wat fluor af met een wattenstok en strijk dun uit over een objectglaasje (voor beoordeling op wel of geen bacteriële vaginose). Bij een te dik preparaat afstrijken met een tweede glaasje. Laten drogen aan de lucht; materiaal moet binnen enkele minuten droog zijn, dan is de dikte goed. Stop het gedroogde glaasje terug in een opbergdoosje voor microscoopglaasjes en stuur het op naar het laboratorium.

Literatuur

- NHG. *NHG-Standaard M38: fluor vaginalis*. Tweede herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2016. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/fluor-vaginalis.
- Van der Meijden WI. *Bacterial vaginosis (clue cell-positive discharge); diagnostic ultra-structural and therapeutic aspects*. Proefschrift. Van Gorcum, 1987.

A3. Acute epididymitis (bij volwassenen)

Dit hoofdstuk geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid van een (sub)acute ontsteking (<6 weken) van de epididymis bij patiënten van 18 jaar en ouder. De inhoud is afgestemd met de inhoud van de NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis (2016).

De keuze voor de leeftijdsgrens is gemaakt omdat torsio testis, de belangrijkste differentiaaldiagnostische overweging bij acute epididymitis, vooral voorkomt bij patiënten onder de 18 jaar. (Sub)acuut ontstane eenzijdige klachten in het scrotum bij patiënten onder de 18 jaar vormen aanleiding voor een spoedindicatie voor aanvullende diagnostiek om een torsio testis uit te sluiten. Overleg met en verwijzing naar de uroloog is dan dus noodzakelijk. De richtlijnen hiervoor vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

Ook de diagnostiek en het beleid bij chronische epididymitis (≥ 6 weken klachten) vallen buiten het bestek van de richtlijn; deze patiënten worden verwezen naar de uroloog. De diagnostiek en het beleid bij niet-infectieuze oorzaken vallen eveneens buiten het bestek van deze richtlijn.

A3.1 Definitie ziektebeeld

Acute epididymitis is een (sub)acuut ontstane ontsteking van de epididymis, die korter dan 6 weken bestaat. De belangrijkste symptomen zijn eenzijdige scrotale pijn en zwelling van de epididymis. Als (zeldzame) complicaties van een epididymitis kunnen een abces, testiculair infarct en chronische induratie van de testis optreden.

A3.2 Oorzaak

Epididymitis ontstaat meestal door seksueel overgedragen pathogenen die opstijgen uit de urethra, of door niet-seksueel overgedragen uropathogenen die zich verspreiden vanuit de urinewegen. Ook niet-infectieuze oorzaken komen voor.

Seksueel overgedragen infecties

De meest voorkomende soa als oorzaak van een epididymitis is chlamydia-infectie. Andere verwekkers zijn *Mycoplasma spp* en *Neisseria gonorrhoeae*. Gonorroe als oorzaak komt vooral voor bij mannen met seksueel risicogedrag (zie hoofdstuk B2). Een virus als oorzaak voor een acute epididymitis is zeldzaam (Pilatz, 2015). Seksueel overgedragen acute epididymitis gaat vaak samen met urethritisklachten.

Niet-seksueel overgedragen infecties

Risicofactoren voor de verspreiding van pathogene bacteriën binnen het urogenitale stelsel zijn obstructie van de urinewegen (bijvoorbeeld bij benigne prostaathyperplasie of een urethrastrictuur), recente instrumentatie of chirurgie van de urinewegen, katheterisatie of een prostaatbiopsie. De meest voorkomende verwekker is in dat geval een *E. coli* (deze wordt gevonden bij ongeveer 56% van alle patiënten bij wie een verwekker wordt vastgesteld) (Pilatz, 2015).

Andere niet-seksueel overdragen infecties zijn de bof (meest voorkomende oorzaak van een geïsoleerde orchitis, soms in epidemieën, vaker in regio's met een lagere vaccinatiegraad), tuberculose, brucellose (endemische gebieden) en candida-infectie (Street, 2016).

Niet-infectieuze oorzaken

Tot de niet-infectieuze oorzaken van epididymitis behoren systeemziekten (M. Behçet, granulomateuze aandoeningen, polyartritis nodosa en purpura van Henoch-Schönlein), amiodaron en BCG-spoelingen bij een blaascarcinoom (Bosch, 2010; Walker, 2013).

Een gevoelige/pijnlijke, opgezette epididymis na een vasectomie berust zelden op een epididymitis. Er is meestal sprake van postvasectomiepijn die waarschijnlijk deels berust op stuwing en daarom ook vele jaren na een vasectomie kan optreden. Bij een deel van de patiënten met scrotale klachten kan geen oorzaak worden gevonden. Dit kan passen bij het chronischebekkenpijnsyndroom.

A3.3 Epidemiologie

Gemiddeld zijn er 3 tot 4 nieuwe gevallen van epididymitis/orchitis per 1000 volwassen mannen per jaar in de huisartsenpraktijk. De incidentiecijfers verschillen per leeftijdscategorie (NIVEL, 2014).

Van alle klinische opnamen in Nederland in de afgelopen jaren i.v.m. aandoeningen van de mannelijke geslachtsorganen betreft het in 3,5% een epididymitis (Prismant, 2007). Een Canadese studie vermeldt in 1% van alle eerste poliklinische consulten bij urologen epididymitis als diagnose (Nickel, 2005).

A3.4 Klachten

De belangrijkste symptomen zijn (unilaterale) scrotale pijn en zwelling. Bijkomende verschijnselen kunnen zijn dysurie (meestal), toegenomen mictiefrequentie, koorts en algehele malaise. De huid van het scrotum kan warm en glanzend zijn. Voorafgaande urethritis (en ecoulement) wordt niet altijd opgemerkt.

De belangrijkste differentiaaldiagnose van acute epididymitis is torsio testis (zie paragraaf A3.8).

A3.5 Anamnese

De anamnese en het lichamelijk onderzoek kunnen meer of minder uitgebreid zijn. Dit is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt (is het noodzakelijk om snel te handelen?) en de differentiaaldiagnostische overwegingen.

Vraag naar:

- duur en beloop van de klachten; begin van de pijn (per)acuut of niet;
- algemene ziekteverschijnselen: koorts, koude rillingen, vegetatieve verschijnselen, zoals misselijkheid en braken;
- urethrale afscheiding;
- mictieklachten, zowel passend bij urineweginfectie als bij bemoeilijkte mictie;
- recente instrumentatie of chirurgie van de urinewegen, katheterisatie, prostaatbiopsie;
- seksueel (risico)gedrag;
- voorgeschiedenis: afwijkingen urinewegen, urineweginfecties, eerdere episoden met klachten;
- systeemziekten, zoals M. Behçet, brucellose, ziekte van Wegener, polyartritis nodosa, purpurea van Henoch-Schönlein en/of aanwezigheid van een uveïtis;
- vaccinatie tegen de bof (BMR), klachten passend bij de bof (parotitis) bij vermoeden van bof-orchitis.

A3.6 Lichamelijk onderzoek

- Beoordeel de mate van ziek zijn van de patiënt.
- Meet de temperatuur.
- Inspecteer de schacht van de penis, de glans van de penis en de meatus urethrae.
- Is er afscheiding? Indien aanwezig: is deze purulent of helder? Strijk bij ontbreken van afscheiding de urethra leeg of laat dit doen door de patiënt: komt er afscheiding uit de meatus?
- Inspecteer het scrotum, liefst in staande houding: symmetrie scrotum, huid (erytheem).
- Palpeer het scrotum en de testes (ligging, grootte, mate van zwelling, pijn en symmetrie, eventueel fluctuatie), onderscheid de epididymis van de testes en beoordeel pijn, mate van zwelling.
- Onderzoek de liezen (zwelling, roodheid, lymfeklieren).

Bij een epididymitis is bij palpatie de epididymis dik, vast en zeer gevoelig. In het begin kan de epididymis vaak nog worden afgegrensd van de testis. Als ook de testis ontstoken is (epididymo-orchitis), is dat niet meer mogelijk.

A3.7 Aanvullende diagnostiek

Het aanvullend onderzoek is gericht op het aantonen/ uitsluiten van een urineweginfectie of soa.

- Verricht bij elke patiënt een nitriettest en een test op aanwezigheid van leukocyten. Een negatieve nitriettest en een negatieve leukotest maken een urineweginfectie als oorzaak onwaarschijnlijker, maar sluiten deze niet volledig uit.
- Verricht bij elke patiënt een banale urinekweek met resistentiebepaling (middenstroom urine) of dipslide (indien positief: opsturen voor resistentiebepaling).
- Overweeg bij elke seksueel actieve patiënt aanvullend onderzoek naar *Chlamydia trachomatis* (PCR van eerstestraals urine) te verrichten (zie hoofdstuk B1), tenzij een andere diagnose op voorhand meer waarschijnlijk lijkt.
- Geef de patiënt duidelijke instructies als zowel een banale urinekweek als PCR-onderzoek wordt verricht: voor een banale urinekweek is middenstroomurine benodigd, voor PCR-onderzoek van eerstestraals urine.
- Verricht bij elke patiënt met een verhoogd risico op gonorroe (contact met patiënt met bewezen gonorroe, klachten van purulente urethrale afscheiding) of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek die op gonorroe kunnen wijzen (purulente afscheiding uit de penis) naast onderzoek naar *Chlamydia trachomatis* tevens onderzoek naar gonorroe (PCR van eerstestraals urine) (zie hoofdstuk B2).

Maak bij twijfel over de diagnose een echo van het scrotum (NHG, 2016; CDC, 2015). Bij echografie en dopplerondersoek van het scrotum is het goed mogelijk om te differentiëren tussen torsio testis, epididymitis/orchitis, abces, testis tumor, hydrocele/spermatocele of een minder frequente intrascrotale aandoening.

A3.8 Evaluatie

- Stel de diagnose acute epididymitis bij (sub)acuut ontstane, (toenemende) eenzijdige pijn en zwelling van de epididymis, en eventueel gezwollen testis. De positie van de testis is normaal.
- Ga bij twijfel over de oorzaak van de epididymitis met betrekking tot het beleid uit van een infectieuze oorzaak.
- De diagnose infectieuze epididymitis (meest voorkomend) wordt ondersteund door bijkomende klachten en symptomen zoals koorts, koude rillingen, mictieklachten of afscheiding uit de urethra. Ook afwijkingen bij urineonderzoek of soadiagnostiek kunnen bijdragen aan de diagnose. Bij algemene ziekteverschijnselen wordt een inschatting gemaakt van de ernst van de situatie op grond van mate van ziek zijn van de patiënt. Ernstig ziek zijn is reden voor verwijzing (zie paragraaf A3.12).
- Maak bij een infectieuze epididymitis op grond van de tot dan toe beschikbare gegevens onderscheid tussen een:
  - epididymitis op basis van een urineweginfectie (waarschijnlijker bij positieve nitriettest, positieve leukotest, obstructieve mictieklachten en recente instrumentatie van de urinewegen);
  - epididymitis op basis van een soa (waarschijnlijker bij mannen met een verhoogd risico op soa en mannen met urethrale afscheiding);
  - bof-(epididymo-)orchitis: waarschijnlijk bij testiculaire zwelling 4 tot 7 dagen na een periode met koorts en parotitis en bij bekende gevallen van bof in de omgeving;
  - epididymitis op basis van een andere infectie (tuberculose, brucellose, candidiasis).
- Overweeg de diagnose niet-infectieuze epididymitis bij aanwezigheid van een systeemziekte die met deze klachten gepaard kan gaan, zoals M. Behçet, ziekte van Wegener, polyartritis nodosa en purpura van Henoch-Schönlein. Het beleid bij deze aandoeningen valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Differentiaaldiagnostisch moet bij scrotale pijn en zwelling vooral gedacht worden aan torsio testis. Bij een torsio testis heeft de patiënt meestal last van een acute, heftige pijn, die gepaard gaat met vegetatieve verschijnselen. Soms zijn er soortgelijke episoden in de voorgeschiedenis. Bij onderzoek zijn er geen aanwijzingen voor ontsteking, wel kan er een opgetrokken testis zijn. Het onderscheid ten

opzichte van epididymitis kan moeilijk zijn bij een langer bestaande torsio testis waarbij ook oedeem en roodheid van het scrotum kunnen optreden. Bij torsio testis treedt binnen enkele uren onherstelbare schade van de testis op. Om die reden is bij vermoeden van een torsio testis een spoedverwijzing naar de uroloog geïndiceerd. Dit geldt zeker voor jongeren en adolescenten: als zij zich presenteren met een plotseling ontstane, pijnlijke, gezwollen testis is sprake van een torsio testis tot het tegendeel bewezen is. Deze patiënten moeten direct worden verwezen naar de uroloog. In het ziekenhuis vindt aanvullende diagnostiek plaats, zo nodig gevolgd door een operatie, die zo snel mogelijk, maar in elk geval binnen 6 uur na het ontstaan van de klachten wordt uitgevoerd (Bangma, 2013; NVU, 2015).

Verder komen differentiaaldiagnostisch in aanmerking: een testistumor (vaste zwelling in de testis, pijn staat meestal niet op de voorgrond), hernia inguinalis, varicocele, spermatocele, hydrocele, testistrauma, gerefereerde pijn (liesbreuk, uretersteen) en familiaire mediterrane koorts (FMF).

A3.9 Voorlichting

Algemene adviezen

- Geef informatie over de aandoening en het te verwachten beloop (de klachten nemen af binnen 3 dagen; volledig herstel na 2-4 weken).
- Mogelijk helpt ondersteunen of hoog leggen van het scrotum (suspensoir of als alternatief een strakke, ondersteunende onderbroek) of lokaal koelen met koude kompressen (of ijsblokjes in een washandje) om de klachten te verlichten.

Bij een (mogelijke) soa

- Geef informatie over de aandoening, besmettelijkheid, mogelijke complicaties, behandeling, controlebeleid en testadvies voor partners. Besteed ook aandacht aan veilig vrijen.
- Besteed, eventueel op een later tijdstip, aandacht aan partnerwaarschuwing; geef zo nodig schriftelijk materiaal (waarschuwingsstrook) mee of schakel de GGD in. Zie hoofdstuk C4. Partnerwaarschuwing.

Bij (epididymo-)orchitis als gevolg van de bof

- De behandeling is conservatief.
- De patiënt kan proberen of de klachten verminderen door het scrotum te ondersteunen, hoog te leggen of lokaal te koelen (zie eerder).
- Raad zo nodig pijnstillende medicatie aan.

A3.10 Behandeling

Bij een epididymitis is behandeling met een antibioticum geïndiceerd. De voorkeur gaat uit naar een behandeling met chinolonen omdat deze zowel werkzaam zijn bij een epididymitis op basis van een urineweginfectie als een epididymitis op basis van de meest voorkomende soa's.

Schrijf voor:

- levofloxacine 500 mg 1 dd, tbl gedurende 14 dagen; of:
- ofloxacine 400 mg 2 dd, tbl gedurende 14 dagen.

Geef daarnaast bij een grote kans op simultane gonokokkeninfectie (purulente afscheiding uit de penis, contact met patiënt met bewezen gonorroe) tevens een behandeling voor gonorroe (zie hoofdstuk B2).

Overweeg bij een contra-indicatie voor chinolonen (epilepsie of een verhoogde neiging tot het ontwikkelen van epileptische aanvallen, peesaandoeningen gerelateerd aan het gebruik van chinolonen in de voorgeschiedenis, overgevoeligheid voor chinolonen):

- bij een epididymitis waarschijnlijk op basis van een urineweginfectie: cotrimoxazol 960 mg tablet, 2 dd gedurende 14 dagen;

- bij een epididymitis waarschijnlijk op basis van een soa: doxycycline 100 mg tablet, 2 dd gedurende 14 dagen.

Geef ook hier in beide gevallen tevens een behandeling voor gonorroe als er een grote kans is op een simultane gonokokkeninfectie.

Schrijf zo nodig pijnstillende medicatie voor, zoals paracetamol of een NSAID.

Behandel bij een (mogelijke) soa de partner(s) meteen mee. Onthouding dient plaats te vinden tot de behandeling door patiënt en partner is afgemaakt en de klachten zijn verdwenen.

A3.11 Follow-up

- Adviseer de patiënt bij toenemend ziek zijn (forse toename pijn, hoge koorts, misselijkheid of braken) direct contact op te nemen.
- Laat de patiënt contact opnemen indien binnen 72 uur geen verbetering optreedt.
- Spreek een controle af na 1 week voor het bespreken van de uitslagen. Pas de behandeling zo nodig aan op geleide van de uitslag van de urinekweek en eventuele soatesten. Zet bij negatieve testuitslagen de behandeling voort, tenzij deze geen verbetering gaf. Heroverweeg in dat geval diagnose en behandeling.
- Test bij een vastgestelde chlamydia-infectie en/of gonorroe ook op overige soa, en laat de partner(s) ook testen en behandelen. Zie hoofdstuk C4.
- Spreek verdere (telefonische) controles af, afhankelijk van de ernst van de ontsteking en klachten van de patiënt. Onderzoek de patiënt in ieder geval als de klachten na 4 weken nog niet zijn verdwenen. Klachten van gevoeligheid en zwelling kunnen na afronden van de antibioticakuur nog enkele weken aanhouden, maar het herstel moet verder doorzetten. Heroverweeg bij onvoldoende verbetering de diagnose en behandeling. Overweeg een echo van het scrotum te laten maken of direct te verwijzen naar de uroloog; de keuze is mede afhankelijk van de klachten en wensen van de patiënt en de lokale mogelijkheden en expertise.

A3.12 Consultatie en verwijzing

Een verwijzing naar de uroloog is geïndiceerd (CDC, 2015; Street, 2010):

- bij twijfel over de diagnose epididymitis/torsio testis: overleg met of verwijs naar uroloog (spoed);
- bij epididymitis met ernstige systemische verschijnselen (spoed);
- bij verdenking testis tumor;
- bij verdenking abces
- als de klachten niet binnen 72 uur na adequate behandeling verbeteren;
- bij een recidief, verdenking op onderliggende pathologie en persisterende pijn of zwelling na adequate behandeling.

Literatuur

- Bangma CH. *Leerboek urologie*. Derde druk. Bohn Stafleu van Loghum, 2013.
- Bosch JHLR, Prins A. *Urologie*. Tweede druk. Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
- CDC. *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.
- EAU. *Urological infections*. European Association of Urology, 2014. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/.
- NHG. *NHG-Behandelrichtlijn acute epididymitis bij volwassenen*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2016. https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-acute-epididymitis-bij-volwassenen.

- Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology* 2005; 66: 935-940.
- NIVEL. Incidenties en prevalenties. Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, geraadpleegd 2014. https://www.nivel.nl/nl/nzr/incidenties-en-prevalenties.
- NVU. *Standpunt acute urologische diagnostiek en therapie*. Versie 3 – definitief, 12 augustus 2015. Nederlandse Vereniging voor Urologie, 2015. https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/richtlijnen/leidraden.aspx.
- Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schuttler CG, Domann E, et al. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol* 2015; 68: 428-435.
- Prismant. Landelijke Medische Registratie 2007.
- Street E, Joyce A, Wilson J. *2010 UK national guideline for the management of epididymo-orchitis*. British Association for Sexual Health and HIV, 2010. https://www.bashh.org/guidelines.
- Street EJ, Justice ED, Portman MD, Kopa Z, Skerlev M, Wilson JD, Patel R. *IUSTI/WHO guideline on the management of epididymo-orchitis*. 2016.
- Walker NA, Challacombe B. Managing epididymo-orchitis in general practice. *Practitioner* 2013; 257: 21-5, 2-3.

A4. Pelvic inflammatory disease (PID)

A4.1 Definitie ziektebeeld

Pelvic inflammatory disease (PID) is een ontsteking in het kleine bekken ten gevolge van verspreiding van micro-organismen doorgaans vanuit de vagina en de cervix naar het endometrium, de tubae en aangrenzende structuren.

A4.2 Oorzaak

Buikpijn bij de vrouw kent vele oorzaken en wordt meestal niet veroorzaakt door een soa. Als een vrouw een chlamydia- of gonorroe-infectie oploopt, dan kan die infectie opstijgen en leiden tot een PID. Een PID kan een acute hevige buikpijn geven of in meer sluimerende vorm leiden tot chronische buikpijn.

PID kan een endometritis, salpingitis, parametritis of een oöphoritis tot gevolg hebben. In ongeveer 60% van de gevallen wordt PID veroorzaakt door seksueel overdraagbare micro-organismen: ongeveer 50% door Ct en 10% door Ng (NHG, 2005). In de overige gevallen is er sprake van een infectie met endogene facultatief-pathogene bacteriën, zoals anaëroben (*Bacteroides spp.* en peptostreptokokken) of aëroben (*Escherichia coli*, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, streptokokken) en mycoplasmata (zie Addendum bij deel B). De kans op verspreiding van micro-organismen is groter als de cervixbarrière makkelijker doorlaatbaar is (bijvoorbeeld kort na de menses) of doorbroken wordt (zoals bij een IUD-insertie of verwijdering, curettage, partus, hysterosalpingografie, in-vitro fertilisatie en intra-uteriene inseminatie). Bij 20% van de gevallen blijven de kweekresultaten negatief (NHG, 2005). Naarmate de verschijnselen van een PID ernstiger zijn en de duur ervan langer, is het risico op chronische buikpijn en complicaties, zoals infertiliteit, extra-uteriene graviditeit, tubo-ovarieel abces, pelveoperitonitis en perihepatitis groter (CDC, 2015; Ross, 2012; NHG, 2005; Paavonen, 2008).

A4.3 Epidemiologie

De incidentie van PID is niet exact bekend, omdat de aandoening in veel gevallen subklinisch of asymptomatisch verloopt. De incidentie ligt waarschijnlijk rond de 50 per 100.000 vrouwelijke patiënten per jaar. Het overgrote deel van de patiënten zijn vrouwen in de vruchtbare levensfase in stedelijke gebieden. De incidentie van PID is sterk gerelateerd aan de incidentie van soa (NVOG, 2011).

A4.4 Klachten

PID kan asymptomatisch verlopen. In sommige gevallen treden er milde tot ernstige klachten op:

- (bilaterale) pijn in de onderbuik (met name bij lopen en stoten);
- malaise en/of koorts;
- fluorklachten;
- abnormale vaginale bloedingen (intermenstrueel en of postcoïtaal);
- diepe dyspareunie (GGD Amsterdam; CDC, 2015; Ross, 2008).

In acute situaties moet een patiënt naar de gynaecoloog worden verwezen (bij koorts dient een abces te worden uitgesloten).

A4.5 Lichamelijk onderzoek

- Beoordeel de mate van ziek zijn van de patiënt.
- Meet de temperatuur.
- Palpatie abdomen: drukpijn, loslaatpijn, défense musculaire en lokalisatie hiervan.
- Speculumonderzoek: purulente afscheiding uit de cervix.

- Vaginaal toucher: opdrukpijn, slingerpijn, pijnlijke adnexen en zwellingen van de adnexen (Van Oosten, 2011; NHG, 2005).

A4.6 Diagnostiek

Differentiaaldiagnostisch komen de volgende aandoeningen in aanmerking: extra-uteriene graviditeit (EUG), appendicitis, endometriose, ruptuur of torsie van een ovarium cyste, torsie adnextumor, myoom, ovulatiepijn, geruptureerd of hemorragisch corpus luteum, dysmenorroe, gastro-intestinale aandoeningen, urineweginfectie.

Omdat een PID sluimerend kan verlopen, kan de diagnose worden gemist. De consequentie van een gemiste diagnose is groot. Daarom is de drempel voor het stellen van de diagnose laag. Bij vrouwen met een of meer van de volgende symptomen dient men de diagnose PID te overwegen:

- niet-acute pijn onder in de buik;
- abnormale fluor;
- koorts >38 °C of CRP >10;
- diepe dyspareunie;
- slinger/opdrukpijn van de cervix bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek;
- gevoelige adnexa bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek;
- intermenstrueel vaginaal bloedverlies en contactbloedingen ten gevolge van cervicitis/endometritis (NVOG, 2011; NHG, 2005).

Standaardonderzoek is afhankelijk van seksuele partners en type seksueel contact (Van Oosten, 2011; NVOG, 2011; NVOG, 2016):

- Bij de verdenking PID moet altijd direct extra-uteriene graviditeit worden uitgesloten, middels een gevoelige zwangerschapstest of bepaling van serum-hCG-spiegel en transvaginale echoscopie, vanwege de levensbedreigende gevolgen.
- Afnemen van materiaal (cervixuitstrijk of buikvocht) voor diagnostiek op Ct en Ng (NAAT). Kweek en resistentiebepaling Ng.
- Conventionele transvaginale echografie (80% sensitiviteit en specificiteit).
- Beeldvormende technieken zoals CT en MRI kunnen worden overwogen indien er twijfel is over de diagnose PID (twijfel over de diagnose of een onduidelijk echografisch beeld).
- Bied hivtest, HBV- en syfilisserologie aan bij een bewezen soa.
- Laparoscopie is de gouden standaard voor de diagnose PID. Echter, alleen verricht bij onvoldoende reactie op therapie of twijfel over diagnose.
- Urineonderzoek.

A4.7 Behandeling

Vanwege de kans op complicaties is het wenselijk om bij verdenking op PID direct een antibiotische behandeling in te stellen, al voordat de uitslag van het microbiologisch onderzoek bekend is. De behandeling moet in ieder geval gericht zijn tegen Ct, Ng en anaerobe bacteriën. De klinische uitkomsten van patiënten die behandeld zijn met orale dan wel parenterale antibiotica verschillen niet van elkaar. Zwangeren worden vanwege de grote kans op maternale en foetale complicaties parenteraal behandeld (CDC, 2015; Ross, 2008; NHG, 2005). Klinische behandeling (en parenterale antibiotica) alleen bij ernstig ziek zijn of een bewezen tubo-ovarieel abces. Bij de overwegingen voor de behandeling van PID is in deze richtlijn meer gewicht gegeven aan de resistentieontwikkelingen van de *Neisseria gonorrhoeae* en het behandelen van een mogelijke gonokokkeninfectie dan in de Richtlijn PID/TOA (2011) van de NVOG ten tijde van het schrijven van deze richtlijn. (Zie ook hoofdstuk B2.)

Aanbevolen poliklinische orale en i.m. behandeling bij PID

Milde vorm (of indien gonorroe is uitgesloten):

- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen; en:
- metronidazol 500 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen.

Ernstige vorm (of bij positieve PCR op Ng of bij persisterende klachten >72 uur):

- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen; en:
- metronidazol 500 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen; en:
- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig

Behandeling bij overgevoeligheid

Bij overgevoeligheid voor metronidazol, of wanneer metronidazol slecht wordt verdragen, kan daarvoor in de plaats worden voorgeschreven

- clindamycine 600 mg p.o., 3 dd gedurende 14 dagen.

Bij overgevoeligheid voor ofloxacine kan daarvoor in de plaats worden voorgeschreven.

- doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen.

Bij zwangerschap/lactatie: zie hieronder bij Klinische behandeling.

Aanbevolen klinische behandeling van PID

- Ceftriaxon 2 g i.v., eenmalig; en:
- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd (levofloxacine 500 mg i.v., 2 dd wanneer p.o. niet mogelijk is) gedurende 14 dagen; en:
- metronidazol 500 mg p.o., 2 dd (500 mg i.v., 2 dd wanneer p.o. niet mogelijk is) gedurende 14 dagen.

Indien gonorroe is uitgesloten kan worden volstaan met:

- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd (levofloxacine 500 mg i.v., 2 dd wanneer p.o. niet mogelijk is) gedurende 14 dagen; en:
- metronidazol 500 mg i.v., 2 dd gedurende ten minste 24 uur; gevolgd door metronidazol 500 mg p.o., 2 dd, voor een totaal van 14 dagen.

Alternatieve klinische behandeling van PID (op geleide van microbiologische diagnostiek)

Alternatief 1:

- clindamycine 900 mg i.v., 3 dd plus gentamicine 5 mg/kg i.v., 1 dd; gevolgd door:
  - clindamycine 450 mg p.o., 4 dd voor een totaal van 14 dagen; of:
  - doxycycline 100 mg p.o., 2 dd plus metronidazol 500 mg p.o., 2 dd voor een totaal van 14 dagen.

Alternatief 2:

- ceftriaxon 2 g i.v., 1 dd plus doxycycline 100 mg i.v., 2 dd; gevolgd door doxycycline 100 mg p.o., 2 dd plus metronidazol 500 mg p.o., 2 dd voor een totaal van 14 dagen.

Bij zwangerschap/lactatie

- ceftriaxon 2 g i.v., 1 dd gedurende 14 dagen; en:
- azitromycine 1 g p.o., wekelijks voor 2 weken; en:
- metronidazol 500 mg i.v. of p.o., 2 dd gedurende 14 dagen.

Zie verder de Richtlijn Pelvic inflammatory disease en het tubo-ovarieel abces (NVOG, 2011).

A4.8 Follow-up

Overleg met of verwijzing naar een gynaecoloog is geïndiceerd bij:

- ernstig algemeen ziek zijn;
- onvoldoende effect van de behandeling;
- immuungecompromitteerde personen;
- zwangerschap;
- diagnostische twijfel, bijvoorbeeld als het vaginaal toucher niet conclusief of niet goed te beoordelen is door pijn of anderszins (voor echo-diagnostiek).

Poliklinisch: Na 2-3 dagen vindt evaluatie van het effect van de ingestelde behandeling plaats. Vanwege de verhoogde kans op herinfectie moet diagnostiek naar Ct en Ng 3-6 maanden na het begin van de behandeling herhaald worden (CDC, 2015). Klinische verbetering ontstaat gemiddeld binnen 3 dagen na het starten van de behandeling. Als verbetering uitblijft, is opname met verdere diagnostiek, parenterale behandeling en eventueel chirurgisch ingrijpen geïndiceerd.

Klinisch: Parenterale therapie kan na 24 uur gediscontinueerd worden als klinische verbetering optreedt; vervolgens start van orale therapie. Bij klinische patiënten wordt aangeraden elke 24 uur de effectiviteit van de therapie te beoordelen. Bij verslechtering van het klinisch beeld dient verder onderzoek plaats te vinden. Bij een gelijkblijvend klinisch beeld wordt geadviseerd om gedurende 72 uur eenzelfde behandeling met antibiotica aan te houden alvorens andere antibiotische therapie te overwegen.

De behandelend arts dient een patiënte met PID te informeren over:

- het ziektebeeld;
- andere oorzaken van PID behalve een soa;
- de behandeling en het belang van het afmaken van een antibioticakuur en mogelijke bijwerkingen van behandeling;
- de mogelijkheid om te kiezen voor een andere antibiotische behandeling in het geval van overgevoeligheid, bewezen resistentie of het uitblijven van verbetering;
- de potentieel nadelige gevolgen van PID (infertiliteit, EUG, chronische buikpijn);
- de toename van de kans op infertiliteit bij recidiverend PID;
- de afname van de kans op een recidiverend PID ten gevolge van een soa door condoomgebruik;
- het inventariseren van sekspartners bij een PID ten gevolge van een soa;
- (in het geval van een indicatie tot opname:) wanneer en waarom tot ziekenhuisopname wordt overgegaan.

Partners van patiënten met PID moeten bij een aangetoonde soa gewaarschuwd, getest en behandeld worden als ze in de afgelopen 2 maanden voor het begin van de klachten, geslachtsgemeenschap gehad hebben. In alle andere gevallen alleen de meest recente partner van de patiënt waarschuwen en behandelen. Patiënten moeten zich onthouden van seksueel contact totdat de behandeling is afgemaakt en zij en eventuele partners symptoomvrij en of behandeld zijn (CDC, 2015; Ross, 2008). (Zie ook hoofdstuk C4.)

Literatuur

- CDC. Pelvic inflammatory disease (PID). In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm.
- NHG. *NHG-Standaard M50: pelvic inflammatory disease*. Eerste herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2005. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/pelvic-inflammatory-disease.

- NVOG. *Richtlijn pelvic inflammatory disease en tubo-ovarieel abces*. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2011.
- NVOG. *Richtlijn tubaire extra graviditeit (EUG) en zwangerschap met onbekende locatie (ZOL)*. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2016. http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=998
- Paavonen J, Weström L, Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008.
- Ross J, Judlin P, Jensen J. *European guideline for the management of pelvic inflammatory disease*. 2012.
- SWAB. *SWAB-richtlijnen*. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 1998-2017. http://www.swab.nl/richtlijnen.
- Van Oosten HE, van Leent EJM, de Vries HJC. Buikpijn bij de vrouw. In: *Richtlijnen SOA polikliniek 2011*. GGD Amsterdam, 2011: 15-16. https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/SOA-richtlijn-2012-GGD-Amsterdam.pdf.

A5. Balanopostitis

A5.1 Definitie ziektebeeld

Balanopostitis omvat ontstekingen van de glans penis en/of voorhuid. Balanopostitis kan veroorzaakt zijn door verschillende verwekkers, maar moet gedifferentieerd worden van andere niet-infectieuze oorzaken die met dezelfde verschijnselen gepaard kunnen gaan.

A5.2 Oorzaak

Balanitis wordt vaker gezien bij onbesneden mannen. Dit komt omdat tussen de voorhuid en de glans penis een ruimte zit waar huidschilfers, vetten en zweet ophopen, het zogenoemde smegma. Een ophoping van smegma kan, bij een inadequate hygiëne, een balanitis induceren. Bij een vernauwde voorhuid (phimosis) kan het smegma moeilijker verwijderd worden, wat makkelijk kan leiden tot een balanitis. Verder zijn trauma door kleding, diabetes mellitus en verlaagde weerstand, zoals bij hivinfectie, allemaal mogelijke predisponerende factoren bij balanitis (Köhn, 2009; Edwards, 2008). Balanitis (zonder postitis) kan voorkomen bij de besneden man, maar is relatief zeldzaam.

Verder kan een reeks van huidaandoeningen de glans penis aantasten, zoals lichen sclerosus, psoriasis, lichen planus, seborroïsch eczeem, pemfigus en dermatitis artefacta. Twee tamelijk zeldzame vormen van balanitis zijn balanitis circinata en balanitis plasmocellularis.

Los van de oorzaak van de balanitis is het praktisch om balanitis in te delen in een acute (sinds dagen bestaande) en een chronische (sinds weken bestaande) balanitis (Köhn, 2009).

Acute balanitis

Acute balanitis kent vele oorzaken en in veel gevallen is er sprake van een combinatie van een aantal factoren. Irritatie en een afscheiding van de urethra kunnen een infectie predisponeren. Er zijn verschillende micro-organismen die acute balanopostitis kunnen veroorzaken. Groep A- en B-streptokokken zijn de meest voorkomende verwekkers. Andere oorzaken zijn *Candida albicans*, andere *Candida spp.* en diverse anaerobe bacteriën zoals *Gardnerella vaginalis* en *Bacteroides melaninogenicus* en niet-venerische spirocheten (Köhn, 2009). Plaut-vincentbalanitis is een specifieke entiteit die wordt veroorzaakt door een menginfectie met anaerobe bacteriën. Het beeld wordt gekenmerkt door een erosieve pijnlijke balanitis met foetor (Hin, 2010). Verder kunnen de micro-organismen die seksueel overdraagbaar zijn acute balanitis veroorzaken. Dat zijn vooral *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae,* syfilis en herpes. Infecties met *Chlamydia trachomatis* en gonorroe presenteren zich meestal met een urethritis, maar kunnen zich ook primair met een balanitis presenteren. Infectie met het herpessimplexvirus (HSV) en syfilis zijn de meest voorkomende oorzaken van genitale ulcera (English, 1997). Echter, zowel een infectie met HSV als met syfilis kan zich ook presenteren als een primaire balanitis (English, 1997, Sharma Babu, 2007; Abdennader, 2011).

Andere niet-infectieuze oorzaken van acute balanitis zijn trauma, irritatie en/of allergische reactie op stoffen die op de penis aangebracht zijn. Dit kunnen heel diverse stoffen zijn: podofyllotoxine, deodorants, spermicide, genotverhogende stoffen, etc.

Chronische balanitis

Chronische balanitis kent, net als acute, vele oorzaken. Infecties, zowel non-venerische en venerische, zijn zelden de oorzaak. Een candida-infectie is hier een uitzondering, hoewel dit niet vaak voorkomt. Vooral mannen met diabetes mellitus of mannen die een verstoorde weerstand hebben, hebben hier last van.

In veel gevallen is er sprake van een chronische balanitis zonder een specifieke oorzaak. In deze gevallen spreekt men van balanitis simplex of niet-specifieke balanitis (Alessi, 2004; Bunker, 2004). Hiervoor moeten eerst dermatologische oorzaken zoals balanitis plasmocellularis, eczema seborrhoïcum, lichen sclerosus, lichen planus, psoriasis worden uitgesloten.

A5.3 Epidemiologie

Balanitis (ontsteking van de glans penis) en postitis (ontsteking van de voorhuid) komen frequent voor. Over het voorkomen van deze aandoening in de algemene bevolking zijn enkele cijfers bekend. Geschat wordt dat globaal 3% van de onbesneden mannen last hebben van een balanitis. Registraties tijdens de NIVEL-studie uit 2004 lieten een prevalentie van balanitis 4.3/1000 mannen zien in de huisartsenpraktijk. Ongeveer 11% van de mannelijke bezoekers van GU (genito-urinary)-klinieken in het Verenigd Koningrijk presenteren zich met balanitis (Edwards, 2008).

A5.4 Anamnese

Anamnese kan verschillend zijn bij verschillende diagnosen. Bij acute balanitis kan er sprake zijn van snel ontwikkelende zwelling, pijn, roodheid, erosies en pusvorming. Phimosis en paraphimosis komen ook vaak voor. Anaerobe infecties zijn vaak onwelriekend.

Bij chronische balanitis kan er sprake zijn van chronische jeuk, pijn en een brandend gevoel. Een zwelling is zeldzaam, behalve bij een candida balanitis.

Sluit onderliggende oorzaken voor immuunsuppressie (diabetes mellitus, immuunsuppressieve therapieën etc.), schadelijke hygiënische gewoonten (overmatig zeep gebruik) en andere huidziekten uit.

A5.5 Lichamelijk onderzoek

- Bij acute balanitis: erytheem, zwelling, erosies, (pussende) afscheiding, foetor en phimosis.
- Bij chronische balanitis: erytheem, papels, schilfering, erosies, rhagaden en phimosis.
- Anaerobe infectie: preputiaal oedeem, superficiële erosies.
- Aerobe infectie: inflammatie, erytheem met/zonder oedeem (Edwards, 2014).

A5.6 Diagnostiek

Standaardlaboratoriumonderzoek is niet geïndiceerd. Bij een acute balanitis met pus en/of erosieve/ulceratieve huidlaesies is het daarentegen belangrijk om een soa uit te sluiten.

A5.7 Aanvullend onderzoek en verwijzing

- Eventueel KOH-preparaat/gistkweek op aanwezigheid van gisten.
- Overweeg soascreening bij een acute balanitis.
- Eventueel banale kweek bij verdenking aerobe/anaerobe balanitis.
- Balanitis simplex, circinata en plasmocellularis zijn, in het algemeen, op basis van het klinische beeld gemakkelijk te herkennen door een ervaren dermatoloog/arts werkzaam op een soapolikliniek.
- Bij twijfel over de diagnose kan het soms nodig zijn om een biopsie te verrichten voor een histopathologisch onderzoek.
- Bij recidief en ongewone presentatie: sluit onderliggende oorzaken voor immuunsuppressie (diabetes mellitus, immuunsuppressieve therapieën etc.) uit.

A5.8 Behandeling

Adviseer patiënten, bij een vermoeden dat de acute balanitis grotendeels door verminderde hygiëne veroorzaakt wordt, om te wassen met ruim lauw water of een NaCl-oplossing 0,9% en geen zeep te gebruiken in het genitaal gebied (Edwards, 2014; Folmer, 2003).

Aanbevolen medicamenteuze behandeling bij klachten van balanopostitis:

Candida balanopostitis (meestal 'self-limiting'):

- antimycotica lokaal bijvoorbeeld miconazolcrème 2%, 1-2 dd (met 1% hydrocortison bij inflammatie).

Bij therapieresistente gevallen en bij patiënten met diabetes kan een antimycoticum p.o. overwogen worden, bijvoorbeeld:

- fluconazol 150 mg p.o., eenmalig (Edwards, 2014).

Anaërobe balanopostitis (onwelriekend):

- metronidazol 400-500 mg p.o., 2 dd gedurende 1 week (mildere gevallen kunnen ook op lokaal metronidazol reageren);
- amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg p.o., 3 dd gedurende 1 week;
- clindamycinecrème, 2 dd tot klachten zijn verdwenen (Edwards, 2014).

Aërobe balanopostitis:

- bij milde gevallen kan volstaan worden met lokale therapie: fusidinezuurcrème 2%, 3 dd gedurende 1 week;
- claritromycine 500 mg SR p.o., 1 dd gedurende 1 week;
- amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg, 3 dd gedurende 1 week;
- of een alternatief op basis van de kweekuitslagen (Edwards, 2014).

Bij chronische of recidiverende balanitis al of niet als gevolg van phimosis die niet goed reageert op conservatieve therapie moet circumcisie overwogen worden (NVU, 2016).

Behandeling van balanitis simplex, balanitis circinata en balanitis plasmocellularis vallen buiten de scope van deze richtlijn. Zie voor meer informatie de Europese richtlijn (Edwards, 2014). Bij verdenking op deze diagnosen is een verwijzing naar een dermatoloog op zijn plaats.

Literatuur

- Abdennader S, Janier M, Morel P. Syphilitic balanitis of Follmann: three case reports. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 191-192.
- Alessi E, Coggi A, Gianotti R. Review of 120 biopsies performed on the balanopreputial sac. from zoon's balanitis to the concept of a wider spectrum of inflammatory non-cicatricial balanoposthitis. *Dermatology* 2004; 208: 120-124
- Bunker CB. *Male Genital Skin Disease*. Saunders, 2004.
- Edwards SK, Bunker CB, Ziller, F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 615-626. http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0956462414533099.
- Edwards SK, Handfield-Jones S. *2008 UK national guideline on the management of balanoposthitis*. British Association for Sexual Health and HIV, 2008. https://www.bashh.org/guidelines.
- English III JC, Laws RA, Keough GC; Wilde JL, Foley JP, Elston DM. Dermatoses of the glans penis and prepuce. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1-26.
- Folmer H. *Candida balanitis: farmacotherapeutische richtlijn*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2003. http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Candida_balanitis_text.html.
- Hin M, de Vries HJC: Uw diagnose?: Plaut Vincent Pharingitis. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2010; 5: 184, 192.

- Köhn F-M. Diseases of the Male Genitalia. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd Edition. Springer, 2009.
- NVU. *Standpunt circumcisie*. Versie maart 2016. Nederlandse Vereniging voor Urologie, 2016. https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/richtlijnen/leidraden.aspx.
- Sharma Babu C, Vitharana S, Higgins S.P. Primary syphilis presenting as balanitis. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 497-498.

A6. Proctitis

A6.1 Definitie ziektebeeld

Proctitis is het ziektebeeld van een ontsteking in het rectum. Klachten die bij proctitis passen zijn jeuk, pijn, krampen en afscheiding in en rond de anus. Voor uitgebreide informatie verwijzen wij u naar de 2013 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens.

A6.2 Oorzaak

Proctitis is een ontsteking van het rectum (het distale deel van 10-12 cm). De meest voorkomende vorm van proctitis is chronische idiopathische proctitis, waarbij men er op bedacht moet zijn dat dit de eerste manifestatie kan zijn van IBD (colitis ulcerosa en ziekte van Crohn). Daarnaast kan proctitis, het gevolg zijn van radiotherapie in het kleine bekken, langdurig gebruik van laxeermiddelen en corpora aliena. Proctitis kan ook door bacteriën, virussen en parasieten veroorzaakt worden. Een deel van deze verwekkers is seksueel overdraagbaar door genitaal-anaal of oraal-anaal slijmvliescontact (Roekevisch, 2010; NHG, 2017). Infecties met Ng, Ct (inclusief LGV), *T. pallidum* en HSV zijn hierbij de meest voorkomende seksueel overdraagbare verwekkers (CDC, 2015; Mayer, 2011; Quint, 2011, Peters, 2011). Bij oraal-anaal contact kunnen er ook via de maag-darmroute infecties zoals shigellose worden overdragen.

A6.3 Klachten

Proctitis kan gepaard gaan met tenesmi/anorectale pijn, rood en makkelijk bloedend en oedemateus slijmvlies, (peri)anale erosie of ulcus, jeuk, anale (muco)purulente/bloederige afscheiding, constipatie, rectaal vol gevoel of gevoel van incomplete defecatie, fistels en stricturen (CDC, 2015; Roekevisch, 2010; Van Oosten, 2011). In de anamnese moet gevraagd worden naar receptieve anorectale seks. Wanneer de ontsteking zich hogerop in de darm bevindt, zijn de symptomen vooral diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, algemene malaise en gewichtsverlies. Patiënten kunnen daarbij ook koorts hebben (Roekevisch, 2010). Veel anale chlamydia- en gonokokkeninfecties verlopen overigens asymptomatisch. Zo werd recent in 10% van 659 asymptomatische hivpositieve patiënten in Nederland een rectale chlamydia- of gonokokkeninfectie gevonden (Heiligenberg, 2012).

A6.4 Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek bij proctitisklachten bestaat uit palpatie van de buik en liezen, inspectie van de perianale regio en proctoscopie. Bij inspectie van de anus moet men letten op perianaal oedeem en zweren, die kunnen passen bij syfilis of infectie met het herpes simplexvirus. Ulcera kunnen ook passen bij lymphogranuloma venereum (LGV) (Roekevisch, 2010). Bij fistels moet gedacht worden aan de ziekte van Crohn en bij het vinden van een tumor moet men bedacht zijn op anuscarcinoom.

A6.5 Diagnostiek

Aangewezen onderzoeken zijn (CDC, 2015; Roekevisch, 2010; van Oosten, 2011):

- proctoscopie (zo nodig uit te breiden met sigmoïdoscopie) op geleide van klachten;
- grampreparaat proctumuitstrijk (op aanwezigheid polymorfe leukocyten en intracellulaire gram-negatieve diplokokken, passend bij Ng);
- NAAT rectale swab op Ct en Ng (eventueel kweek gonorroe, met name bij exsudaat);
- bij Ct pos in MSM: LGV-diagnostiek;
- TPPA (ter uitsluiting van syfilis);
- ulcera en erosies: NAAT op HSV en syfilis; in elk geval ook syfilisserologie (zie ook hoofdstuk A7).

Bij ulcera en erosies: NAAT op HSV en syfilis en NAAT op HSV-antigeen. Spirocheten in een donkerveldpreparaat passen bij syfilis. Bij hivpositieve patiënten is ook diagnostiek naar hepatitis C aangewezen. Wanneer een anale Ct-infectie bij MSM gevonden wordt, moet LGV-bepaling met

behulp van NAAT gedaan worden (Roekevisch, 2010). Een alternatieve keuze van LGV-diagnostiek is een IgA chlamydiaspecifieke antistofbepaling (De Vries, 2010).

Wanneer geen infectieuze oorzaak voor de proctitis kan worden gevonden, dient de patiënt doorverwezen te worden naar een maag-darm-leverspecialist voor aanvullende diagnostiek. (Roekevisch, 2010).

A6.6 Behandeling

Aanbevolen behandeling bij klachten van proctitis

Bij symptomen van proctitis (en >10 polymorfe leukocyten en negatief grampreparaat voor gonorroe):

- doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen.

Bij overgevoeligheid voor doxycycline:

- azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig (hierbij moet dan wel een test of cure worden gedaan).

Houd bij mannen rekening met LGV. Indien testuitslagen langer dan een week duren, geef voldoende doxycycline mee.

Bij positief grampreparaat (intracellulaire gramnegatieve diplokokken):

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig; en:
- doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen (of als tweede keuze: azitromycine 1000 mg, eenmalig).

Voor de behandeling van patiënten met een LGV-proctitis, syfilitische proctitis en herpes proctitis, zie de hoofdstukken B1, B3 en B4.

Partnerwaarschuwing

Zie hoofdstuk C4.

A6.7 Follow-up

Follow-up is gebaseerd op de specifieke etiologie en ernst van de klinische symptomen. Een recidiverende infectie kan moeilijk te onderscheiden zijn van therapiefalen (CDC, 2015). Zie verder de desbetreffende hoofstukken in deel B van deze richtlijn indien de verwekker van de proctitis bekend is.

Literatuur

- CDC. Proctitis, proctocolitis and enteritis. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/proctitis.htm.
- De Vries HJ, van der Bij AK, Fennema JS, Smit C, de Wolf F, Prins M, Coutinho RA, Morré SA. Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 203-208.
- De Vries HJ, Smelov V, Ouburg S, Pleijster J, Geskus RB, Speksnijder AG, Fennema JS, Morré SA. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-Chlamydia trachomatis-specific major outer membrane protein serology. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 789-795.
- De Vrieze NH, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF, de Vries HJ. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 548-552.
- Mayer KH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 3: S79-83.

- NHG. *NHG-Standaard M89: rectaal bloedverlies*. Actualisering februari 2017. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2017. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rectaal-bloedverlies.
- NVDV. Diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen (soa). Versie 2014/2015. Samenvattingskaart. Nederlandse vereniging voor dermatologie en venereologie, 2014. https://www.soaaids.nl/nl/professionals/beroepsgroep/arts/professioneel-handelen/de-specialist.
- Peters RP, Verweij SP, Nijsten N, Ouburg S, Mutsaers J, Jansen CL, van Leeuwen AP, Morré SA. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 203.
- Quint KD, Bom RJ, Quint WG, Bruisten SM, van der Loeff MF, Morré SA, de Vries HJ. Anal infections with concomitant Chlamydia trachomatis genotypes among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 63.
- Roekevisch E, de Vries HJC. Serie SOA: proctitis. *Seksoa Magazine*. soaaids.nl. April 2010.
- Saxon C, Hughes G, Ison C. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 112-116.
- Van Oosten HE, van Leent EJM, de Vries HJC. Proctitis klachten. In: *Richtlijnen SOA polikliniek 2011*. GGD Amsterdam, 2011: 12-13. https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/SOA-richtlijn-2012-GGD-Amsterdam.pdf.

A7. Genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis

A7.1 Definitie ziektebeeld

Genitale ulcera zijn defecten, erosies, rhagaden in de huid en slijmvliezen in en rond de genitaliën en de anus. Inguïnale lymfadenitis uit zich door pijnlijke, gezwollen lymfeklieren in de lies.

A7.2 Oorzaak

Er zijn geen recente Nederlandse data voorhanden over de oorzaken en frequentie van genitale ulcera. In een prospectieve Parijse studie naar de etiologie van genitale ulcera werden onder 278 bezoekers, uitgevoerd bij een soapolikliniek van een universiteitsziekenhuis van 1995 tot 2005, de volgende diagnosen gesteld: bij 35% van de bezoekers werd primaire syfilis als oorzaak vastgesteld, bij 27% genitale herpes, bij 3% chancroïd, bij 1% lymphogranuloma venereum, bij 5% niet nader omschreven andere infecties en bij 32% werd geen infectieuze oorzaak gevonden (Hope-Rapp, 2010). In een Indiase studie werd in 1994 onder 277 bezoekers van 2 soapoliklinieken, die zich presenteerden met een genitaal ulcus, een vergelijkbaar percentage genitale herpes (26%) en ulcera zonder infectieuze oorzaak (34%) gevonden. Hier werd echter bij 23% chancroïd en in 10% primaire syfilis vastgesteld. Daarnaast was bij 7% van de personen met een genitaal ulcus sprake van meerdere verwekkers tegelijkertijd (in 5% ging het hierbij om genitale herpes plus chancroïd of syfilis) (Risbud, 1999). Op basis van deze bevindingen is het advies bij de presentatie van een genitaal ulcus, meerdere diagnosen op basis van de prevalentie in overweging te nemen en uit te sluiten. Omdat er in een derde van de gevallen geen soa wordt gevonden, is daarnaast een goede dermatologische kennis van de oorzaken van genitale ulcera een vereiste.

Syfilis en herpes genitalis

In Nederland worden syfilis en herpes genitalis relevant geacht voor elke presentatie van een genitaal ulcus. Als er intacte blaasjes aanwezig zijn (geweest) dient als eerste te worden gedacht aan genitale herpes, maar ook in die gevallen is diagnostiek naar syfilis geïndiceerd vanwege de mogelijkheid van een bijkomende *T. pallidum*-infectie. Doorgaans betreft het bij syfilis een of enkele, niet-pijnlijke laesies; bij herpes worden gewoonlijk multipele, pijnlijke laesies aangetroffen.

Lymphogranuloma venereum

Bij MSM met genitale ulcera en/of de aanwezigheid van inguïnale lymfeklierzwellingen dient ook aan lymphogranuloma venereum te worden gedacht.

Voor de verdere diagnostiek en behandeling van deze 3 ulceratieve soa's wordt verwezen naar de specifieke hoofdstukken in deel B. Daarnaast dient rekening te worden gehouden met chancroïd en granuloma inguïnale als importsoa, indien de patiënt seksueel contact in een endemisch gebied heeft gehad.

Chancroïd

Hieronder wordt een korte schets van de epidemiologie, de diagnostiek en de behandeling van chancroïd gegeven. Voor uitgebreide informatie wordt verwezen naar de Europese richtlijn voor diagnostiek en behandeling van chancroïd (Lautenschlager, 2017).

Chancroïd wordt veroorzaakt door de bacterie *Haemophilus ducreyi*. Zuidoost-Azië en Afrika zijn de belangrijkste endemische gebieden. De incidentie van chancroïd neemt af en wereldwijde eradicatie wordt als mogelijk doel geopperd.

Binnen 2 weken na besmetting ontwikkelen zich een of meerdere genitale ulcera die gekenmerkt worden door rafelige en soms ondermijnde randen. De diagnose is waarschijnlijk bij pijnlijke genitale ulcera en gevoelige suppuratieve inguïnale lymfadenopathie. In ernstige gevallen kan (ook na therapie) littekenvorming optreden. Bij directlichtmicroscopisch onderzoek van een uitstrijk uit de rand van het ulcus kan men gramnegatieve coccoïde bacteriën in "rail road track" formatie waarnemen. Lichtmicroscopisch onderzoek is echter niet sensitief genoeg om een zekere diagnose op te kunnen stellen. Kweekmethoden worden nog wel toegepast voor resistentiebepaling, maar zijn, voor zover bekend, nergens in Nederland mogelijk. Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats door middel van NAAT.

Er zijn diverse “in house” ontwikkelde moleculaire testen voor het aantonen van *H. ducreyi* voorhanden, onder meer bij het streeklaboratorium van de GGD Amsterdam.

Voor de behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, ceftriaxon en ciprofloxacine. Bij een vermoeden op chancroïd is verwijzing naar een soa ter zake deskundige dermatoloog gewenst. Zie voor meer informatie de Europese richtlijn Chancroïd (Lautenschlager, 2017).

Granuloma inguinale

Dit is de andere importsoa, veroorzaakt door *Klebsiella granulomatis,* die hier kort aan bod komt omdat zij verder niet in de richtlijn wordt besproken. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de recent verschenen richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van granuloma inguinale (O’Farrell, 2016).

De aandoening is endemisch in tropische landen zoals India, Papoea-Nieuw-Guinea, de Caraïben, centraal Australië en Zuid-Afrika. In al deze gebieden is echter sprake van een sterke afname in de incidentie. Granuloma inguinale (ook bekend als donovanosis en granuloma venereum) kan wereldwijd nu als een zeldzame aandoening worden gezien.

Granuloma inguinale wordt gekenmerkt door pijnlijke, langzaam progressieve, ulceratieve laesies op de genitalia of het perineum, veelal zonder regionale lymfadenopathie. De incubatieperiode is ongeveer 50 dagen. Ook subcutane granulomen kunnen optreden. Voor granuloma inguinale kan onderscheid gemaakt worden in een hypertrofische, sclerotische en necrotische vorm. De aandoening komt in 6% van de gevallen extragenitaal voor. Verspreiding van de infectie naar het bekken, de intra-abdominale organen, botten of de mond is mogelijk, maar zeldzaam. Voor diagnostiek wordt meestal gebruik gemaakt van ulcusuitstrijken of weefselbiopten waarin lichtmicroscopisch “Donovan bodies” zijn aan te tonen als donkergekleurde gramnegatieve inclusies van mononucleaire cellen. Kweekmethoden zijn niet routinematig beschikbaar. Er zijn “in house” NAAT-testen ontwikkeld (Mackay, 2006). Deze zijn echter, voor zover bekend, niet beschikbaar binnen Nederland. Voor behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, cotrimoxazol en doxycycline. Bij een vermoeden op granuloma inguinale is verwijzing naar een soa ter zake deskundige dermatoloog aan te bevelen.

Andere oorzaken

Peniele ulcera ten gevolge van amoebeninfecties na insertief anaal contact zijn beschreven (Abdolrasouli, 2012). Naast alle infectieuze en seksueel overdraagbare oorzaken voor genitale ulcera is er een scala aan niet-soa-gerelateerde huidziekten die gepaard gaan met ulcera in het ano-genitale gebied. Hiertoe behoren aftose, erosieve balanitis, furunculosen, herpes zoster, carcinoom, “fixed drug eruption”, morbus Behçet, chronisch inflammatoire darmziekten, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom, tuberculose en amoebe-ulceraties. Dit onderstreept het belang voor een dermatologische verwijzing voor aanvullende diagnostiek en expertise indien infectieuze oorzaken zijn uitgesloten bij de presentatie van genitale ulcera.

A7.3 Epidemiologie

Soa’s in het algemeen en ulceratieve soa’s in het bijzonder hebben, vanwege de hogere kans op hivtransmissie, een grote impact op de morbiditeit en mortaliteit wereldwijd (Royce, 1997; Serwadda, 2003). In een studie uitgevoerd in een Parijse soapolikliniek bleek 27% van de patiënten met een genitaal ulcus hivpositief (Hope-Rapp, 2010).

Het epidemiologisch verloop van soa’s die met ulcera gepaard gaan kent een grote dynamiek in Nederland. Zo is thans (2016) een syfilisepidemie onder MSM gaande, in tegenstelling tot het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw toen syfilis nauwelijks nog voorkwam (Fennema, 2000; Van den Broek, 2016). Chancroïd is de laatste decennia niet meer gerapporteerd nadat in de jaren zeventig van de 20e eeuw uitbraken in de Randstad zijn beschreven (Nayyar, 1979). Verder zijn er aanwijzingen dat in de westerse wereld het aantal anogenitale herpesinfecties veroorzaakt door HSV-1 de laatste decennia toeneemt (Ryder, 2009).

A7.4 Anamnese

Relevante vragen in geval van een genitaal ulcus die genitale herpes aannemelijker kunnen maken zijn of er eerdere episoden van ulcera hebben plaats gevonden en of er sprake is van prodromale verschijnselen (jeuk, tinteling, branderige sensaties op dezelfde locatie en voorafgaand aan het ontstaan van de ulcera). Verder dient (naast de medische voorgeschiedenis) de seksuele voorkeur, het risicogedrag en eerdere (klachten passend bij een) soa te worden uitgevraagd. Een reisanamnese van de afgelopen 3 maanden is noodzakelijk indien er een vermoeden bestaat voor een importsoa.

A7.5 Lichamelijk onderzoek

Ziekten die met genitale ulcera gepaard gaan, kennen een grote klinische variabiliteit die elkaar deels overlappen. Dit maakt diagnostiek, alleen op basis van de presentatie en zonder aanvullende laboratoriumconfirmatietesten, onbetrouwbaar. Nauwkeurige inspectie van het anogenitale gebied en de mond op defecten, erosies en/of rhagaden is noodzakelijk, naast inspectie van de overige huid. Vooral dient men bedacht te zijn op roseolen (syfilis stadium 2) en schietschijflaesies (erythema exsudativum multiforme).

In veel gevallen is er bij een ulcus aan de externe genitalia sprake van inguïnale lymfadenitis. Als het ulcus zich echter intravaginaal of in de anale regio bevindt, kan inguïnale lymfadenopathie afwezig zijn, omdat de drainerende klieren van deze regionen merendeels in het kleine bekken liggen en niet door middel van uitwendig lichamelijk onderzoek kunnen worden opgemerkt.

A7.6 Diagnostiek

Goede diagnostiek staat of valt met een schoon ulcus. Van belang is dat de wond vrij is van necrotisch materiaal en bloedresten omdat deze het donkerveldonderzoek waardeloos maken en bij NAAT-onderzoek inhibitie veroorzaken. Ulcera kan men schoonmaken met droge gazen of gazen gedrenkt in fysiologische zoutoplossing. Als de necrotische laag vast aan de ulcusbodem zit, kan men het ulcus enkele uren of overnacht voorweken met behulp van fysiologische zoutgazen die, afgedekt met huishoudfolie, met behulp van pleisters of Tubigrip® kunnen worden gefixeerd. Zoals hierboven al vermeld zijn in de Nederlandse situatie syfilis en herpes genitalis de meest voorkomende ulceratieve soa. Indien de patiënt echter seksueel contact buiten Europa heeft gehad, zijn ook de overige non-endemische soa's (chancroïd, granuloma inguinale) mogelijke oorzaken.

Donkerveldmicroscopie stelt de behandelaar in staat om via directe diagnostiek syfilis aan te tonen. Hiermee kan bij een positieve bevinding de patiënt al tijdens het eerste consult worden behandeld. Vanuit het oogpunt van de publieke gezondheid is donkerveldmicroscopie daarmee een welkom gereedschap omdat hiermee de verdere transmissie op de meest korte termijn is te voorkomen. Het giemsapreparaat (tzancktest) voor de sneldiagnostiek van genitale herpes is obsoleet vanwege de lage sensitiviteit (Patel, 2011). NAAT-testen op een ulcusuitstrijk zijn inmiddels de standaard voor herpesdiagnostiek. Directe HSV-detectie met behulp van fluorescentie gelabelde antistoffen (immunofluorescentie) of een enzym immuno assay (EIA) is niet specifiek voor het HSV-type. Bovendien is, vanwege de matige sensitiviteit, confirmatie met behulp van NAAT noodzakelijk. In de laatste jaren is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van NAAT voor een aantal infectieuze verwekkers die genitale ulcera kunnen veroorzaken zoals herpessimplexvirus-1 en -2, *T. pallidum*, *H. ducreyi* en Ct biovar LGV (Heymans, 2010; Koek, 2006; Morré, 2008).

Bij elk genitaal ulcus dient syfilis te worden uitgesloten met behulp van serologische diagnostiek*, ook indien NAAT op *T. pallidum* plaatsvindt. Standaard vindt eerst screenend onderzoek op treponemale antistoffen (TPPA, FTA of EIA) plaats. Bij een positieve bevinding wordt de uitslag geconfirmeerd met een non-treponemale antistoftest (RPR of VDRL). Indien de eerste serologische bepaling negatief is, wordt de test na 3, 6 en 12 weken herhaald, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus, vanwege een mogelijke late seroconversie.

* De werkgroep kon over de aanbeveling met betrekking tot syfilisdiagnostiek bij ulcera geen volledige consensus bereiken. Dit heeft te maken met het verschil in risico op syfilis binnen de populaties van huisartsenpraktijken ten opzichte van die bij soapoliklinieken. Een huisarts kan op basis van de seksuele anamnese overwegen af te zien van syfilisdiagnostiek. De klinische presentatie van ulcera

kan niet de reden zijn er vanaf te zien, omdat deze atypisch (bijvoorbeeld herpetiform) kan zijn en dubbelinfecties (dus HSV en syfilis) niet uit te sluiten zijn.

Elk genitaal ulcus met de verdenking van een soa rechtvaardigt een hivtest waarbij een vierde generatie ELISA-test geadviseerd wordt. Vanwege de mogelijke “window phase” en een verlate seroconversie geldt ook hier het advies bij een eerste negatieve uitslag de hivtest te herhalen na 12 weken, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus, of eerder indien klachten bij acute hivinfectie optreden (zie hoofdstuk C2).

A7.7 Aanvullend klinisch beleid bij genitale ulcera en inguïnale lymfadenitis

Bij de aanwezigheid van fluctuerende lymfeklierzwellingen kan de inhoud in een injectiespuit worden geaspireerd via een dikke holle naald. De zodoende verkregen pus moet wat betreft soadiagnostiek worden onderzocht op Ct (NAAT) en Ng (NAAT, kweek). De sensitiviteit is echter vaak teleurstellend (ook bij NAAT) vanwege het in grote mate aanwezige necrotisch materiaal en de proteolytische enzymen die de polymerase enzymen gebruikt voor NAAT, kunnen remmen (De Vries, 2012). Een verwijzing naar een soa ter zake deskundig dermatoloog is aan te bevelen indien er een verdenking bestaat op importsoa, LGV of een mogelijke dermatologische (niet infectieuze) oorzaak.

A7.8 Behandeling

Zie voor de behandeling van syfilis, lymphogranuloma venereum en herpetische ulcera de hoofdstukken B3, B1 en B4. Voor de behandeling van donovanosis wordt verwezen naar de publicatie van O’Farrell uit 2016 en voor de behandeling van chancroïd naar die van Lautenschlager uit 2017.

A7.9 Valkuilen

De meeste antibiotica beïnvloeden de diagnostiek van soa negatief. Zo kan door de voortijdige behandeling van een vroeg incuberende syfilisinfectie de serologie negatief blijven (syphilis décapitée). Daarom is bij elk genitaal ulcus gerichte diagnostiek geïndiceerd alvorens antibiotische therapie te starten.

Literatuur

- Abdolrasouli A, de Vries HJ, Hemmati Y, Roushan A, Hart J, Waugh MA. Sexually transmitted penile amoebiasis in Iran: a case series. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 585-588.
- Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, Pijl A, Buimer M, Peerbooms PG, Van Dyck E, Meijer A, Ossewaarde JM, van Doornum GJ. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 601-605.
- De Vries HJ, Nagi Reddy BS, Khandpur S. Lymphogranuloma Venereum. In: Gupta S, Kumar B. *Sexually transmitted infections*. 2nd Edition. Elsevier India, 2012: 506-521.
- Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Substantiële toename van gonorroe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144: 602-603.
- Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of Treponema pallidum real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 497-502.
- Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, Bonhomme P, Louison JB, de Marsac TT, Chaine B, Vallee P, Casin I, Scieux C, Lassau F, Janier M. Etiology of genital ulcer disease: a prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 153-158.
- Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, van Dam AP, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for Treponema pallidum. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1233-1236.
- Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 324-329.
- Mackay IM, Harnett G, Jeoffreys N, Bastian I, Sriprakash KS, Siebert D, Sloots TP. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, and

Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1431-1438. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2006; 43: 270.

- Morré SA, Ouburg S, van Agtmael MA, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 252-253.
- Nayyar KC, Stolz E, Michel MF. Rising incidence of chancroid in Rotterdam: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 439-441.
- O'Farrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS* 2016; 27: 605-607.
- Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, Green J, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 1-10.
- Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, Gangakhedkar RR, Shepherd ME, Bollinger R, Mehendale S, Gaydos C, Divekar A, Rompalo A, Quinn TC. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 55-62.
- Royce RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 336: 1072-1978. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 337: 799.
- Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 416-419.
- Serwadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chen MZ, Quinn TC, Lutalo T, Kiwanuka N, Kigozi G, Nalugoda F, Meehan MP, Ashley Morrow R, Wawer MJ. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2003; 188: 1492-1497.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.

DEEL B: Specifieke soa's

B1. Chlamydia-infecties (inclusief lymphogranuloma venereum)

B1.1 Algemeen

Chlamydia trachomatis is een obligaat intracellulaire bacterie die elk jaar wereldwijd meer dan 100 miljoen mensen besmet tijdens seksuele overdracht. Overdracht van Ct vindt meestal plaats door direct slijmvliescontact tussen 2 individuen tijdens de geslachtsgemeenschap (vaginaal, anaal), tijdens orale seks, of bij de geboorte via een geïnfecteerde baarmoederhals. De meerderheid van de mensen met Ct-infecties zijn zich niet bewust van de besmetting, want urogenitale infecties verlopen vaak asymptomatisch. Jonge leeftijd (meestal onder de 25 jaar), eerdere Ct-infectie, gebrek aan consistent condoomgebruik en nieuwe of meerdere partners per jaar zijn de belangrijkste risicofactoren voor het verkrijgen van een chlamydia-infectie (Mitchell, 2012).

Urogenitale Ct-infecties kunnen leiden tot ernstige complicaties bij vrouwen, zoals pelvic inflammatory disease (PID). Deze complicaties kunnen leiden tot onvruchtbaarheid, ectopische zwangerschap en chronische bekkenpijn, en kunnen gevolgen hebben voor de zwangerschap en de pasgeborene. Urogenitale Ct-infecties resulteren niet in een langdurige immuniteit. Anogenitale infectie wordt ook veroorzaakt door Ct-serotypen D-K, maar tevens door serotypen L1, L2/L2a, L2b, L2c en L3 die het klinisch beeld lymphogranuloma venereum (LGV) veroorzaken.

B1.2 Ziekte

B1.2.1 Verwekker

Ct is een gramnegatieve bacterie met een grootte van 0,2 micrometer die obligaat intracellulair leeft en zich vermenigvuldigt. Ct-organismen zijn niet waarneembaar met een lichtmicroscoop maar wel de door de infectie optredende intracellulaire insluitsels (inclusielichaampjes).

Ct-typen worden op grond van de klinische verschijnselen die zij veroorzaken onderscheiden in zogenoemde biovars, te weten trachoom, anogenitale Ct-infectie en lymphogranuloma venereum (LGV). Binnen deze biovars zijn serologisch nog verschillende typen te onderscheiden (serovars of serotypen). Ct-serotypen A, B/Ba en C veroorzaken vaak trachoom, een oogontsteking die tot blindheid leidt en met name endemisch tropisch voorkomt. Ct-serotype D tot en met K veroorzaken anogenitale Ct-infecties. Ct-serotypen L1, L2 en L3 veroorzaken LGV, wat een veelal heftiger beloop heeft dan een anogenitale Ct-infectie met serotypen D-K (Mabey, 2002).

Serotypen D-K en L kunnen ook infecties van het rectum geven, maar tot nu toe geven alleen de L-serotypen aanleiding tot een ernstige proctocolitis. Dit verschil in klachtenpresentatie wordt veroorzaakt doordat serotypen D-K alleen slijmvliesepitheel infecteren, terwijl L-typen de dieper gelegen lagen (submucosa) infecteren met als gevolg versleping van infectie en heftiger immunologische reacties met forse zwelling van de lymfeklieren (Nieuwenhuis, 2004).

In het algemeen zijn serotypen D tot en met L3 seksueel overdraagbaar (horizontaal). Serotypen D tot en met K kunnen van moeder op kind tijdens een vaginale bevalling of sectio caesarea worden overgedragen (verticaal) met als mogelijk gevolg neonatale oog- of luchtweginfecties.

B1.2.2 Pathogenese

Ct heeft een voorkeur voor cilindrisch epitheel en overgangsepitheel van niet-verhoornend plaveiselepitheel naar cilindrisch epitheel van de cervix, urethra en rectum. Soms vindt verspreiding plaats naar endometrium, salpinx, epididymis of colon. De bacterie vermenigvuldigt zich in de gastheercel, waarna deze via cytolyse en exocytose nieuwgevormde bacteriën uitstoot die weer andere cellen kunnen infecteren (Sharma, 2009; Zhong, 2009).

B1.2.3 Incubatieperiode

Vanwege het veelal asymptomatische beloop van anogenitale Ct-infecties (vooral bij vrouwen) is het moeilijk een incubatieperiode vast te stellen. Bij klachten is de incubatieperiode 1 tot 3 weken. De incubatieperiode voor LGV wordt op 5 weken geschat.

B1.2.4 Ziekteverschijnselen

Urogenitale chlamydia-infecties bij de vrouw

Tot 90% van de urogenitale Ct-infecties verloopt zonder klachten (Peipert, 2003). Slechts een klein deel van de vrouwen bij wie Ct uit de cervix en/of urethra is geïsoleerd, heeft klachten zoals pijnlijke of branderige mictie, veranderde afscheiding (waterige fluor), bloedverlies tussen de menstruaties in, pijn of bloedverlies bij seksueel contact en pijn in de onderbuik (verdenking PID) (Holmes, 2008).

Ct-infecties bij de vrouw kunnen opstijgen en complicaties veroorzaken zoals endometritis, salpingitis, perihepatitis (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis) en een tubo-ovarieel abces. Een combinatie van deze klachten is bekend onder de verzamelnaam pelvic inflammatory disease (PID) en wordt vaak gekenmerkt door een geprikkelde buik, koorts en algehele malaise (zie hoofdstuk A4). Gevolgen van (recidiverende) PID kunnen zijn: chronische onderbuikspijn, verminderde vruchtbaarheid, onvruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschap (Price, 2011; Trent, 2011; Haggerty, 2010).

In een studie uit 2016 werd een percentage van 17,1% (95% CI 5,6-28,9) geschat voor het aantal Ct-infecties dat zich ontwikkelt tot PID. Bij vrouwen van 16-44 jaar leidden 1000 Ct-infecties tot ongeveer 171 episoden van PID en 73 episoden van salpingitis, 2 ectopische zwangerschappen en 5,1 vrouwen met tubal factor infertility (TFI) op de leeftijd van 44 jaar (Price, 2016). Extra-uteriene graviditeit (EUG) dient altijd te worden uitgesloten bij verdenking op PID, omdat hierbij soortgelijke klachten optreden en directe levensbedreiging bestaat die (vaak) chirurgisch moet worden behandeld.

Uiteindelijk kan opstijgende Ct-infectie verder uitbreiden naar het buikvlies (peritonitis) en andere organen. Onbehandelde urogenitale Ct-infectie tijdens de zwangerschap kan een verhoogd risico geven op voortijdige weeën, vroegtijdig gebroken vliezen, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht (Baud, 2008; Rours, 2011; Andrews, 2000). Tevens bestaat bij vrouwen na de bevalling een verhoogd risico op endometritis.

Urogenitale chlamydia-infecties bij de man

Mannen met een urogenitale Ct-infectie hebben vaker klachten dan vrouwen, maar ook bij mannen verloopt ongeveer 50% van de Ct-infecties asymptomatisch (Holmes, 2008; Kent, 2005). De prevalentie van asymptomatische Ct-patiënten varieert van 3-5% bij mannen in huisartsenpraktijken tot 20% in soaklinieken. Klachten bij mannen zijn een branderige mictie, vooral ’s ochtends waterige tot pusachtige afscheiding en soms pijn in de balzak (epididymitis). Opstijgende Ct-infectie bij mannen kan bij 1-4% leiden tot chronische prostatitis en/of epididymitis (Stamm, 1999).

Het risico op infertiliteit bij mannen is controversieel, hoewel tijdelijk verminderde spermakwaliteit is gevonden (Mazzoli, 2010).

Rectale chlamydia-infecties

Rectale Ct-infecties komen vaak voor, de betekenis hiervan is onduidelijk. Veelal verlopen de anale infecties asymptomatisch, hoewel anale infecties ook anorectaal ongemak veroorzaken en kunnen leiden tot proctocolitis. In (urogenitale) screeningsprotocollen voor vrouwen wordt standaard niet rectaal getest, omdat de klinische relevantie van een rectale Ct-PCR onduidelijk is. Momenteel vindt in Nederland een grootschalige studie hierover plaats (Dukers, 2017). Wanneer een rectale Ct-PCR naast een urogenitale infectie voorkomt en behandeld wordt met eenmalig azitromycine, is er een gevaar van onderbehandeling en kunnen deze infecties bijdragen aan transmissie van Ct (Chan, 2016; Van Liere, 2015).

Bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) variëren de prevalentiecijfers van rectale Ct-infecties tussen de 2,1 en 23,0% (gemiddeld 8,9%) (Chan, 2016). In een Nederlandse studie werd een prevalentie van 9,8% gevonden. In deze groep komen rectale infecties vaak solitair voor. Van de Ct-positieve MSM werd in 85,9% alleen een rectale Ct-infectie gezien. Onder MSM werd vaker alleen

een rectale Ct-infectie gevonden bij sekswerkers (OR 0,4; CI 0,2-1,0), mannen die alleen seks hebben met mannen (OR 3,4; CI 1,7-6,8) en bij het ontbreken van urogenitale symptomen (OR 0,2; CI 0,2-0,4) (van Liere, 2015). Bij MSM hoort anale diagnostiek tot het standaardonderzoek. Testen en behandelen vindt plaats ter preventie van transmissie. Ook de kans op hivoverdracht wordt vergroot indien gelijktijdig een andere soa aanwezig is. Ook dat is een reden voor behandeling van anale infecties bij MSM.

Bij vrouwen is een prevalentie van 2,0-77,3% (gemiddeld 8,7%) gemeld voor rectale Ct-infecties (Chan, 2016). In Nederland werd een prevalentie van 9,5% gevonden (Van Liere, 2015). Anale positieve Ct-PCR's bij vrouwen werden vaak simultaan naast een urogenitale infectie gezien en er was geen relatie met het al dan niet hebben van anale seks. In 22,1% van de Ct-positieve vrouwen werd alleen een rectale Ct-PCR gevonden. Bij vrouwen zijn oudere leeftijd (OR 2,3; CI 1,3-4,0) en een niet-westerse nationaliteit (OR 1,8; CI 1,0-3,5) geassocieerd met het hebben van een solitaire rectale Ct-infectie (Van Liere, 2015). De werkgroep adviseert bij vrouwen het gangbare beleid te volgen en, totdat de resultaten en implicaties van de FemCure studie bekend zijn, vooralsnog niet routinematig rectaal te screenen, maar alleen op basis van risicofactoren/ gedrag/klachten.

Faryngeale chlamydia-infecties

Faryngeale Ct-infecties zijn meestal asymptomatisch, maar milde keelpijn kan voorkomen. Het aantal faryngeale Ct-infecties bij MSM varieert van 0,5% tot 2,3% (Barbee, 2014; Park, 2012) en bij vrouwen van 1-3% (Dukers, 2015).

Gezien het gebrek aan bewijs wordt het verrichten van diagnostiek (ook bij hoogrisicogroepen) van faryngeale Ct-infecties door de werkgroep niet zinvol geacht.

LGV-chlamydia-infecties

In een multicenterstudie in Engeland werd de prevalentie van LGV onder MSM onderzocht. Van de 713 MSM met een positieve Ct-infectie hadden 66 (9%) LGV-biovars; 15 van de 55 (27%) waren asymptomatisch (Saxon, 2016).

Er zijn 3 LGV-stadia te onderscheiden:

- het inoculatiestadium;
- het locoregionale stadium;
- het late stadium.

In het inoculatiestadium ontstaat ter hoogte van de porte d'entrée een wondje dat weinig opvalt en slechts enkele dagen aanwezig is, waardoor het vaak gemist wordt. In het locoregionale stadium ontstaat een soms heftig verlopende ontsteking van het slijmvlies en lymfadenopathie. Ontstoken lymfeklieren kunnen ruptureren met als gevolg chronische fistels. In het late stadium fibroseert geïnfecteerd weefsel ten gevolge van langdurig onbehandelde LGV- en/of Ct-infectie met als gevolg irreversibele complicaties zoals stricturen betreffende presentaties zoals urethritis en darmpassagestoornis. Daarnaast kan ten gevolge van lymfevatdestructie irreversibel lymfoedeem van externe genitaliën (elefantiasis) ontstaan.

Er worden 3 LGV-syndromen onderscheiden:

- anorectale LGV;
- inguïnale LGV;
- faryngeale LGV.

Anorectale LGV is een infectie van het proctum die anale afscheiding, pijn, jeuk, krampen, rectaal bloedverlies en obstipatie veroorzaakt; veelal zonder lymfadenopathie in de liezen. Hoger gelegen infecties (proctocolitis) veroorzaken diarree en systemische klachten zoals koorts, gewichtsverlies en permanente complicaties zoals anale stricturen en fistels.

Inguïnale LGV is een infectie van de uitwendige genitaliën met pijnlijk abcederende lymfeklierzwellingen (bubo's) met of zonder afwijkingen van de porte d'entrée of urethritis.

Onbehandelde inguïnale LGV kan leiden tot chronische ontsteking met fistelvorming en lokale obstructie van lymfevaten (elefantiasis).

Faryngeale LGV, met slijmvliesafwijkingen en cervicale lymfadenopathie, is zeldzaam. Vanwege de overeenkomsten tussen LGV en ontstekingsziekten van de darmen (IBD), hoort LGV in de differentiaaldiagnose bij proctitis of IBD, vooral onder hivpositieve mannen (Hoie, 2011; Lanjouw, 2009).

Chlamydia-infecties bij de neonaat

Tijdens de geboorte kan onbehandelde Ct-infectie overgedragen worden van moeder naar kind, hetgeen vaker voorkomt bij een vaginale bevalling (67%) dan na een keizersnede (8%) (Darville, 2012; Yu, 2009). Het risico voor overdracht naar pasgeborenen is 50-75%. Pasgeborenen die aan Ct zijn blootgesteld hebben een risico van 20-50% op neonatale conjunctivitis. Meestal ontstaan tussen het eind van de eerste levensweek en de derde maand tranende ogen, afscheiding, roodheid en/of zwelling van een of beide ogen (Rours, 2008). De meeste infecties verdwijnen spontaan en genezen zonder ernstige complicaties, maar een onbehandelde ooginfectie kan jaren subklinisch persisteren. De conjunctiva kan een porte d'entrée zijn voor bovenste- en ondersteluchtweginfectie via een 'spillover'-effect naar de nasofarynx.

Minstens 50% van de pasgeborenen met Ct-conjunctivitis heeft gelijktijdig een nasofaryngeale infectie. Nasofaryngeale infectie en pneumonie (8-22%) kunnen echter ook als gevolg van directe kolonisatie tijdens de geboorte ontstaan; al dan niet met conjunctivitis. Meestal blijft nasofaryngeale infectie asymptomatisch, maar deze kan ook sporadisch symptomatisch voorkomen tussen de eerste levensweek en de derde maand of als onderdeel van de prodromale fase bij een pneumonie. Hoewel de meeste nasofaryngeale Ct-infecties spontaan verdwijnen, kan asymptomatische infectie meer dan 3 jaar persisteren (Bell, 1992; Alexander, 1983).

Ct-pneumonie begint meestal tussen 3-12 weken na de geboorte bij een niet ernstig zieke pasgeborene zonder koorts met iets versnelde ademhaling en een karakteristieke droge hoest die in aanvallen komt. Klachten kunnen wisselend toe- en afnemen tijdens het ziektebeloop en zonder behandeling kan het weken tot maanden duren voordat een infectie spontaan verdwijnt. Bij toename van klachten kan ziekenhuisopname nodig zijn. Gelijktijdige otitis media is beschreven bij Ct-pneumonie. Bij prematuren is een Ct-pneumonie binnen 48 uur na geboorte beschreven (Sollecito, 1992; Colarizi, 1996).

Perinatale overdracht kan tot vaginale en rectale kolonisatie leiden als direct gevolg van perinatale transmissie of secundair aan infectie in de luchtwegen. Onbehandelde perinatale infecties kunnen enkele jaren persisteren, waardoor urogenitale Ct-infectie soms pas op kinderleeftijd wordt vastgesteld (Persson, 1983; De Barbeyrac, 2010; Hammerschlag, 1998b). Persisterende urogenitale kolonisatie kan evaluatie van seksueel misbruik moeilijk maken en vergt gedegen onderzoek en documentatie (Black, 2009; Bechtel, 2010, Hammerschlag, 1998a; Hammerschlag, 2005). (Zie verder hoofdstuk C3.)

Overige ziekteverschijnselen

Ct-infectie met urogenitale serotypen (D-K) kan ook bij volwassenen conjunctivitis veroorzaken en heeft een incubatieperiode van 4-12 dagen. Bij seksueel actieve volwassen gebeurt dit meestal via auto-inoculatie of via genito-oculair contact. In 10% van de gevallen is er sprake van oog-oogverspreiding door middel van een vinger (Van der Haar, 2010). Ct-conjunctivitis kan unilaterale of bilaterale roodheid van het oog met een zandkorrelgevoel veroorzaken en na enkele dagen ook mucopurulente afscheiding. Onbehandelde conjunctivitis kan chronisch worden en enkele maanden persisteren. Tekenen van Ct-conjunctivitis bij volwassenen zijn grote follikels in de onderste fornix en pre-auriculaire lymfadenopathie. De follikels zijn met het blote oog waarneembaar, maar beter te zien met behulp van een spleetlamp. Bij 30-80% ontstaan 2 tot 3 weken na start van de conjunctivitis perifere corneale infiltraten. Door het aspecifieke beeld kan het lang duren voordat de juiste diagnose is gesteld en hebben mensen vaak al meerdere behandelingen achter de rug (Lynn, 2008).

Infectie met Ct kan in zeldzame gevallen leiden tot een reactief auto-immuungeïnduceerd syndroom bekend onder het acroniem SARA (sexually aquired reactive arthritis). De prevalentie van reactieve artritis wordt geschat op 30-40/100.000 infecties, maar reactieve artritis kan ook veroorzaakt worden door pathogene darmbacteriën. Specifieke prevalentie cijfers voor SARA zijn niet bekend.

De pathogenese van SARA is niet geheel opgehelderd, maar lijkt een immuunrespons op urogenitale micro-organismen te zijn. Dit veroorzaakt de aanmaak van kruisreagerende autoantistoffen die lichaamseigen structuren herkennen, waardoor steriele ontstekingen ontstaan zoals artritis, conjunctivitis/uveïtis en tenovitis, maar ook huidbeelden zoals keratoderma blennorrhagica en balanitis circinata, afteuze ulcera in de mond en nagelafwijkingen (Quint, 2010). Ook zijn bacteriële fragmenten in het synoviale vocht gevonden (Carter, 2010). Het is niet duidelijk of deze een trigger zijn voor een auto-immuunrespons of de directe oorzaak van een ontstekingsproces.

Ook kan een chlamydia-infectie de oorzaak zijn van een perihepatitis (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis).

B1.2.5 Immuniteit

Na de incubatie kan een patiënt een verscheidenheid aan infecties c.q. klachten hebben, die het gevolg zijn van inflammatie en celdestructie. Het verkrijgen van beschermende immuniteit door Ct-infectie blijft onduidelijk. Eerdere Ct-infecties resulteren niet in bescherming tegen re-infectie, maar verhogen het risico op complicaties (Hillis, 1997), mogelijk door een heftigere immuunrespons (Haggerty, 2010). LGV-biovars veroorzaken (in tegenstelling tot Ct-infecties met biovars D-K) een invasieve infectie met uitgebreide immunologische respons en veelal hoge antistofproductie.

B1.3 Besmetting

B1.3.1 Reservoir

De mens vormt het belangrijkste reservoir voor Ct; 70-95% van de Ct-infecties bij vrouwen verloopt asymptomatisch en >50% (25-100) bij mannen. Ongeveer 25% van de LGV-infecties verloopt asymptomatisch (Lanjouw, 2015). Deze infecties kunnen zo onopgemerkt een reservoir vormen.

B1.3.2 Besmettingsweg

Besmetting vindt voornamelijk plaats via seksueel contact waarbij slijmvliezen met elkaar in aanraking komen. Dit is vooral tijdens onbeschermd seksueel contact, te weten penis-vagina (genitogenitaal contact) en penis-anus (genitoanaal contact). Transmissie is tevens mogelijk door orogenitaal contact, maar dit is zelden het geval (Peters, 2011). Door auto-inoculatie kan besmetting van de ogen plaatsvinden. Ook kan via de vingers slijm van vagina of anus, sperma of menstruatiebloed worden overgebracht naar (de slijmvliezen van) een ander. Besmetting van moeder naar kind vindt voornamelijk plaats tijdens passage door een geïnfecteerd geboortekanaal, maar kan ook intra-uterien gebeuren.

B1.3.3 Besmettelijke periode

Vanwege het hoge percentage asymptomatische infecties is weinig bekend over de gemiddelde infectieduur. Er bestaat onvoldoende inzicht in het natuurlijke beloop van de infectie. In meerdere studies is aangetoond dat ongeveer 50% van de vrouwen met een asymptomatische Ct-infectie deze zonder antibioticabehandeling spontaan klaarde binnen een jaar, 80% binnen 2 jaar en 90% binnen 3 jaar (Morré, 2002; Molano, 2005). Soms worden infecties al in korte tijd geklaard (Geisler, 2010). In een Engelse studie werd een asymptomatische Ct-infectieduur van gemiddeld 1,31 jaar gevonden (95% CI 1,06-1,56) (Price, 2016). Het is mogelijk dat patiënten door hun partners opnieuw geïnfecteerd worden (‘pingpongeffect’). Na het starten van de behandeling wordt geadviseerd nog 1 week geen of alleen beschermde seks te hebben (condoom) om overdracht naar de partner(s) te voorkomen.

De besmettelijke periode en het natuurlijke beloop van LGV-infecties is nog onduidelijk. Na start van de behandeling van LGV blijft Ct nog 16 dagen aantoonbaar (De Vries, 2009). Derhalve wordt gesteld dat iemand besmettelijk blijft tot enkele weken na start van behandeling. Het is bekend dat zonder

antibiotische behandeling 20 jaar na de initiële infectie nog levensvatbare chlamydiabacteriën uit late LGV laesies kunnen worden gekweekt (Schachter, 1978).

B1.3.4 Besmettelijkheid

Op basis van meerdere studies is het aannemelijk dat bij vaginale coïtus de transmissie van Ct van man naar vrouw gemakkelijker verloopt dan van vrouw naar man. De mediane transmissie waarschijnlijkheidskans wordt geschat op ongeveer 10% per vaginale coïtus (Althaus, 2012). Voor LGV Ct-infecties zijn geen aparte cijfers bekend.

Uit partnerstudies waarbij gebruik is gemaakt van NAAT-testen blijkt bij 50-68% van de partners een Ct-infectie te worden geconstateerd (Van Valkengoed, 2002; Quinn, 1996).

Omdat infectieuze personen met Ct vaak asymptomatisch en dus onontdekt zijn, bestaan er over de precieze besmettelijkheid van *C. trachomatis* per seksueel contact geen betrouwbare gegevens. In een oudere studie waarbij diagnostiek met kweek plaatsvond, is gekeken naar de transmissiekans tussen mannen en vrouwen als een van de partners een dubbele infectie heeft met zowel gonorroe als Ct (Lycke, 1980). In deze studie was voor gonorroe de transmissiekans van vrouw naar man 77% en van man naar vrouw 80%. Voor Ct was de transmissiekans van vrouw naar man 28% en van man naar vrouw 45%. De conclusie luidde dat gonorroe besmettelijker is dan Ct-infectie, maar dit kan vertekening zijn omdat gonorroe gemakkelijker te kweken is. Daarnaast moet men in ogenschouw nemen dat deze studie werd verricht met de beperkte detectiemiddelen van toen.

Ct overleeft slechts kort buiten het lichaam. Overdracht via dode oppervlakten wordt niet aannemelijk geacht. Wel kan via excreten overdracht plaats vinden.

B1.4 Diagnostiek

B1.4.1 Microbiologische diagnostiek bij Ct-infecties

De meest gangbare diagnostische testen zijn nucleïnezuurtechnieken (NAAT). Voordelen van NAAT zijn de hoge sensitiviteit en specificiteit (Schachter, 2001), ook bij urine, cervix- en vagina-uitstrijkjes. Dit heeft als voordeel dat diagnostiek ook kan worden verricht op zelf afgenomen eerstestraals urine (mannen en eventueel vrouwen) en diepvaginale uitstrijkjes.

Bij vrouwen heeft de vaginale uitstrijk de voorkeur vanwege een hogere sensitiviteit dan het onderzoek op de eerstestraals urine (tweede keus). Bij klachten die kunnen wijzen op PID is het altijd van belang om lichamelijk onderzoek te verrichten (inclusief inwendig onderzoek), ook al wordt de uitstrijk door de patiënt zelf afgenomen (Schachter, 2005; Blake, 2008). Indien er anamnestisch (o.b.v. seksuele technieken of o.b.v. klachtenpresentatie) een risico is voor een Ct-infectie elders (rectum, conjunctiva), dient ook van deze locatie een uitstrijkje te worden gemaakt.

Twee weken na besmetting geven de diagnostische NAAT-testen een betrouwbaar resultaat. Indien een patiënt al behandeld is, is nacontrole binnen 3-6 weken niet zinvol omdat NAATtesten in deze periode positieve uitslagen kunnen geven ten gevolge het nog aanwezige niet-levende materiaal (CDC, 2015).

Bij verdenking op Ct-conjunctivitis kan een ooguitstrijk worden verricht. Bij volwassenen dient naast materiaal van de conjunctiva ook materiaal uit het genitale gebied te worden afgenomen voor diagnostiek.

Bij pasgeborenen kan materiaal afgenomen worden van de conjunctiva, nasofarynx, keel of oor en kan tracheobronchiaal aspiraat gebruikt worden. NAAT op basis van de PCR-techniek is equivalent aan kweek voor het vaststellen van Ct in de conjunctiva en nasofarynx bij neonatale infectie (Hammerschlag, 1997; Yip, 2008). Bij kinderen zijn vestibulaire, urethrale of rectale afname met uitstrijkjes slechts bij uitzondering geïndiceerd (zie hoofdstuk C3).

Aanbevolen wordt om alle MSM met Ct-proctitis te onderzoeken op LGV, onafhankelijk van de hivstatus. In geval van proctitis en ulcera zijn weefselbiopten aan te raden (het meest gevoelig). Als de omstandigheden biopteren niet toelaten, volstaan NAAT-wattenstokuitstrijkjes. Uit fluctuerende

lymfeklieren moet pus worden geaspireerd. Het steriele spuitje met pus kan (zonder naald) worden ingestuurd voor LGV-diagnostiek (Najafi, 1979). LGV-diagnostiek gebeurt in 2 stappen. Eerst wordt materiaal getest voor de species Ct. Als dit positief is, wordt LGV-specifieke NAAT gedaan. Bij patiënten die gewaarschuwd zijn voor LGV dient op de anatomische locatie waar Ct gevonden is doorgetypeerd te worden op LGV (zie hoofdstuk C4).

Voor serologische testen is beperkt plaats in de diagnostiek, omdat deze technieken ongevoeliger en onnauwkeuriger zijn dan NAAT en bovendien een serologische respons niet een actuele infectie kan onderscheiden van een reeds geklaarde of behandelde infectie. Bij invasief verlopende ernstige Ct-infecties zoals LGV en PID is er meestal wel sprake van hoge antistofproductie. Bij vrouwen met infertiliteit kan een chlamydia-IgG-antilichaamtest worden verricht, waarmee onnodige en invasieve testen vermeden worden indien de test negatief is (Broeze, 2011). Zonder LGV-specifieke NAAT, kan Ct-specifieke serologie de diagnose LGV waarschijnlijk maken (de Vries, 2010).

B1.4.2 Overige diagnostiek

Op dit moment is er nog geen plaats in de diagnostiek voor Ct-'point of care' (POC)-sneltesten. De huidige testen pretenderen een betrouwbaar resultaat te geven, maar hebben in de praktijk een lage sensitiviteit van 12-27% (Van Dommelen, 2010; Van der Helm, 2012). Nieuwe POC-testen zijn in ontwikkeling en lijken betrouwbaarder; studies die dit bevestigen ontbreken echter. Thuisafnamekits, waarbij de diagnostiek thuis wordt afgenomen en naar een laboratorium wordt gestuurd, kunnen eventueel worden toegepast als de patiënt daar de voorkeur aan geeft. Wel is het belangrijk deze patiënten te verwijzen naar de site van Soa Aids Nederland om een betrouwbare website met goede voorlichting en begeleiding te selecteren (https://www.soaaids.nl/nl/soas/de-soa-test/hoe-werkt-het/soa-zelftest).

Voor de dagelijkse praktijk is er geen indicatie meer voor de Ct-kweek. Het aantonen van Ct-bacteriën in directe preparaten met behulp van fluorescerende antistof is een snelle diagnostische techniek, maar heeft een beperkte sensitiviteit en vereist getrainde microscopisten.

Chlamydia-organismen zijn voor hun energieproductie afhankelijk van levende cellen en groeien niet op de gebruikelijke bacteriële kweekbodems. In de weefselkweek van een cervix- of urethra-uitstrijkje kunnen na 48 tot 72 uur chlamydiabacteriën worden aangetoond als insluitsels in cellen. De sensitiviteit wordt geschat op 40-80% en is afhankelijk van de ervaring van de laborant, het transport (gekoeld) en de inoculatie (binnen 24 uur) van materiaal. Bij het maken van een cervix- of urethra-uitstrijkje moet wat harder met een wattenstok worden geschraapt of ten minste 10 seconden gedraaid worden om niet afscheiding maar vooral voldoende epitheelcellen te verzamelen.

B1.5 Risicogroepen

B1.5.1 Verhoogde kans op infectie

Internationale studies tonen aan dat vooral jonge, seksueel actieve vrouwen risico lopen op een urogenitale Ct-infectie. Dit wordt ook bevestigd in Nederlandse studies (Van Bergen, 2005; Götz, 2005; Rours, 2011; van den Broek, 2010). Hierbij gaat het om vrouwen onder de 25, vooral onder de 20 jaar. Dit risico is vooral gerelateerd aan grotere seksuele activiteit en wisselende partners, maar daarnaast waarschijnlijk ook aan het vaker voorkomen van ectropion van de cervix op jonge leeftijd (ectropionslijmvlies is gevoeliger voor Ct-infectie). Ook onder jonge mannen komt Ct-infectie vaak voor. Het risico op Ct-infecties blijkt af te hangen van een combinatie van risicofactoren (zoals leeftijd, sekse, seksueel gedrag, opleidingsniveau, etniciteit) en seksueel netwerk. In grote steden en onder Surinaamse en Antilliaanse bevolkingsgroepen worden vaker Ct-infecties vastgesteld (Götz, 2005; Rours, 2011). Het aantal gevonden Ct-infecties lijkt toe te nemen, vooral onder jongeren. Omdat ook het aantal personen dat getest wordt op Ct is toegenomen en de testmethoden gevoeliger zijn geworden, is het onduidelijk of er sprake is van een werkelijke stijging van het aantal infecties in de populatie (Van der Bij, 2011; Van den Broek, 2016). Recent is ook onder swingers (partnerruil) een verhoogd risico voor Ct-infectie gevonden (Dukers, 2010).

LGV komt in Nederland bijna alleen voor onder MSM die onbeschermd receptieve anale seks hebben met meerdere partners, van wie het grootste deel ook hivpositief (+/-70%) is (Spaargaren, 2005; Van der Bij, 2006; Van den Broek, 2016). Anogenitale LGV is geassocieerd met seksueel

hoogrisicogedrag en mogelijk het gebruik van klysma's (darmspoelingen) (de Vries, 2008). Omdat LGV gepaard kan gaan met ulcera, bestaat ook een verhoogd risico op de transmissie van hiv, hepatitis B en hepatitis C.

B1.5.2 Verhoogde kans op ernstig beloop

Tegenwoordig wordt aannemelijk geacht dat complicaties van Ct-infecties worden veroorzaakt door een vertraagd-type-overgevoeligheidsreactie (delayed hypersensitivity) tegen heat-shockproteïnen (HSP) en herhaalde re-infecties (Haggerty, 2010).

Bij instrumentele ingrepen zoals plaatsing van een IUD kan een Ct-cervicitis opstijgen en ontstaat een verhoogd risico op complicaties (PID) doordat de cervixbarrière wordt doorbroken. Er is veel discussie over het beleid rondom deze intra-uteriene ingrepen. In de NHG-Standaard Anticonceptie wordt soa-onderzoek geadviseerd bij afwijkende fluor, op basis van de anamnese of op verzoek van de patiënte (NHG, 2011). De Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) adviseert voorafgaand aan intra-uteriene ingrepen aan alle vrouwen Ct-screening aan te bieden.

Er zijn cijfers dat vrouwen met klachten van bewezen Ct-infectie die een abortus provocatus hebben ondergaan, een kans van 27-72% op PID hebben (Boeke, 2005). In de studie waarin het hoge percentage is gevonden, werden de vrouwen gedurende 2 jaar gevolgd. Bij iedere abortus provocatus is antibiotische profylaxe dan ook noodzakelijk. Dit vermindert de kans op een postoperatieve ontsteking met ongeveer 50%. (Zie voor meer informatie de NVOG-richtlijn Zwangerschapsafbreking tot 24 weken.)

Bij mensen met een verlaagde afweer kan het beloop van Ct-infecties ook ernstiger zijn.

B1.6 Epidemiologie

B1.6.1 Verspreiding in de wereld

Wereldwijd is het jaarlijks voorkomen van Ct 131 miljoen met een incidentie van 38/1000 vrouwen en 33/1000 mannen (WHO, 2016). Urogenitale Ct-infecties zijn in de westerse geïndustrialiseerde landen de meest voorkomende bacteriële soa. In 2014 werden in 26 EU-landen 396.128 Ct-infecties gemeld en een incidentie van 187 per 100.000 personen; 83% van de infecties werd echter door slechts 4 landen gerapporteerd en vaak vond onvoldoende diagnostiek plaats. De cijfers moeten derhalve voorzichtig worden geïnterpreteerd wetende dat onderrapportage plaatsvindt. De incidentie van gerapporteerde Ct-infecties is hoog, maar over de afgelopen jaren stabiel gebleven (ECDC, 2015). Echte populatieprevalentiestudies zijn maar in enkele landen gedaan. De prevalentie van Ct-infecties onder 18-26-jarigen in Europa in 2013 was respectievelijk bij vrouwen en mannen 3,0-5,3% en 2,4-7,3% (Redmond, 2015; ECDC, 2015).

LGV werd van 1990-2009 gerapporteerd in België, Denemarken, Ierland, Engeland en Nederland. Tijdens deze periode werden 1398 gevallen gemeld, waarvan 98% onder MSM. Weinig landen rapporteren LGV omdat LGV bevestigd moet worden met een genotyperingstest, waarover niet ieder land beschikt (de werkelijke incidentie zal hoger liggen) (ECDC, 2011).

B1.6.2 Voorkomen in Nederland

In 2015 werden in Nederland 18.585 personen met Ct-infectie gediagnosticeerd in de soacentra, een stijging van 1,1% ten opzichte van het voorgaande jaar. De grootste toename was bij heteroseksuele mannen (13,9% in 2013 en 16,1% in 2014). Van de vrouwelijke bezoekers had 14,2% een Ct-infectie en van MSM 10,1%. Ct komt het meest voor bij vrouwen en heteroseksuele mannen onder de 20 jaar (21,0%) en bij mensen die hiervoor zijn gewaarschuwd door besmette partners (34.0%) (Van den Broek, 2016). Onderzoek onder Rotterdamse zwangeren toonde eveneens een verhoogd risico voor vrouwen onder de 20 jaar (13,5%), voor Antilliaanse, Kaapverdiaanse of Surinaamse vrouwen (respectievelijk 16,2%, 10,8% en 9,1%) en voor alleenstaande vrouwen (11,9%) (Rours, 2011). In de huisartsenpraktijken in Nederland werden in 2014 naar schatting 35.000 Ct-infecties vastgesteld (Van den Broek, 2016).

Prospectieve lokale data betreffende moeder-kindoverdracht zijn niet beschikbaar, maar gevolgen van perinatale transmissie zijn onderzocht bij zuigelingen met ziekenhuisbezoek of opname: Ct was bij 63% van zuigelingen onder de 3 maanden de oorzaak van neonatale conjunctivitis en werd bij 7% van zuigelingen onder de 6 maanden met luchtwegklachten positief getest (Rours, 2008; Rours, 2009).

LGV was tot 2004 in Nederland een importsoa uit LGV-endemische gebieden zoals Oost- en West-Afrika, India, Zuidoost-Azië, Zuid-Amerika en de Caraïben. Sinds de LGV-uitbraak onder MSM in Rotterdam in 2003 met genovariant L2b is LGV-transmissie in Nederland bekend (Nieuwenhuis, 2004). Vanaf 2004 volgden meldingen van LGV-uitbraken in Nederland, omringende Europese landen en de Verenigde Staten; hoofdzakelijk onder MSM (Bremer, 2006).

In de periode 1990-2009 werden 413 LGV-gevallen gemeld in Nederland (ECDC, 2011). In 2015 werden 179 LGV-patiënten gediagnosticeerd, waarvan 63,1% hivpositief was (Van den Broek, 2016). LGV is nu in Nederland ook een endemische soa.

B1.7 Preventie

B1.7.1 Immunisatie

Een vaccin tegen Ct infecties dan wel LGV is vooralsnog niet beschikbaar.

B1.7.2 Algemene preventieve maatregelen

Condooms kunnen beschermen tegen seksuele overdracht van soa's inclusief Ct-infecties. Volgens een studie uit 2009 kan seksuele overdracht van Ct hierdoor sterk worden verminderd (OR 0,22; 95% CI 0,08-0,61) bij vrouwen van 20-24 jaar, maar niet in alle gevallen worden voorkomen aangezien condooms niet altijd bijtijds of goed worden gebruikt (denk aan scheuren of afglijden) (Paul, 2009).

Secundaire preventie

De effectiviteit van Ct-screening wordt in de literatuur wisselend beschreven. In een review uit 2010 bleek het risico op late complicaties laag (tubaire infertiliteit van 4,6%) (Land, 2010). Drie RCT's (Scholes, 1996; Ostergaard, 2000; Oakeshott, 2010) toonden een daling van het risico op PID aan in de gescreende groep ten opzichte van de niet gescreende groep.

Proefimplementatie van een systematische selectieve screening in Nederland in 2008-2011 liet maar zeer beperkte invloed op de prevalentie van Ct-infecties in de interventiegebieden zien. Tevens had de screening een ongunstige kosteneffectiviteitsratio (Trienekens, 2012; De Wit, 2015) zodat een nationale uitrol van deze screening niet heeft plaatsgevonden (VWS, 2011). Deze Nederlandse studie uit 2012 is ook meegenomen in een recent gepubliceerde Cochrane review, samen met 5 andere trials waarin werd gekeken naar de veiligheid en effectiviteit van chlamydiascreening. De uiteindelijke conclusie van de Cochrane review is dat de gepoolde data over effectiviteit van screening van lage kwaliteit is (Low, 2016). Dezelfde Nederlandse studie is nogmaals meegenomen in de ECDC-review uit 2015 waarin gekeken werd naar de uitkomstmaat incidentie van PID. Hiervoor bestond een matige kwaliteit van bewijs, zoals beoordeeld met de GRADE-methodiek. Conclusie van deze review is dat er geen duidelijk bewijs bestaat dat de effectiviteit van screening aantoont (ECDC, 2015).

B1.7.3 Desinfectie

Conform de LCI-richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg.

B1.8 Maatregelen

B1.8.1 Meldingsplicht

Voor individuele Ct-infecties bestaat geen meldingsplicht. Sinds december 2008 geldt voor alle artsen een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen vaststellen van Ct-infecties, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V, paragraaf 2, Artikel 21.3).

B1.8.2 Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Voor meer informatie over partnerwaarschuwing wordt verwezen naar hoofdstuk C4.

Bij symptomatische Ct-infecties, en ook bij LGV, worden seksuele partners van de afgelopen 4-6 weken benaderd. Op praktische gronden vindt bij asymptomatische Ct-infectie partnerwaarschuwing plaats van alle seksuele partners uit de 6 maanden voorafgaand aan de klachten. Een partner kan asymptomatisch zijn, maar kan de behandelde indexpatent re-infecteren en heeft zelf risico op een opstijgende infectie met dientengevolge serieuze complicaties die voorkomen kunnen worden. Als duidelijk is dat de infectie al langer bestaat, wordt verder teruggegaan in de tijd. Het is bekend dat Ct-infecties soms meerdere jaren asymptomatisch kunnen persisteren. Het is belangrijk om dit aan zowel de indexpatiënt als de risicopartner uit te leggen om misverstanden binnen vaste relaties te voorkomen (CDC, 2015). Het Centrum Seksuele Gezondheid van de GGD kan ondersteunen bij partnerwaarschuwing. Contacten van LGV-patiënten dienen getest te worden op Ct-infectie en, indien van toepassing, te worden behandeld als een urogenitale Ct-infectie alvorens de NAAT-resultaten bekend zijn. Bij bewezen LGV worden zij aanvullend langer behandeld met doxycycline. In een vervolgafspraak kan worden nagegaan of de partner(s) gewaarschuwd zijn. Indien Ct-infectie bij een pasgeborene wordt vastgesteld, zullen de ouders verwezen moeten worden voor nader onderzoek en behandeling. Bij een Ct-infectie in het oog is een PCR genitaal en op indicatie op andere testlocaties aanbevolen.

B1.8.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Tot 1 week na het begin van de behandeling en in elk geval tot dat de huidige partner getest/behandeld is wordt seksueel contact afgeraden. Indien dit advies niet kan worden opgevolgd, wordt aangeraden in elk geval een condoom (of bij beffen een beflapje) te gebruiken.

Als een gewaarschuwde (huidige) partner op consult komt, wordt op indicatie de behandeling ingezet direct na afname van materiaal voor een volledige soascreening. (Voor partnerbehandeling, zie hoofdstuk C4.) Contacten van LGV-patiënten dienen getest te worden op Ct-infectie en, indien positief doorgetest te worden op LGV op de Ct positieve lichaamslocatie. Behandeling met doxycycline 2 dd 100 mg 3 weken, of tot de LGV-uitslag negatief is.

B1.8.4 Profylaxe

Er is geen indicatie voor profylactische behandeling.

B1.9 Behandeling

B1.9.1 Primaire behandeling

Urogenitale Ct-infecties

Het is van belang om de behandeling snel te starten om complicaties te voorkomen. Behandeling van geïnfecteerde patiënten voorkomt tevens seksuele transmissie naar anderen. Over het algemeen geeft azitromycine vergelijkbare cure rates met doxycycline, met weinig evidence voor resistentie. In een meta-analyse van 12 klinische trials van azitromycine versus doxycycline werd een genezingspercentage van 97% en 98% respectievelijk gezien, mits deze adequaat werden ingenomen (Lau, 2002). Ook een recente studie in een gesuperviseerde situatie met direct geobserveerde therapie (gevangenis) toonde hoge genezingspercentages voor azitromycine en doxycycline (Geisler, 2015). Alleen bij anale infecties is doxycycline effectiever (Lau, 2002; Kong, 2014; Geisler, 2015). Hoewel recent onderzoek laat zien dat simultane anale infecties bij vrouwen vaak voorkomen, ook als er geen anale seks is geweest, is het echter onduidelijk of doxycycline bij vrouwen nu aangewezen is bij een genitale Ct-infectie. Compliance is van groot belang en dient zwaar te wegen in therapiekeus: probleem bij doxycycline is vooral de therapietrouw aangezien meerdere tabletten geslikt moeten worden. Verder kleven er de nodige bijwerkingen aan doxycycline en is het middel gecontra-indiceerd bij zwangeren. De werkgroep adviseert om vooralsnog azitromycine de voorkeur te blijven geven bij de behandeling van urogenitale ongecompliceerde chlamydia-infecties.

Aanbevolen behandeling van cervicale en/of urethrale Ct-infecties:

- 1e keus: azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig; of:
- 2e keus: doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen.

Doxycycline is gecontra-indiceerd bij zwangeren; zie de aanbevolen behandeling van Ct-infecties bij zwangeren.

Alternatieve behandeling van cervicale en/of urethrale Ct-infecties (bijvoorbeeld bij allergie):

- amoxicilline 500 mg p.o., 3 dd gedurende 7 dagen; of:
- levofloxacine 500 mg p.o., 1 dd gedurende 7 dagen; of:
- ofloxacine 400 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen (CDC, 2015).

Bij gebruik van tweedekeuspreparaten is een 'test of cure' geïndiceerd om therapiefalen uit te sluiten. Het interval na behandeling voor het uitvoeren van een 'test of cure' is afhankelijk van de gebruikte diagnostiek, gebruikelijk na 3-6 weken (CDC, 2015). Na 3 weken is 85% van de testen negatief geworden, maar incidenteel worden tot 6 weken na start behandeling monsters nog positief getest. Raadpleeg de verantwoordelijke arts-microbioloog hiervoor. Indien de nacontrole van 6 weken bij een zwangere na de geplande datum van de bevalling valt, dan al eerder testen na 3 weken.

Rectale Ct-infecties

Aanbevolen behandeling van rectale Ct-infecties:

- doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen; dient bij bewezen LGV te worden gecontinueerd tot een totale duur van 3 weken (Hathorn, 2012).

Lymphogranuloma venereum

Aanbevolen behandeling van LGV:

- doxycycline 100 mg, 2 dd gedurende 21 dagen.

Alternatieve behandeling van LGV:

- erytromycine 500 mg, 4 dd gedurende 21 dagen.

Erytromycine is effectief, maar geeft meer gastro-intestinale bijwerkingen. Bij een contra-indicatie voor doxycycline en bij zwangerschap is erytromycine het middel van eerste keus.

LGV kan tot 16 dagen persisteren onder doxycyclinetherapie (De Vries, 2009) en wordt derhalve langer behandeld dan overige Ct. Persisterende LGV-klachten zijn veelal te wijten aan het effect van antibiotica op de darmflora. Bij verergering van klachten of optreden van stricturen, oedemen of fistels dient direct verwezen te worden naar een chirurg/uroloog.

Lymfeklierzwellingen moeten worden ontlast middels aspiratie (en niet incisie) onder antibiotische therapie om suppuratie en fisteling te voorkomen (Najafi, 1979).

Aanvullend klinisch beleid bij urogenitale en rectale Ct-infecties

Bij personen die behandeld zijn voor een Ct-infectie blijken meer re-infecties binnen een jaar na behandeling op te treden. Zo waren bij herhaalde Ct-diagnostiek van deelnemers aan een screeningsonderzoek 5 van 48 eerder positief geteste deelnemers positief voor Ct (10,4%; 95% CI, 1,8-19,1) tegenover slechts 4 van 139 eerder Ct-negatieve personen (2,9%; 95% CI, 0,1-5,7) (Veldhuijzen, 2005; Götz, 2013). Om re-infecties of persisterende infecties vroegtijdig op te sporen wordt herhaling van de chlamydiatest na een half jaar geadviseerd.

Om 'pingponginfecties' te voorkomen moeten uiteraard ook de huidige partners behandeld worden. Bij asymptomatische infecties van onbekende duur worden vroegere partners gewaarschuwd tot 6 maanden terug. Eventueel kunnen ook digitaal (via partnerwaarschuwing.nl) ex-partners gewaarschuwd worden (zie hoofdstuk C4).

Ct-infecties bij zwangeren

Behandeling van geïnfecteerde zwangeren voorkomt transmissie van Ct naar de pasgeborene tijdens de partus en verlaagt het risico op vroeggeboorte. Doxycycline is gecontra-indiceerd bij zwangeren vanwege teratogeniteit.

Aanbevolen behandeling van geïnfecteerde zwangeren:

- azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig; of:
- amoxicilline 500 mg, 3 dd voor 7 dagen.

Uit meta-analyse van de beschikbare literatuur blijkt dat het percentage behandelfalen van zwangeren bij azitromycine varieert van 0% tot 37%, terwijl bij amoxicilline het percentage varieert van 20% tot 50% (Pitsouni, 2007). Bij gebruik van azitromycine treden significant minder bijwerkingen op en is de compliantie beter (Brocklehurst, 1998). Vanwege de ongewenste complicaties bij moeder en kind die samenhangen met een niet goed behandelde urogenitale Ct-infectie is daarom nu gekozen voor azitromycine als eerstekeusbehandeling. Hiermee wordt het advies van de Amerikaanse CDC-behandelrichtlijn gevolgd die is gebaseerd op 3 studies waarin de veiligheid van azitromycine tijdens de zwangerschap aannemelijk wordt geacht (Jacobson, 2001; Kacmar, 2001; Rahangdale, 2006). In vergelijking met erytromycine is azitromycine effectiever, heeft minder bijwerkingen, een kortere behandelduur, en heeft in grote studies onder zwangeren geen aanwijsbare nadelige gevolgen voor de vrucht (Fischer, 2012; Pitsouni, 2007). Doxycycline tijdens de zwangerschap (en lactatie) wordt om verschillende redenen ontraden.

Ct-infecties bij neonaten

Profylactische behandeling van pasgeborenen met een moeder met onbehandelde Ct-infectie is niet geïndiceerd. Lokale behandeling bij conjunctivitis is onvoldoende gebleken en nasofaryngeale kolonisatie of subklinische luchtweginfecties worden hierdoor niet behandeld (Patamasucon, 1982; Hammerschlag, 1989). Systemische profylaxe zou tot overbehandeling, mogelijke bijwerkingen en resistentie kunnen leiden en is niet kosteneffectief (Rosenman, 2003). In Nederland en de meeste andere geïndustrialiseerde landen is gezondheidszorg direct beschikbaar. Derhalve is een afwachtende houding te adviseren, waarbij goede follow-up voor tekenen van infectie bij pasgeborenen belangrijk is. Bij verdenking van Ct-infectie is adequate diagnostiek en vooral systemische behandeling met antibiotica van belang. Behandeling van conjunctivitis en pneumonie gebeurt met orale macroliden; toevoeging van lokale behandeling is onnodig.

Behandeling met erytromycine duurt lang en is in 20% van de gevallen niet succesvol gebleken, waardoor een tweede kuur nodig kan zijn (Hammerschlag, 1982). Daarom is follow-up van behandelde pasgeborenen inclusief een “test of cure” aanbevolen. Erytromycine bij pasgeborenen geeft vaak gastro-intestinale bijwerkingen, heeft interacties met andere medicatie en is geassocieerd met pylorushypertrofie bij pasgeborenen (Mahon, 2001; Rosenman, 2003). Het CDC adviseert in de richtlijn van 2015 nog steeds systemisch erytromycine en, bij gebrek aan betere data betreffende azitromycinegebruik, als alternatief azitromycine. Het gebruik van azitromycine voor neonatale Ct-infectie is in slechts 1 studie geëvalueerd, waarvan het aantal geïncludeerde patiënten te laag was om definitieve aanbevelingen te kunnen doen (Hammerschlag, 1998a; CDC, 2015). De effectiviteit van de aanbevolen dosis 20 mg/kg/dag azitromycine 1 dd gedurende 3 dagen was gelijk aan 2 weken erytromycinegebruik. Azitromycine is geaccepteerd voor de behandeling van pertussis bij pasgeborenen en was als zodanig niet geassocieerd met pylorushypertrofie (Friedman, 2004). Recent retrospectief onderzoek laat echter ook een associatie van azitromycine met pylorushypertrofie zien. Deze associatie is minder dan voor erytromycine en minder bij gebruik na de leeftijd van 14 dagen (Eberly, 2015). In Nederland wordt in sommige klinieken claritromycine gebruikt bij neonatale Ct-infectie, hoewel geen studies hieromtrent bekend zijn. Ervaring met andere macroliden bij pasgeborenen met Ct-infectie is zeer beperkt en het risico op pylorushypertrofie na behandeling met andere macroliden is ook niet bekend. Op basis van bovenstaande en de recente aanbeveling in de WHO-richtlijn 2016 heeft de werkgroep gekozen voor azitromycine als eerstekeusbehandeling.

Aanbevolen behandeling van pasgeborenen met Ct-infecties:

- azitromycine 20 mg/kg/dag 1 dd gedurende 3 dagen.

Alternatieve behandeling van pasgeborenen met Ct-infecties:

- erytromycine 50 mg/kg/dag p.o., verdeeld in 3-4 doses voor 10-14 dagen.

Ct-infecties bij kinderen

Behandeling voor Ct-infectie kan worden overwogen als een verhoogd risico voor infectie bestaat; bijvoorbeeld na seksueel misbruik waarbij de dader mogelijk besmet is, als testen niet kunnen worden gedaan of worden geweigerd, niet wordt verwacht dat het kind terug komt voor behandeling of als tijdens follow-up klachten zijn ontstaan.

Aanbevolen behandeling van kinderen met Ct-infecties (zie ook Kinderformularium):

- ≥ 1 maand en < 45 kg: azitromycine 10 mg/kg/dag in 1 dosis oraal gedurende 5 dagen;
- ≥ 45 kg: azitromycine 1000 mg/dosis oraal, eenmalig.

Alternatieve behandeling van kinderen met Ct-infecties:

- erytromycine 30-50 mg/kg/dag oraal, verdeeld in 3-4 doses voor 10-14 dagen met een maximale dosering afhankelijk van de leeftijd:
  - 1 maand tot 4 jaar: maximaal 500 mg/dag; bij ernstige infectie 1000 mg/dag;
  - 4 jaar tot 8 jaar: maximaal 750 mg/dag; bij ernstige infectie 1500 mg/dag;
  - 8 jaar tot 12 jaar: maximaal 1000 mg/dag; bij ernstige infectie 2000 mg/dag;
  - 12 jaar tot 15 jaar: maximaal 1500 mg/dag; bij ernstige infectie 3000 mg/dag;
  - ≥ 15 jaar: maximaal 2000 mg/dag; bij ernstige infectie 4000 mg/dag of 'adolescenten conform volwassenen'.

Ct conjunctivitis bij volwassenen

Aanbevolen behandelingen Ct-conjunctivitis bij volwassenen:

- azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig; of:
- doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 7 dagen; of:
- amoxicilline 500 mg, 3 dd voor 7 dagen.

Lokale behandeling met oogdruppels is niet meer noodzakelijk. Systemische behandeling wordt sterk aangeraden, omdat oculaire infecties meestal in combinatie voorkomen met genitale infecties (Van der Haar, 2010).

SARA

Bij de behandeling van SARA dient samengewerkt te worden met een reumatoloog en in geval van oogheelkundige klachten ook een oogarts. De behandeling van de reactieve artritis (ReA) is symptomatisch, meestal door middel van NSAIDs (Carlin, 2016). Uit studies is gebleken dat een kuur van 6 maanden, bestaande uit een combinatie van antibiotica (doxycycline + rifampicine of azitromycine + rifampicine) vaker zorgt voor complete remissie van chronische artritis dan behandeling met een placebo (Carter, 2010). De rol van langdurig gebruik van antibiotica is echter niet vastgesteld.

Aanbevolen behandeling van SARA:

- ReA bij SARA: NSAIDs, steroïden (intra-articulaire injectie of oraal), DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), anti TNF, eventueel antibiotica;
- infectieuze urethritis bij SARA: azitromycine 1.000 mg p.o., eenmalig;
- conjunctivitis bij SARA: is mild en gaat meestal vanzelf over;
- uveïtis: in principe is dit een steriele uveïtis welke initieel behandeld dient te worden met steroiddruppels en mydriatica en indien niet goed reagerend op steroïden (subtenon, oraal), DMARD's, anti TNF.

B1.9.2 Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling

Bij recidief of (aanhouden van) klachten kan sprake zijn van persisterende infectie of reinfectie door een onbehandelde of nieuwe partner. Voor alle bacteriële soa, dus ook voor Ct infecties inclusief LGV geldt dat de kans bestaat op een 'pingpongeffect'. Bij recidief is het belangrijk om de anamnese goed uit te vragen en de therapie te evalueren om erachter te komen of het om een recidief gaat of om een onderbehandelde infectie. Het is niet altijd mogelijk onderscheid te maken tussen persistentie, resistentie of re-infectie. Resistentie tegen azitromycine komt zeer weinig voor, maar bij verdenking op persistentie, ondanks therapietrouw en geen risico op re-infectie, is overleg met de microbioloog gewenst en kan nadere analyse van de Ct stam worden verricht in het Ct-referentiecentrum.

B1.9.3 Nacontrole

Nacontrole bestaat uit het herhalen van een Ct-NAAT-test van de eerder besmet bevonden locatie.

Behalve bij zwangeren (zie hieronder) en bij afwijkende therapiekeuze wordt nacontrole 3-6 weken na het afronden van de behandeling niet geadviseerd. Als klachten echter aanhouden en bij twijfel over therapietrouw of als niet is behandeld met eerstekeusmiddelen azitromycine of doxycycline is nacontrole wel geïndiceerd.

Uit studies is gebleken dat in het bijzonder bij vrouwen veelvuldig re-infecties optreden, ook na adequate behandeling, contactopsporing en partnerwaarschuwing. Een prospectieve cohortstudie van vrouwen in de leeftijd van 16-24 jaar laat Ct-re-infectie zien van gemiddeld 29,9 per 100 persoonsjaren in de huisartspraktijk, 22,3 per 100 persoonsjaren bij gezinsplanningklinieken en 21,1 per 100 persoonsjaren bij soapoliklinieken (Veldhuijzen, 2005; Lamontagne, 2007). Herhalen van de Ct-test na een half jaar kan re-infecties vroegtijdig opsporen. Er zijn ook aanwijzingen dat het anale kanaal een reservoir kan vormen voor (asymptomatische) Ct-infecties. Auto-inoculatie van anaal naar vaginaal gebied zou hierbij een mogelijke verklaring kunnen zijn voor therapiefalen.

Nacontrole bij neonaten

Aangezien de keuze voor azitromycinebehandeling bij pasgeborenen met conjunctivitis of pneumonie een nieuwe aanbeveling is met slechts summiere wetenschappelijke onderbouwing, bevelen wij aan om 6 weken na einde van behandeling een Ct-NAAT te herhalen.

Nacontrole bij zwangeren

Zwangeren die jonger zijn dan 25 jaar en/of een verhoogde kans hebben op Ct-infectie (in geval van nieuwe of meerdere partners) dienen na een eerdere (behandelde) Ct-infectie een nieuwe screening te krijgen in het derde trimester van de zwangerschap om maternale postnatale complicaties en Ct-infectie van de pasgeborene te voorkomen. Nacontrole is in het algemeen niet zinvol binnen 3-6 weken na behandeling, omdat NAAT-testen ook bij succesvolle behandeling dan nog steeds positief kunnen zijn (overleg bij twijfel met de arts-microbioloog die de test uitvoert) (zie ook paragraaf B1.4.1). Indien de nacontrole van 6 weken bij een zwangere na de geplande datum van de bevalling valt, dan al eerder testen na 3 weken.

B1.10 Kennislacunes

De behandeling van neonatale Ct-infecties

In de WHO-richtlijn uit 2016 wordt niet langer behandeling met erytromycine geadviseerd, maar wordt de voorkeur gegeven aan azitromycine, vanwege het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen (pylorusstenose) bij erytromycinegebruik. Over azitromycinegebruik bij neonatale Ct-infecties is weinig literatuur beschikbaar (WHO, 2016).

Screenen van zwangeren op Ct-infecties

Ct-infectie kan ernstige gevolgen hebben voor vrouwen, de zwangerschapsuitkomst en pasgeborenen zoals postpartum PID, prematuriteit, neonatale conjunctivitis en pneumonie, ectopische zwangerschap, infertiliteit en chronische buikpijn. Zwangeren zijn derhalve een speciale doelgroep die in aanmerking komen voor screening. Prenatale screening, zoals in de Verenigde Staten van Amerika aanbevolen door de CDC, zou morbiditeit bij zwangeren, en hun partners, kunnen verlagen alsmede verticale transmissie kunnen voorkomen (Tun, 2006). Sinds de invoer van prenatale Ct-screening in Amerika is de incidentie van neonatale Ct-infectie aldaar drastisch verlaagd. In Nederland is prenatale Ct-screening vooralsnog geen routine. Dit komt door een gebrek aan bewijs betreffende de effectiviteit van prenatale screening en een bijbehorende kosteneffectiviteitsanalyse; bovendien was er tot voor kort gebrek aan gegevens betreffende het voorkomen van Ct-infecties onder Nederlandse zwangeren en pasgeborenen t.g.v. verticale transmissie. Nederlandse gegevens zijn inmiddels beschikbaar (Rours, 2011; Rours, 2009; Rours, 2008; Rours, 2005). Een kosteneffectiviteitanalyse op basis van de uitkomsten van deze studies liet zien dat prenatale screening in Nederland kostenbesparend zou zijn, aannemende dat screenen en behandelen van Ct in de zwangerschap bovengenoemde complicaties voorkomt. Er is derhalve behoefte aan wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van screenen op en behandelen van Ct-infecties onder Nederlandse zwangeren. Ook buitenlandse studies

ontbreken op dit punt. Bij afwezigheid van bewijs is er op dit moment onvoldoende grondslag voor een advies om alle zwangeren in Nederland te screenen voor Ct.

Literatuur

- Alexander ER, Harrison HR. Role of Chlamydia trachomatis in perinatal infection. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 713-719.
- Althaus CL, Heijne JC, Low N. Towards more robust estimates of the transmissibility of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 402-404.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 662-668.
- Barbee LA et al. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extragenital gonorrhea and chlamydial infections in men who have sex with men sexually transmitted disease clinic patient. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 168-172.
- Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 70-76.
- Bechtel K. Sexual abuse and sexually transmitted infections in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 94-99.
- Bell TA, Stamm WE, Wang SP, Kuo CC, Holmes KK, Grayston JT. Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants. *JAMA* 1992; 267: 400-402. Erratum in: *JAMA* 1992; 267: 2188.
- Black CM, Driebe EM, Howard LA, Fajman NN, Sawyer MK, Girardet RG, Sautter RL, Greenwald E, Beck-Sague CM, Unger ER, Igietseme JU, Hammerschlag MR. Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 608-613.
- Blake DR, Maldeis N, Barnes MR, Hardick A, Quinn TC, Gaydos CA. Cost-effectiveness of screening strategies for Chlamydia trachomatis using cervical swabs, urine, and self-obtained vaginal swabs in a sexually transmitted disease clinic setting. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 649-655.
- Boeke AJ, van Bergen JE, Morré SA, van Everdingen JJ. [The risk of pelvic inflammatory disease associated with urogenital infectionwith Chlamydia trachomatis; literature review]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149: 878-884.
- Bremer V, Meyer T, Marcus U, Hamouda O. Lymphogranuloma venereum emerging in men who have sex with men in Germany. *Euro Surveill* 2006; 11: 152-154.
- Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; issue 4.
- Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SFPJ, van Geloven N, Alves MFC, Ånestad G. Chlamydia antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. *Human and Reproduction Update* 2011; 17: 301-310.
- Carlin E, Flew S. Sexually acquired reactive arthritis. *Clinical Medicine* 2016; 16: 2193-2196.
- Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, Valeriano J, Stanich JA, Oszust C, Gerard HC, Hudson AP. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1298-1307.
- CDC. Chlamydial infections. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm.
- Chan PA, Robinette A, Montgomery M, Almonte A, Cu-Uvin S, Lonks JR, Chapin KC, Kojic EM, Hardy EJ. Extragenital infections caused by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: a review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016; 2016: 5758387.

- Colarizi P, Chiesa C, Pacifico L, Adorisio E, Rossi N, Ranucci A, Sebastiani Annicchiarico L, Panero A. Chlamydia trachomatis-associated respiratory disease in the very early neonatal period. *Acta Paediatr* 1996; 85: 991-994.
- Darville T, Rours GIJG. Chlamydia trachomatis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th Edition. Elsevier, 2012: 883-889 [chapter 167].
- De Barbeyrac B, Benali L, Clerc M, Garapon S, Bébéar C, Gromb S. Chlamydia trachomatis infection in children: do not forget perinatal acquisition: a case report of a 7-year old girl, C. trachomatis infected, presumed sexually assaulted. *J Forensic Leg Med* 2010; 17: 96.
- De Vries HJ, van der Bij AK, Fennema JS, Smit C, de Wolf F, Prins M, Coutinho RA, Morré SA. Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 203-208.
- De Vries HJ, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morré SA. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e53-56.
- De Vries HJ, Smelov V, Ouburg S, Pleijster J, Geskus RB, Speksnijder AG, Fennema JS, Morré SA. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-Chlamydia trachomatis-specific major outer membrane protein serology. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 789-795.
- De Wit GA, Over EA, Schmid BV, van Bergen JE, van den Broek IV, van der Sande MA, Welte R, Op de Coul EL, Kretzschmar ME. Chlamydia screening is not cost-effective at low participation rates: evidence from a repeated register-based implementation study in The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 423-429.
- Dukers-Muijrers NHTM, Schachter J, van Liere GAFS, Wolffs PFG, Hoebe CJPA. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women and men? evidence and opinion. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 533.
- Dukers-Muijrers NHTM, Wolffs PFG, Eppings L, Götz HM, Bruisten SM, Schim van der Loeff MF et al. Design of the FemCure study: prospective multicentre study on the transmission of genital and extra-genital Chlaymida trachomatis infections in women receiving routine care. *BMC Infectious diseases* 2016; 16: 381.
- Dukers-Muijrers NH, Niekamp AM, Brouwers EE, Hoebe CJ. Older and swinging: need to indentify hidden and emerging risk groups at STI clinic. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 315-317
- Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics* 2015; 135: 483-488.
- ECDC. *Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2009*. ECDC surveillance report. European Center for Disease Prevention and Control, 2011.
- ECDC. *Chlamydia control in Europe: literature review*. ECDC technical report. European Center for Disease Prevention and Control, 2014.
- ECDC. *Sexually transmitted infections in Europe 2013*. ECDC surveillance report. European Center for Disease Prevention and Control, 2015.
- Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, Kilpatrick SJ, Tuomala RE, Shier JM, Wollett L, Fischer PA, Khorana KS, Rodvold KA. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 715-724.
- Friedman DS, Curtis CR, Schauer SL, Salvi S, Klapholz H, Treadwell T, Wortzman J, Bisgard KM, Lett SM. Surveillance for transmission and antibiotic adverse events among neonates and adults exposed to a healthcare worker with pertussis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 967-973.
- Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis* 2010; 201 Suppl 2: S104-S113.
- Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RC, Kadrnka CM, Kerndt PR. Azithromycin versus doxycycline for urogenital Chlamydia trachomatis infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2512-2521.

- Götz HM, van Bergen JE, Veldhuijzen IK, Broer J, Hoebe CJ, Richardus JH. A prediction rule for selective screening of Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 24-30.
- Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010; 201 Suppl 2: S134-S155.
- Hammerschlag MR. Activity of trimethoprim-sulfamethoxazole against Chlamydia trachomatis in vitro. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 500-505.
- Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, Williams TH, Delke I. Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989; 320: 769-72.
- Hammerschlag MR, Roblin PM, Gelling M, Tsumura N, Jule JE, Kutlin A. Use of polymerase chain reaction for the detection of Chlamydia trachomatis in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 293-297.
- Hammerschlag MR, Gelling M, Roblin PM, Kutlin A, Jule JE. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1998(a); 17: 1049-1050.
- Hammerschlag MR. Sexually transmitted diseases in sexually abused children: medical and legal implications. *Sex Transm Infect* 1998(b); 74:167-174, 1049-1050.
- Hammerschlag MR. Nucleic acid amplification tests (polymerase chain reaction, ligase chain reaction) for the diagnosis of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21: 705.
- Hathorn E, Opie C, Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal Chlamydia trachomatis in men and women? *Sex Transm Infect* 2012; 88: 352-354.
- Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 103-107.
- Hoie S, Knudsen LS, Gerstoft J. Lymphogranuloma venereum proctitis: a differential diagnose to inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 503-510.
- Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1352-1356.
- Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, Klausner JD. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 67-74.
- Kong FY, Tabrizi SN, Law M et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 193-205.
- Lamontagne SD, Baster K, Emmett L, Nichols T, Randall S, McLean L, Meredith P, Harindra V, Tobin JM, Underhill GS, Graham Hewitt W, Hopwood J, Gleave T, Ghosh AK, Mallinson H, Davies AR, Hughes G, Fenton KA. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16-24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the Chlamydia Recall Study Advisory Group. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 292-303.
- Lanjouw E, Van Daele PL, Raes MP, van der Meijden WI. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 532-533.
- Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* 2015; 27: 333-348.
- Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502.
- Low N, Redmond S, Uusküla A, van Bergen J, Ward H, Andersen B, Götz H. Screening for genital chlamydia infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; issue 9.
- Lycke E, Lowhagen GB, Hallhagen G, Johannisson G, Ramstedt K. The risk of transmission of genital Chlamydia trachomatis infection is less than that of genital Neisseria gonorrhoeae infection. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 6-10.

- Lynn W, Lightman S. Ocular infections associated with sexually transmitted diseases and HIV/AIDS. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. The Mc Graw-Hill Companies, 2008: 1227-1244.
- Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum [review]. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 90-92.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001; 139: 380-384.
- Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol* 2010; 57: 708-714.
- Mitchell PM et al. Predictors of gonorrhea and chlamydia in emergency departmentpatients. *Ann Emerg Med* 2012; 60: S119.
- Molano M, Meijer CJ, Weiderpass E, Arslan A, Posso H, Franceschi S, Ronderos M, Munoz N, van den Brule AJ. The natural course of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005; 191: 907-916.
- Morré SA, van den Brule AJ, Rozendaal L, Boeke AJ, Voorhorst FJ, de Blok S, Meijer CJ. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J STD AIDS* 2002; 13 Suppl 2: 12-18.
- Najafi JA et al. Surgical aspects of inguinal lymphogranuloma venereum. *Mil Med* 1979; 144: 697.
- NHG. *NHG-Standaard M02: anticonceptie*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2011. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/anticonceptie.
- NVOG. *Richtlijn zwangerschapsafbreking tot 24 weken*. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2015.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MG et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar l2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 996-1003.
- Ostergaard L, Andersen B, Moller JK, Olesen F. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 951-957.
- Park J, Marcus JL, Pandori M, Snell A, Philipp SS, Bernstein KT. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men-San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 482-484.
- Patamasucon P, Rettig PJ, Faust KL, Kusmiesz HT, Nelson JD. Oral v topical erythromycin therapies for chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child* 1982; 136: 817-821.
- Paul KJ, Garcia PJ, Giesel AE, Holmes KK, Hitti JE. Generation C: prevalence of and risk factors for Chlamydia trachomatis among adolescents and young women in Lima, Peru. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 1419-1424.
- Peipert JF. Clinical practice: genital chlamydial infections [review]. *N Engl J Med* 2003; 349: 2424-2430.
- Persson K, Rönnerstam R, Svanberg L, Pohla MA. Neonatal chlamydial eye infection: an epidemiological and clinical study. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 700-704.
- Peters RP, Verweij SP, Nijsten N, Ouburg S, Mutsaers J, Jansen CL, van Leeuwen AP, Morré SA. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 203.
- Pinsky L, Chiarilli DB, Klausner JD, Kull RM, O'Keefe R, Heffer C, Seward SL Jr. Rates of asymptomatic nonurethral gonorrhea and chlamydia in a population of university men who have sex with men. *J Am Coll Health* 2012; 60: 481-484.
- Pitsouni E, Lavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 213-221.

- Price M, Ades AE, Macleod J, Horner P (2011) Attributable proportion of tubal factor infertility casued by chlamydia: an estimate based on serological evidence adjusted for test resolution. *Sex Transm Infect* 87: A157.
- Price M, Ades AE, Soldan K, Welton NJ, Macleaod J, Simms I et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess* 2016; 20; 1-250.
- Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, Bobo L, Hook EW 3rd, Viscidi R, Rompalo A. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996; 276: 1737-1742.
- Quint KD, van der Helm-van Mil AH, Bergman W, Lavrijsen AP. Mucocutane afwijkingen bij reactive artritis door Chlamydia trachomatis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1614.
- Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, Packel L, Rhew M, Baxter R, Chow J, Bolan G. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transmit Dis* 2006; 33: 106-110.
- Redmond SM, alexander-Kisslig K, Woodhall SC, van den Broek IV, van Bergen J, Ward H, Uusküla A, Hermann B, Andersen B, Götz HM, Sfetcu O, Low N. Genital chlamydia prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0115753.
- Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM, Kleiman MB. Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to Chlamydia trachomatis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 565-571.
- Rours GI, Verkooyen RP, Willemse HF, van der Zwaan EA, van Belkum A, de Groot R, Verbrugh HA, Ossewaarde JM. Use of pooled urine samples and automated DNA isolation to achieve improved sensitivity and cost-effectiveness of large-scale testing for Chlamydia trachomatis in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4684-4690.
- Rours IG, Hammerschlag MR, Ott A, De Faber TJ, Verbrugh HA, de Groot R, Verkooyen RP. Chlamydia trachomatis as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants. *Pediatrics* 2008; 121: e321-326.
- Rours GI, Hammerschlag MR, Van Doornum GJ, Hop WC, de Groot R, Willemse HF, Verbrugh HA, Verkooyen RP. Chlamydia trachomatis respiratory infection in Dutch infants. *Arch Dis Child* 2009; 94: 705-707.
- Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers EA, Mackenbach JP, Ott A, Willemse HF, van der Zwaan EA, Verkooijen RP, Verbrugh HA. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 493-502.
- Saxon C, Hughes G, Ison C. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 112-116.
- Schachter J. Chlamydial infections. *N Engl J Med* 1978; 298: 428-435, 490-495, 540-549.
- Schachter J. NAATs to diagnose Chlamydia trachomatis genital infection: a promise still unfulfilled. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1: 137-144.
- Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, Jordan JA, Janda W, Hook EW 3rd. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 725-728.
- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for Chlamydia infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1362-1367.
- Sharma M, Rudel T. Apoptosis resistance in Chlamydia-infected cells: a fate worse than death? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 55: 154-161.
- Sollecito D, Midulla M, Bavastrelli M, Panero A, Marzetti G, Rossi D, Salzano M, Roggini M, Bucci G. Chlamydia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies: biphasic clinical picture. *Acta Paediatr* 1992; 81: 788-791.

- Spaargaren J, Fennema HSA, Morré SA, Vries HJC de, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1090-1092.
- Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. McGraw-Hill, 1999 [chapter 29].
- Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 879-881.
- Trienekens SCm, Koedijk FDH, van den Broek IVF, Vriend HJ, Op de Coul ELM, van Veen MG, van Sighem AI, Stirbu-Wagner I, van der Sande MAB. *Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2011*. RIVM Rapport 201051001. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2012/juni/Sexually_transmitted_infections_including_HIV_in_the_Netherlands_in_2011.
- Tun W, Stiffman M, Magid D, Lyons E, Irwin K. Evaluation of clinician-reported adherence to Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis in two U.S. health plans. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 235-243.
- Van Bergen JEAM, Götz HM, Richardus JH, Hoebe CJ, Broer J, Coenen AJ. PILOT CT study group: prevalence of urogenital Chlamydia trachomatis increases significantly with level of urbanisation and suggests targeted screening approaches: results from the first national population based study in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 17-23.
- Van den Broek IV, Verheij RA, van Dijk CE, Koedijk FD, van der Sande MA, van Bergen JE. Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract* 2010; 20: 11:39.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Van der Bij AK, de Vries HJC. Seksueel overdraagbare infecties. In: Hoepelman AIM, Kroes ACM, Sauerwein RW, Verbrugh HA. *Microbiologie en infectieziekten*. Tweede druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2011.
- Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HS, Mindel A, Coutinho RA, de Vries HJ. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 186-194.
- Van der Haar NM, Kilic E. SOA's in het oog. *SekSOA magazine* 2010; 1(4).
- Van der Helm JJ, Sabajo LO, Grunberg AW, Morré SA, Speksnijder AG, de Vries HJ. Point-of-care test for detection of urogenital Chlamydia in women shows low sensitivity: a performance evaluation study in two clinics in Suriname. *PLoS One* 2012; 7: e32122.
- Van Dommelen L, van Tiel FH, Ouburg S, Brouwers EE, Terporten PH, Savelkoul PH, Morré SA, Bruggeman CA, Hoebe CJ. Alarmingly poor performance in Chlamydia trachomatis point-of-care testing. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 355-359.
- Van Liere GAFS, van Rooijen MS, Hoebe CJPA, Heijman T, de Vries HJC, Dukers-Muijrers NHTM. Prevalence of and factors associated with rectal-only Chlamydia and Gonorrhoea in women and in men who have sex with men. *PLoS One* 2015; 10: e0140297.
- Veldhuijzen IK, van Bergen JE, Götz HM, Hoebe CJ, Morré SA, Richardus JH. Reinfections, persistent infections, and new infections after general population screening for Chlamydia trachomatis infection in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 599-604.
- VWS. Besluit inzake landelijke invoering chlamydia-screening voor jongeren: brief aan Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal, datum 12 september 2011, kenmerk PG/CI-3073000.
- WHO. *Guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis*. World Health Organization, 2016.

- Yip PP, Chan WH, Yip KT, Que TL, Kwong NS, Ho CK. The use of polymerase chain reaction assay versus conventional methods in detecting neonatal chlamydial conjunctivitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 234-239.
- Yu J, Wu S, Li F, Hu L. Vertical transmission of Chlamydia trachomatis in Chongqing China. *Curr Microbiol* 2009; 58: 315-320.
- Zhong G. Killing me softly: chlamydial use of proteolysis for evading host defenses. *Trends Microbiol* 2009; 17: 467-474.

B2. Gonorroe

B2.1 Algemeen

Gonorroe is een seksueel overdraagbare aandoening (soa) en wordt soms ook wel druiper genoemd. De verwekker *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) ofwel de gonokok werd in 1879 aangetoond door Neisser en in 1882 voor het eerst gekweekt door Leistikov. Voor de komst van antibiotica was deze soa slecht te behandelen. Aanvankelijk waren de gonokokken gevoelig voor vele antibiotica. Langzamerhand ontstond toenemende hoge resistentie door chromosomale mutaties en plasmiden met resistentiegenen.

B2.2 Ziekte

B2.2.1 Verwekker

De bacterie Ng is een gramnegatieve, niet-beweeglijke en niet-sporenvormende diplokok. In Nederland varieerde de resistentie tegen penicilline de afgelopen jaren tussen de 10 en 20% (onder andere wegens penicillinase-vormende gonokokkenstammen) (Van den Broek, 2016). Resistentie tegen tetracyclines en chinolonen was hoger en lag boven de 30%. Resistentie tegen derde generatie cefalosporines is nog zeldzaam, al zijn in diverse landen al patiënten met klinisch resistente derde generatie cefalosporines beschreven (De Vries, 2009; Monfort, 2009; Koedijk, 2010; Ison 2010; Unemo, 2010; Unemo, 2011; Unemo, 2012). De afgelopen jaren zijn er echter, behalve sporadische infecties met dergelijke resistente Ng, geen meldingen geweest van uitbraken of verdere verspreiding. In Nederland zijn nog geen goed gedocumenteerde stammen met resistentie tegen ceftriaxon gekweekt. Desalniettemin bestaat er een reëel risico dat in de toekomst ook deze groep antibiotica niet meer als eerste keus kan worden ingezet.

B2.2.2 Pathogenese

Gonokokken invaderen de epitheelcellen van slijmvliezen waarmee ze in contact komen. De pili van de gonokok bewerkstelligen aanhechting aan slijmvliezen van de tractus urogenitalis (vaak urethra- of cervixslijmvlies) gevolgd door opname van gonokokken in deze epitheelcellen.

Gonokokken vermenigvuldigen zich vervolgens intracellulair. Na ongeveer 2 à 3 dagen komen de bacteriën vrij in de submucosale weefsels. Op de plaats van de infectie verzamelen zich polymorfonucleaire granulocyten. Dit kan leiden tot kleine abcessen in de submucosa, met exsudaat en pusvorming. In sommige gevallen kan de bacterie zich direct of via de bloedbaan verplaatsen naar andere delen van het lichaam en aldus complicaties veroorzaken.

B2.2.3 Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt doorgaans 2 dagen tot 3 weken (gemiddeld 5 dagen) (Korenromp, 2002). Na transmissie ontstaan bij mannen klinische symptomen van urogenitale gonorroe, bij 95% binnen 21 dagen. De langst beschreven incubatietijd bedroeg 57 dagen (Sherrard, 1996). Bij vrouwen bestaan hier geen gegevens over; wel is beschreven dat geïnfecteerde vrouwen 180 dagen na een risicocontact asymptomatisch bleven (Nielsen, 1975). Bij een groot deel (30-60%) van vrouwen met urogenitale gonorroe en bij de meerderheid van orofaryngeale en rectale gonorroe (70-90%) blijft de infectie asymptomatisch (Morris, 2006).

B2.2.4 Ziekteverschijnselen

Bij de vrouw

Bij 30-60% van de vrouwen met urogenitale gonorroe treden nauwelijks of geen klachten op. Als er bij de vrouw klachten optreden, gaat het meestal om een toegenomen hoeveelheid vaginale afscheiding. Andere verschijnselen zijn tussentijds bloedverlies, pijn en branderigheid bij het plassen (dysurie). Complicaties bij de vrouw zijn bartholinitis en PID.

PID is de meest voorkomende complicatie van onbehandelde urogenitale gonorroe. PID is een verzamelnaam van infecties in het kleine bekken, zoals endometritis, salpingitis, tuba-ovarieel abces en zelfs peritonitis (zie hoofdstuk A4). Het is niet bekend hoe vaak een PID voorkomt na een onbehandelde gonorroe. Salpingitis komt voor bij ongeveer 10% van de vrouwen met een

onbehandelde gonorroe. Vrouwen met een PID kunnen klagen over pijn in de onderbuik, abnormale vaginale afscheiding, koorts en onregelmatige menstruaties. PID bij gonorroe kan ook symptoomloos verlopen en in een aantal gevallen op langere termijn leiden tot complicaties als verminderde vruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen.

In Nederland wordt tegenwoordig het merendeel van de PID veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* (Ct) en/of door een combinatie van aerobe en anaerobe bacteriën. Recent onderzoek in Australië liet zien dat slechts 2% van de PID-diagnoses geassocieerd was met gonorroe (en 14% met Ct) (Goller, 2016).

Bij de man

Bij de man staat urethritis op de voorgrond. Urethritisklachten ontstaan meestal binnen enkele dagen na de transmissie. De klachten bestaan uit een branderig gevoel, pijn bij het plassen en een veelal pussende afscheiding, die gering maar ook heel hevig kan zijn (‘druiper’).

Complicaties bij de man zijn epididymitis, prostatitis en (bij chronische urethrale infectie) urethrale stricturen. Bij de man verloopt circa 10% van de urogenitale infecties asymptomatisch (Jungmann, 2004; Kent, 2005), maar bij rectale infecties kan dit oplopen tot 85% (Kent, 2005).

Middels onder andere (auto-)inoculatie kan gonorroe een acute conjunctivitis veroorzaken met purulente uitvloed, pseudomembranen en gezwollen lymfeklieren. Onbehandeld kan het snel een keratitis tot gevolg hebben soms gevolgd door een corneaperforatie.

Bij neonaten

Bij neonaten kan een conjunctivitis ontstaan door besmetting met gonokokken tijdens passage door het geboortekanaal. Deze ontstaat sneller dan een infectie met *Chlamydia trachomatis*, meestal 3 dagen na de geboorte. Ook hier is onbehandeld het beeld snel progressief tot een keratitis met ulcus en perforatie tot gevolg.

Bij man en vrouw

Anale en faryngeale infecties kunnen zowel bij mannens als bij vrouwen voorkomen. Symptomen van anale infectie zijn irritatie, jeuk en soms slijmerige afscheiding. Bij infectie van de keel is meestal sprake van geen of weinig uitgesproken klachten (Morris, 2006). Soms is er sprake van purulente faryngitis (Wiesner, 1973).

Zowel bij de man als bij de vrouw komt het een enkele keer voor dat gonokokken in de bloedbaan terecht komen (bacteriëmie) en een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. De gonokokken kunnen dan op andere plaatsen in het lichaam terecht komen en daar een ontsteking veroorzaken. Voorbeelden hiervan zijn een septische artritis, een zeer pijnlijke (meestal verspringende) polyartralgie in de extremiteiten, sepsis, endocarditis of meningitis.

Een andere ernstige, maar zeldzame complicatie van gonorroe is perihepatitis (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis), een ontsteking van het leverkapsel die voornamelijk bij vrouwen voorkomt. Deze complicatie gaat gepaard met pijn in de rechterbovenbuik, koorts en verhoogde leverenzymen in het bloed.

B2.2.5 Immuniteit

Een eerder doorgemaakte infectie met Ng-infectie resulteert niet in bescherming tegen herinfectie. Lokale antistoffen tegen Ng zijn wel gevonden in het slijmvliesepitheel, waardoor aanhechting van gonokokken mogelijk wordt verhinderd, maar de antistoffen verdwijnen zodra de infectie is verdwenen. Systemische antistoffen worden ook gevonden, maar deze blijken niet of slechts tijdelijk en partieel tegen herinfectie te beschermen. Infecties met gonokokken zijn doorgaans lokaal, maar sommige stammen kunnen een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Ook deze gegeneraliseerde infecties resulteren niet in blijvende bescherming en immuniteit.

B2.3 Besmetting

B2.3.1 Reservoir

Alleen de mens.

B2.3.2 Besmettingsweg

Besmetting vindt plaats via seksueel contact waarbij slijmvliezen met elkaar in aanraking komen. De belangrijkste verspreidingsweg is genitaal contact, te weten penis-vagina (genitogenitaal contact) en penis-anus (genitoanaal contact). De besmetting kan zowel via insertief als receptief contact plaatsvinden. Anale infectie met gonorroe kan ook ontstaan door geïnfecteerde genitale secreta en hoeft niet altijd door anale seks te worden veroorzaakt. Ook is de verspreiding via de handen (bij vingeren en aftrekken) mogelijk. Bij orogenitaal contact is eveneens transmissie mogelijk. Daarnaast is infectie van de ogen door contact met infectieuze genitale secreta ook mogelijk.

Een tweede besmettingsweg is van moeder op kind. Tijdens de vaginale baring kan het kind worden geïnfecteerd. Meestal gaat het dan om een conjunctivitis gonorrhoïca.

Ng infecteert in de meeste gevallen eerst het epitheel van de tractus urogenitalis. Primaire infectie van het rectum, de keel en, bij perinatale transmissie, de ogen van de pasgeborene komt minder frequent voor. Bij volwassenen kan ook door overbrenging via bijvoorbeeld de vingers conjunctivitis ontstaan.

B2.3.3 Besmettelijke periode

Gonorroe is tijdens de incubatietijd al besmettelijk (zie paragraaf B2.2.3). De besmettelijkheid is voorbij 24 uur na het einde van behandeling met antibiotica waarvoor de stam gevoelig is.

Het is onduidelijk of de mate van besmettelijkheid bij een asymptomatische infectie anders is dan bij een infectie waarbij zich wel klachten voordoen.

B2.3.4 Besmettelijkheid

De transmissiekans is afhankelijk van de plaats van infectie en van het aantal seksuele contacten, maar is bij gonorroe over het algemeen hoog (Lycke, 1980).

Het transmissierisico bij eenmalig onbeschermd vaginaal seksueel contact is met behulp van een model geschat op 20% van vrouw naar man en op 50% van man naar vrouw. Voor MSM werd het risico van urethraal naar rectaal op 80% geschat, van urethraal naar farynx op 60%. Van rectaal naar urethra werd uitgegaan van 2% risico, van farynx naar urethra 8% (Hui, 2015). Bij meer seksuele contacten met dezelfde partner zullen deze kansen toenemen tot ongeveer 50% bij vrouw naar man en 90% bij man naar vrouw.

Buiten het lichaam is de bacterie slechts kort levensvatbaar, onder andere door de grote gevoeligheid voor uitdroging. Dit is van belang bij het transport van voor kweek aangeboden materialen.

B2.4 Diagnostiek

B2.4.1 Klinische diagnostiek

Zie paragraaf B2.2.4.

B2.4.2 Microbiologische diagnostiek

- Nucleïnezuuramplificatietest (NAAT)
- Kweek (plus resistentiebepaling)
- E-swab als afnamemethode
- Grampreparaat of methyleenblauwkleuring (alleen bij mannen, sneldiagnostiek).

NAAT van de eerstestraals urine is de eerste keus om urogenitale gonorroe bij mannen uit te sluiten. Als alternatief kan gekozen worden voor NAAT van een urethra-uitstrijk. De tweede keus is een kweek

van de urethra. Bij MSM dient routinematig op 3 locaties getest te worden (urethra, orofarynx en rectaal).

Bij vrouwen is de eerste keus NAAT van hetzij materiaal van de cervix plus de urethra (swab door onderzoeker) hetzij van materiaal diepvaginaal door de patiënte zelf afgenomen (zelfswab) (Hoebe, 2006). De zelfswab heeft de voorkeur, vanwege de patiëntvriendelijkheid. In een vergelijking bleek dat de sensitiviteit van de NAAT op materiaal van de diepvaginaal afgenomen wattenstok voor Ng 100% was, terwijl die van de endocervixswab 95% bedroeg (Fang, 2008). Schachter et al. vinden bij gebruik van een aptima assay een sensitiviteit van 96% bij beide materialen (Schachter, 2005). De mogelijk tweede keus bij vrouwen is een kweek of een NAAT van eerstestraals urine. Bij vrouwen wordt diagnostiek op eerstestraals urine echter als minder sensitief beschouwd en daarom ontraden (Bignell, 2011; Cook, 2005). Bij zwangeren met verdenking op gonorroe en bij patiënten met PID dient altijd materiaal afgenomen te worden voor een NAAT (bij voorkeur diepvaginaal).

Bij anamnestische blootstelling (passief anale en/of orale seks) en/of klachten wordt zowel bij mannen als bij vrouwen een uitstrijk van keel en/of proctum en/of conjunctiva voor NAAT afgenomen (Moncada, 2009). De tweede keus is een kweek.

De sensitiviteit van de NAAT is hoger dan van de kweek, waarbij het wel uitmaakt welke NAAT op welk materiaal wordt gebruikt (Luyt, 2005; Schachter, 2008). De specificiteit van de huidige generatie NAAT ligt bij urogenitale monsters hoog en benadert voor sommige NAAT-testen de 100% (Masek, 2009; Maze, 2011). Bij aanhoudende klachten na behandeling is het opnieuw afnemen van een NAAT in de eerste 3 weken na behandeling niet zinvol, omdat met name DNA nog steeds aanwezig kan zijn, zonder dat dit uitsluitsel geeft over al dan niet persisteren van de infectie. Voor specifieke NAAT-testen kan dit afwijken; raadpleeg hiervoor eventueel de arts-microbioloog van het laboratorium.

Commerciële NAAT-testen zijn doorgaans gevalideerd voor urogenitale materialen. Wanneer deze testen door laboratoria ook voor diagnostiek op proctum- en keeluitstrijken gebruikt worden, is het de verantwoordelijkheid van het uitvoerend laboratorium om te valideren of een confirmatietest na een uitgevoerde NAAT nog noodzakelijk is. Schachter et al. (2008) beschrijven een specificiteit van de Strand Displacement Assay (BD) en de Aptima Combo 2 (Genprobe) voor deze materialen van meer dan 99%. Maar ook bij een specificiteit van meer dan 99% kunnen toch fout-positieve resultaten voorkomen (afhankelijk van de in het laboratorium gebruikte NAAT). Bij een lage a priori kans en grote consequenties van een positief testresultaat (bijvoorbeeld bij verdenking op seksueel misbruik bij kinderen) kan een confirmatietest toch zeer wenselijk zijn.

Een kweek op Ng met resistentiebepaling dient in elk geval te worden verricht bij aanhoudende klachten na behandeling. In het licht van de toenemende frequentie van voor derde generatie cefalosporine verminderd gevoelige Ng-stammen (zie paragraaf B2.6.2) verdient het aanbeveling om bij elke patiënt met door NAAT aangetoonde gonorroe ook te kweken voor resistentiebepaling. Dit geldt met name voor hoogrisicopatiënten, zoals MSM, swingers, sekswerkers, klanten van sekswerkers en heteroseksuelen met wisselende partners. In Nederland bestaat een continue landelijke resistentiesurveillance onder het acroniem GRAS (gonokokkenresistentie tegen antibioticasurveillance). Ruim 80% van de soacentra participeerde in 2015 in een GRAS-surveillance. Hoewel het aantal gonorroediagnoses in de soacentra de afgelopen jaren is gestegen tot bijna 5400 in 2015, is het aantal infecties met een resistentiepatroon stabiel gebleven op circa 1500 diagnoses per jaar, minder dan 30% van alle gediagnosticeerde gonorroe (Van den Broek, 2016). Optimaal is dat het afgenomen materiaal bij kamertemperatuur getransporteerd en bewaard wordt en binnen 6 uur in het microbiologisch laboratorium wordt verwerkt, omdat bij langere transporttijden de gevoeligheid van de kweek drastisch afneemt (Mandell, 2015). Bij aanhoudende klachten na behandeling is het opnieuw afnemen van een NAAT in de eerste 3 weken na behandeling niet zinvol, omdat met name DNA nog steeds aanwezig kan zijn zonder dat dit uitsluitsel geeft over al dan niet persisteren van de infectie. Voor specifieke NAAT-testen kan dit afwijken; raadpleeg hiervoor eventueel de arts-microbioloog van het laboratorium. Indien de transporttijd naar het laboratorium langer is dan 6 uur kan ook naast materiaal voor NAAT een extra wattenstok afgenomen worden en verzonden worden in e-swabmedium. Het is ook mogelijk een e-swab in vers geloosde urine te dopen en daarna in e-swabmedium te transporteren. Afhankelijk van transporttijd (24 of 48 uur) en materiaal (urines

betere resultaten dan rectale en cervicale uitstrijken) is de sensitiviteit van een binnen 48 uur ingezette kweek nog 50-90% (Wind, 2015). Hiermee is er geen rationale meer om geen kweek te verrichten bij alle symptomatische Ng en alle aangetoonde Ng bij een hoogrisicopatiënt die gezien worden bij de soacentra en in de 2e lijn en kan het afnemen van een kweek als standaard worden beschouwd.

Het is ook mogelijk een e-swab af te nemen en een deel van het materiaal te testen in een NAAT en, indien positief, ook te kweken. Deze methode is niet voor alle NAAT-testen gevalideerd en de gevoeligheid van deze methode kan lager zijn dan bij gebruik van het door de fabrikant geleverde afnamemedium (Wind, 2015).

Grampreparaat of methyleenblauwkleuring van urine of urethraswab bij mannen met urethraal ecoulement toont intracellulaire (gramnegatieve) diplokokken in neutrofiele granulocyten en heeft in dergelijke gevallen een goede sensitiviteit. Bij vrouwen daarentegen heeft het directe preparaat van cervicale of vaginale materialen een geringe sensitiviteit en specificiteit voor de diagnostiek van gonorroe. Het gebruik ervan wordt daarom afgeraden bij vrouwen. Ook bij anale secreten hebben gram- en methyleenblauwpreparaten een geringe sensitiviteit en specificiteit.

Bij gedisseminеerde gonorroe is kweek en/of NAAT van pustels, bloed, synoviale vloeistof of liquor geïndiceerd.

Wanneer men bij een persoon gonorroe wil uitsluiten na een risicocontact, moet men rekening houden met de incubatietijd; in deze windowperiode is een vals-negatieve uitslag mogelijk. Het is onbekend of na een contact de NAAT voor Ng al positief wordt voordat er klachten ontstaan. Een andere vraag is hoe lang gonorroe asymptomatisch kan persisteren met positieve testen. Voor de praktijk geldt: wanneer het risicocontact langer geleden is en de persoon nog geen klachten heeft, is het zinvol om tot 2 maanden na dit contact te testen op asymptomatische urogenitale gonorroe bij mannen en tot 6 maanden na het risicocontact op asymptomatische urogenitale gonorroe bij vrouwen en op orofaryngeale en rectale gonorroe.

Serologische bepalingen bij de diagnostiek van een infectie met Ng zijn niet zinvol.

Er zijn (onder andere via internet) ook commerciële zelf-/sneltesten beschikbaar die thuis kunnen worden afgenomen en dan óf naar een erkend laboratorium moeten worden gestuurd voor diagnostiek (thuisafnametesten) óf direct thuis kunnen worden afgelezen (zelftesten). De betrouwbaarheid hiervan is vooralsnog onvoldoende gevalideerd. Soa Aids Nederland werkt aan een publiek toegankelijke testwijzer waarbij zowel soathuisafnametesten als soazelftesten tegen een vaste set criteria worden getoetst.

B2.4.3 Overige diagnostiek

Er zijn geen andere zinvolle testen behulpzaam bij het stellen van de diagnose.

B2.5 Risicogroepen

B2.5.1 Verhoogde kans op infectie

Risicogroepen zijn personen met wisselende onbeschermde seksuele contacten, mannen die seks hebben met mannen (MSM), migranten, sekswerkers en klanten van sekswerkers.

B2.5.2 Verhoogde kans op ernstig beloop

Bij instrumentele intra-uteriene ingrepen, waarbij de cervixbarrière wordt doorbroken (abortus, plaatsing van een spiraaltje), is het risico verhoogd op het opstijgen van een cervicale Ng-infectie en complicaties. Infectie tijdens de zwangerschap kan resulteren in een septische abortus, chorioamnionitis, te vroeg gebroken vliezen en postpartumendometritis.

B2.6 Epidemiologie

B2.6.1 Verspreiding in de wereld

Van de jaarlijks 357 miljoen nieuwgevonden soa-infecties betreffen 87 miljoen gevallen van gonorroe (WHO, 2016). In 2013 werden in Europa 53.000 infecties gerapporteerd aan ECDC (waarvan 60% door het Verenigd Koninkrijk waar gonorroe meldingsplichtig is). Gonorroe werd in Europa 3 keer zo vaak bij mannen gediagnosticeerd. Bijna de helft van alle Europese infecties werd bij MSM gevonden. Na een afname tot 2008 is het aantal nieuwe diagnoses tot 2013 met 79% gestegen. Die stijging hangt overigens ook deels samen met een toename van het aantal testen bij hoogrisicogroepen. De resistentie tegen cefixime in Europa blijft stabiel terwijl resistentie tegen ceftriaxon vooralsnog uiterst zeldzaam blijft. Het aantal ceftriaxonresistente isolaten in Europa was 10 in 2011, 3 in 2012, en 7 in 2013, op een jaarlijks getest aantal van rond de 2000 monsters (ECDC, 2015). Er is ook daarna geen toename meer van resistentie tegen ceftriaxon gemeld, maar de rapportage van latere jaren is nog niet definitief.

In de huidige CDC-, BASHH- en IUSTI-richtlijnen wordt als eerstelijns therapie een combinatie van ceftriaxon en azitromycine aanbevolen. Doordat circa 10% van alle gonokokken resistent is tegen azitromycine, is het niet verwonderlijk dat er regelmatig berichten zijn uit het buitenland van Ng die resistent zijn tegen een dergelijke eerstelijns behandeling, waarbij dan vrijwel steeds alleen gedoeld wordt op azitromycineresistentie; dubbelresistente stammen zijn nog nooit beschreven (Chisholm, 2016). In het Verenigd Koninkrijk is dit wel vastgesteld bij een heteroseksuele man na een reis naar Japan. In eerste instantie was gonorroe gevoelig voor azitromycine en ceftriaxon, maar na behandeling met 500 mg ceftriaxon en 1 gr azitromycine werd een dubbelresistente stam uit de farynx gekweekt. Klaring trad op na behandeling met een dubbele dosis van beide antibiotica (Fifer, 2015). Uit mathematische modellering blijkt dat bij reeds aanwezige resistentie tegen azitromycine (zoals in Nederland) het routinematig gaan voorschrijven van combinatietherapie het ontstaan van multidrugresistentie niet substantieel zal vertragen.

B2.6.2 Voorkomen in Nederland

Naast de 5400 gonorroe-infecties die inmiddels jaarlijks bij de soacentra worden opgespoord, worden elk jaar naar schatting ook nog eens 6000-7000 gonorroe-infecties door huisartsen gevonden (Van den Broek, 2016).

Van 1984 tot 1999 is in Nederland het aantal nieuwe gevallen van gonorroe sterk gedaald. Dit wordt wel in verband gebracht met een verandering van het seksueel gedrag ten gevolge van de hivepidemie (Cairo, 2001). Na 1994 stabiliseerde de incidentie gedurende een aantal jaren op een lager niveau. De aantallen infecties die gevonden worden bij de soacentra nemen sinds 1999 jaarlijks toe, mede door het versterkte testbeleid. Vanaf 2004 was er een lichte daling van het aantal gonorroediagnoses te zien binnen de soacentra, maar net als in de rest van Europa steeg het aantal gevallen weer sinds 2008. Ook in Nederland wordt gonorroe vaker bij mannen vastgesteld. De verhouding man-vrouw is ongeveer 4:1, vooral door de hoge frequentie bij MSM. In 2015 werd 68% van de in totaal 5391 diagnoses in de soacentra gesteld bij MSM (Van den Broek, 2016). Bij MSM steeg zowel het absolute aantal opgespoorde gevallen van gonorroe als het percentage positieve testen in de periode 2008-2015.

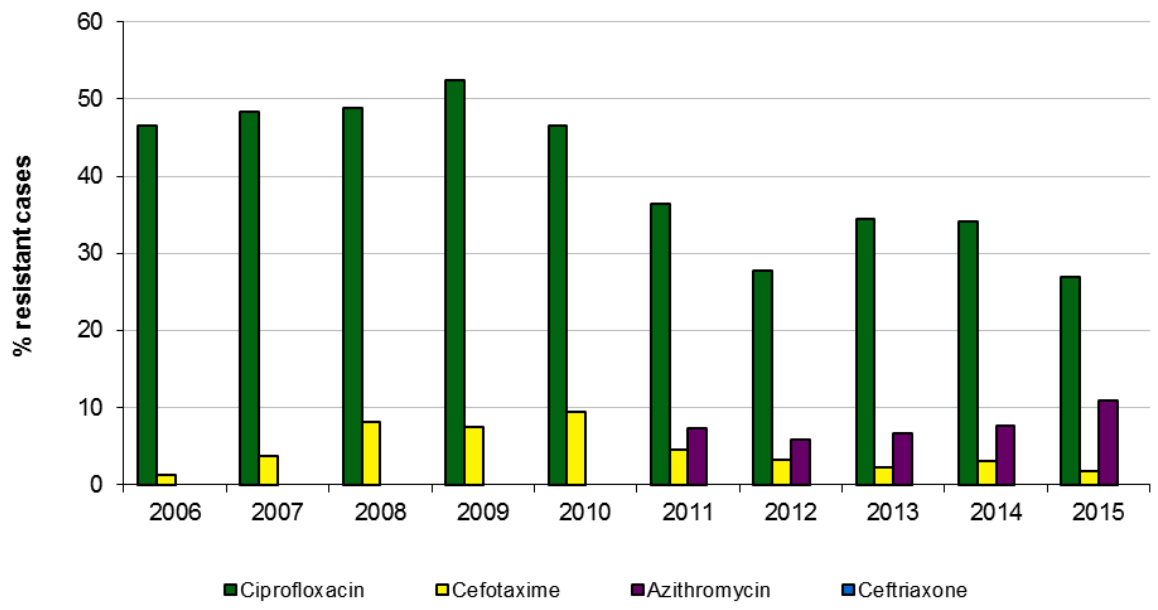
Resistentieontwikkeling in Nederland

Tot nu toe wist Ng na kortere of langere tijd resistentie te ontwikkelen tegen alle gebruikte antibiotica (Koedijk, 2010; Peerbooms, 2001; Van Dam, 2014). Daarom is het zeer wel mogelijk dat het slechts een kwestie van tijd is eer ook resistentie tegen het enige nog empirisch effectief te gebruiken middel (ceftriaxon) ontstaat (ECDC, 2015; Unemo, 2012; Ohnishi, 2011).

In Nederland wordt resistentieontwikkeling sinds 2006 systematisch in kaart gebracht bij de soapoliklinieken via GRAS (Hofstraat, 2016). Hieruit blijkt dat er in Nederland nog geen resistentie tegen ceftriaxon is vastgesteld, al worden er wel minder gevoelige stammen aangetroffen. Therapiefalen na gebruik van ceftriaxon is in Nederland nog niet gerapporteerd, echter eerder wel in Europa in Noorwegen en Zweden (Unemo, 2010; Unemo, 2011). De resistentie tegen ciprofloxacine die in Nederland in 2009 rond de 50% lag is inmiddels gedaald tot rond de 25%. Resistentie tegen azitromycine stijgt geleidelijk (figuur B2-1).

Omdat het afkappunt voor azitromycine waarop een stam als gevoelig of resistent wordt beoordeeld zoals vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) binnen de verdeling van de MICs (minimum inhibitory concentratie) van natuurlijk voorkomende stammen ligt, kunnen aanzienlijke schommelingen in resistentie optreden tussen verschillende jaren en zijn resultaten van verschillende laboratoria ook niet goed vergelijkbaar. Er zijn relatief veel stammen met een MIC rond het afkappunt. De continue toename van de MIC over de tijd ondersteunt echter de observatie dat gonorroe (ook) in Nederland verminderd gevoelig aan het worden is voor azitromycine (Hofstraat, 2016), waarmee het eventuele inzetten van azitromycine als reservemiddel weinig opportuun is.

Zolang er geen alternatief middel beschikbaar is, is vroegopsporing van eventuele verminderd gevoelige en resistente stammen essentieel om verspreiding te voorkomen en tijd te winnen. Het is van belang dat de winst in de bestrijding van gonorroe behaald door de snelle en sensitieve NAAT-diagnostiek niet verloren gaat door het niet meer beschikbaar zijn van kweken voor gevoeligheidsbepalingen waardoor resistentie pas na verspreiding zal blijken. Het ontbreken van kweken is met name een risico bij asymptomatische infecties bij hoogrisicopatiënten. Faryngale infecties geven het hoogste risico op resistentievorming (Weinstock, 2009; Tapsall, 2009; Unemo, 2010; Unemo, 2011; Unemo, 2012; Chen, 2013; Read, 2013; Golparian, 2014). Asymptomatische NAAT-positieve patiënten komen niet altijd terug en bij diegenen die enige tijd na een positieve NAAT wel terugkomen, is de kans op een positieve kweek kleiner.



Figuur B2-1. Resistentie van gonokokken, gekweekt in Nederland, voor verschillende antibiotica, met gebruik van de EUCAST-grenswaarden. Ceftriaxon werd niet getest in de periode 2006-2015. Bron: GRAS-project (RIVM, 2016).

B2.7 Preventie

B2.7.1 Immunisatie

Een vaccin tegen gonorroe is niet beschikbaar.

B2.7.2 Algemene preventieve maatregelen

Vermijden van onveilig seksueel contact ofwel vermijden dat geïnfecteerde urethrale, vaginale of anale excreten van de ene partner in aanraking komt met het slijmvlies van de andere partner.

Seksuele overdracht van gonorroe kan sterk worden verminderd door het gebruik van condooms en/of beflapjes. Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op het al dan niet gebruiken van een

condoom (attitude, gedrag, vaardigheden). Het is van belang om deze te bespreken tijdens counseling (zie hoofdstuk C4).

B2.7.3 Desinfectie

Niet van toepassing.

B2.8 Maatregelen

B2.8.1 Meldingsplicht

De meldingsplicht van gonorroe is per 1 april 1999 vervallen. Tot die tijd werden jaarlijks omstreeks 1200 gevallen gemeld. Sinds december 2008 geldt voor alle artsen een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen gonorroe vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V, paragraaf 2, Artikel 21.3).

B2.8.2 Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Zie voor dit onderdeel hoofdstuk C4. Bij een man met symptomatische gonorroe vindt partnerwaarschuwing plaats van alle seksuele partners in de 4-6 weken voorafgaand aan de klachten. Bij asymptomatische gonorroe worden alle sekspartners tot 6 maanden terug gewaarschuwd.

Indien alleen een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld is, maar er wel met behandeling wordt begonnen, moet worden aangeraden wel de huidige partner(s), maar nog niet de vorige partner(s) te waarschuwen en daarmee te wachten tot de definitieve diagnose bekend is (zie ook hoofdstuk A1). Als duidelijk is dat de infectie al langer bestaat, wordt zo mogelijk verder teruggegaan in de tijd.

Bij mannen met asymptomatische gonorroe en bij vrouwen worden alle partners van de laatste 6 maanden gewaarschuwd. Het meegeven (en toelichten hoe te gebruiken) van zogenaamde contactstroken en schriftelijk informatiemateriaal kan ondersteunend zijn bij het waarschuwen van partner(s).

In een vervolgafspraak kan worden nagegaan of de partner(s) gewaarschuwd zijn (zie ook hoofdstuk C4).

B2.8.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Bij een adequate therapie is het risico van overdracht waarschijnlijk binnen 24 uur verdwenen, maar over het algemeen wordt geadviseerd tot een week na de behandeling geen seksueel contact te hebben. Om ‘pingponginfecties’ te voorkomen moet(en) ook de seksuele partner(s) onderzocht, getest en behandeld worden. Indien dit advies niet kan worden opgevolgd, wordt aangeraden in elk geval een condoom (of bij beffen een beflapje) te gebruiken, ook als de partner gelijktijdig wordt behandeld (zie voor partnerbehandeling hoofdstuk C4).

B2.8.4 Overige maatregelen

Voorlichting

Het is van belang dat er zo snel mogelijk een gesprek wordt gehouden met de cliënt en voorlichting wordt gegeven over de besmettingsweg, de besmettelijke periode, de besmettelijkheid, behandeling en preventie. Daarnaast is het belangrijk om gedragsverandering te ondersteunen door counseling. Motivational interviewing kan hierbij een goed hulpmiddel zijn.

Inschakelen van andere instanties

Ter ondersteuning van bron en contactopsporing kan een beroep op de lokale GGD worden gedaan.

B2.9 Behandeling

B2.9.1 Primaire behandeling

Geadviseerd wordt om behandeling te starten als een van de onderstaande diagnostische testen positief is:

- een positieve amplificatietest (NAAT);

- een positieve kweek;
- een positief grampreparaat/methyleenblauwkleuring bij mannen (cave fout-positieve testuitslag ten gevolge van aanwezigheid van andere Neisseriaceae) (Leeman, 1996).

Behandeling kan eveneens worden gestart na afname van materiaal voor diagnostiek bij:

- syndroommanagement (behandeling instellen op basis van klachten);
- vaste seksuele partners (met onbeschermd seksueel contact) van patiënten met gonorroe;
- patiënten waarbij een conjunctivitis aanwezig is met vermoeden dat de cornea is aangedaan; deze patiënten dienen tevens verwezen te worden naar een oogarts voor gespecialiseerde behandeling.

Aanbevolen behandeling van gonorroe

Bij een klinisch verdachte gonorroe met positief grampreparaat:

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig (Ison, 2004; Bignell, 2011); poeder (500 mg) voor i.m. injectie oplossen in 2 ml lidocaïnehydrochloride 10 mg/ml (1%) oplossing (pijnpreventie).

Relatieve contra-indicaties: allergie voor cefalosporines of anafylactische reactie op penicilline. Volgens de literatuur is het risico op kruisreacties bij cefalosporines van de derde en vierde generaties (waaronder ceftriaxon) verwaarloosbaar bij personen, die penicilline-allergie hebben (Campagna, 2012; Pichichero, 2014). Bij een allergie voor lidocaïne, deze achterwege laten. Bij zwangeren kan lidocaïne veilig gebruikt worden.

Diverse recente Europese en VS-richtlijnen bevelen een combinatie van cefalosporine en azitromycine aan als eerste keuze voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe (Bignell, 2012; Lancaster, 2015;CDC, 2015). Voor deze herziening van de richtlijn zijn de argumenten hiervoor opnieuw gewogen, mede in het licht van de Nederlandse data (zie paragraaf B2.6.2) en wederom is deze combinatietherapie niet overgenomen als primaire keus vanwege:

- het vooralsnog uitblijven van gerapporteerde ceftriaxonresistentie en/of therapiefalen na ceftriaxonbehandeling in Nederland;
- het gebrek aan bewijs dat combinatietherapie effectief is voor de behandeling van ceftriaxonresistente gonorroe;
- het gebrek aan bewijs dat combinatietherapie effectief is in het vertragen of voorkomen van de verspreiding van gonorroeresistentie; en
- de al relatief hoge resistentie tegen azitromycine in Nederland (al jaren boven de 5% die WHO als afkappunt hanteert om een middel niet meer empirisch in te zetten) (zie figuur B2-1). Dit wordt ook ondersteund door uitkomsten van wiskundige modellering van de dynamiek van Ng (Xiridou, 2015).

Alternatieve behandeling van gonorroe

Alleen op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijvoorbeeld:

- ciprofloxacine 500 mg p.o., eenmalig; of:
- amoxicilline 3000 mg p.o., eenmalig.

Tweede keuze bij absolute contra-indicatie voor ceftriaxon i.m. en ontbreken van resistentiepatroon van de stam:

- azitromycine, 2000 mg p.o., eenmalig (4 tabletten van 500 mg).

Hoewel deze behandeling in het verleden bewezen effectief was (Handsfield, 1994) is intussen resistentie voor azitromycine en therapiefalen beschreven. In Nederland lag het resistentiepercentage in 2015 rond de 10% en het is niet onaannemelijk dat dit verder toeneemt. Daarnaast zijn de gastro-intestinale bijwerkingen bij deze dosering aanzienlijk groter dan na een dosering van 1 g, maar deze laatste dosering is niet bewezen effectief. Na orale behandeling met azitromycine is een controle middels NAAT 4 tot 6 weken na behandeling geïndiceerd.

In de meest recente IUSTI/WHO-richtlijn worden als alternatieve therapie bij ceftriaxon therapiefalen de volgende combinaties geadviseerd (Bignell, 2012):

- ceftriaxon 1000 mg i.m., eenmalig; en: azitromycine 2000 mg p.o., eenmalig;
- gentamicine 240 mg i.m., eenmalig; en: azitromycine 2000 mg p.o., eenmalig;
- spectinomycine (in Nederland op dit moment niet leverbaar) 2000 mg i.m., eenmalig; en: azitromycine 2000 mg p.o., eenmalig.

Voor alle 3 genoemde combinaties is op dit moment geen evidence over de effectiviteit voorhanden. Indien een kweek beschikbaar is, kan een antibioticum geselecteerd worden waar Ng nog wel gevoelig voor zou moeten zijn.

Behandeling van kinderen

Behandeling voor gonorroe bij kinderen kan worden overwogen als er een verhoogd risico voor infectie bestaat, bijvoorbeeld bij seksueel misbruik waarbij de dader mogelijk besmet is, als testen niet kunnen worden gedaan of worden geweigerd, als niet wordt verwacht dat het kind terugkomt voor behandeling, of als tijdens de follow-up klachten zijn ontstaan (Woods, 2005).

De behandeling van prepuberale kinderen in geval van gonorroe met vulvovaginitis bestaat uit:

- ceftriaxon 50 mg/kg i.m., eenmalig, maximaal 500 mg (zie Kinderformularium).

Bij gedisseminеerde gonorroe geldt:

- ceftriaxon 50 mg/kg/24 uur i.v., gedurende 7 dagen.

Behandeling in bijzondere situaties (bij bewezen Ng infectie):

1. Faryngeale Ng-infectie:

- 1e keus: ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig;
- 2e keus: ciprofloxacine 500 mg p.o., eenmalig als op basis van kweek chinolonengevoelig.

2. Ng-infectie bij borstvoeding of zwangerschap:

- 1e keus: ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig;
- alternatief: op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijvoorbeeld amoxicilline 3000 mg p.o. (tetracyclines en chinolonen vermijden), eenmalig.

3. Anafylaxie voor penicilline (contra-indicatie voor eerste en tweede generatie cefalosporines (Campagna, 2012; Pichichero, 2014):

- ciprofloxacine 500 mg p.o., eenmalig (alleen bij door kweek bewezen gevoeligheid);
- azitromycine 2000 mg p.o., eenmalig 4 tabletten van 500 mg (met nacontrole, zie boven)

4. Ophthalmia neonatorum door Ng-infectie:

- 1e keus: ceftriaxon 50 mg/kg i.v. of i.m. (max. 125 mg);
- 2e keus: cefotaxim 100 mg/kg eenmalig i.m of i.v.

5. Gonokokkenconjunctivitis bij volwassenen:

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig;
- lokale ooglidhygiëne.

6. Gegeneraliseerde infectie (bacteriëmie):

- ceftriaxon 1000 mg i.m. of i.v., om de 24 uur gedurende 7 dagen; bij klinische verbetering en bewezen gevoeligheid voor ciprofloxacin kan overgegaan worden op ciprofloxacin 2 dd 500 mg na 48 uur.

Voor behandelingsadviezen ten aanzien van ‘syndromic management’ van de man met urethritisklachten (dysurie en/of exsudaat) bij een eerste visite, zie hoofdstuk A1.

B2.9.2 Nacontrole

Controle na behandeling is niet nodig indien behandeld is volgens de eerste keus standaardbehandeling (ceftriaxon i.m.).

Controle is wel geïndiceerd:

- na elke alternatieve behandeling van gonorroe en behandeling die niet conform bovenstaande richtlijn is geschied;
- bij persisterende klachten, (in dit geval ook kweek afnemen!);
- bij re-expositie aan onbehandelde bron (in dat geval ook testen op andere soa’s).

Uit oogpunt van monitoring van optredende resistentie is er op soapoliklinieken wel een plaats voor het controleren na behandeling van faryngeale gonorroe, omdat de behandeling daarvan minder effectief is dan de behandeling van ongecompliceerde anogenitale gonorroe. Er bestaat literatuur over het falen van cefixim (en ook bij cefuroxim-axetil) p.o. bij faryngeale gonorroe (Unemo, 2010) zelfs over het falen van ceftriaxon 250 mg en 500 mg daarbij, terwijl 1000 mg i.v. wel effectief was (Unemo, 2011).

De controletest dient indien NAAT-onderzoek plaatsvindt minimaal 3 weken na het beëindigen van de behandeling plaats te vinden. Kweekonderzoek met resistentiebepaling bij persisterende klachten kan al 1-2 dagen na het beëindigen van de behandeling gedaan worden.

Bij syndromale behandeling van gonorroe (op basis van evidente klachten of direct diagnostiek) wordt soms een mogelijke Ct-infectie wel al meebehandeld. Voorkeursbehandeling daarvoor is 1000 mg azitromycine eenmalig (zie verder hoofdstuk B1). Er is geen bewijs dat dit nuttig is bij een negatieve NAAT voor Ct.

Als algemene richtlijn: vanaf 24 uur na einde van de behandeling is een patiënt met gonorroe niet meer infectieus. Daarna behoeft de patiënt geen beschermende maatregelen tegen overdracht meer te nemen. Om partnerbehandeling mogelijk te maken kan een langere periode noodzakelijk zijn (zie verder paragraaf B2.8).

Literatuur

- Bignell C, Fitzgerald M. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 541-547. https://www.bashh.org/guidelines.
- Bignell C, Unemo M. *2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. Revision date: 1 November 2012. IUTSI, 2012. https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf.
- Cairo I. Gegevens dermatologische SOA-poliklinieken 1991-2000. *SOA bulletin* 2001: 22(2): 4-6.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012; 42: 612-620.
- CDC. Gonoccocal infections. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm.
- Chisholm SA, Wilson J, Alexander S, Tripodo F, Al-Shahib A, Schaefer U, Lythgow K, Fifer H. An outbreak of high-level azithromycin resistant Neisseria gonorrhoeae in England. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 365-367.
- Chen MY, Stevens K, Tideman R, Zaia A, Tomita T, Fairley CK, Lahra M, Whiley D, Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1445-1447.

- Cook RL, Hutchinson SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systemic review: non-invasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 914-925.
- De Vries HJ, van der Helm JJ, Schim van der Loeff MF, van Dam AP. Multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae with reduced cefotaxim susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, The Netherlands. *Euro Surveill* 2009; 14: pii:19330.
- ECDC. *Sexually transmitted infections in Europe 2013*. ECDC surveillance report. European Center for Disease Prevention and Control, 2015.
- Fang J, Husman C, DeSilva L, Chang R, Peralta L. Evaluation of self-collected vaginal swab, first voided urine and endocervical swab specimens for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gobnorrhoeae in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 355-360.
- Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, Unemo M. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of Gonorrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 2504-2506.
- Goller JL, De Livera AM, Fairley CK, Guy RJ3, Bradshaw CS, Chen MY, Simpson JA, Hocking JS. Population attributable fraction of pelvic inflammatory disease associated with chlamydia and gonorrhoea: a cross-sectional analysis of Australian sexual health clinic data. *Sex Transm Infect* 2016. pii: sextrans-2015-052195 doi: 10.1136/sextrans-2015-052195.
- Golparian D, Ohlsson A, Janson H, Lidbrink P, Richter T, Ekelund O, Fredlund H, Unemo M. Four treatment failures of pharyngeal gonorrhoea with ceftriaxone (500 mg) or cefotaxime (500 mg), Sweden, 2013 and 2014. *Euro Surveill* 2014; 19: pii:20862.
- Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM Jr, McCarty JM, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea: Azithromycin Gonorrhea Study Group. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 107-111.
- Hoebe JPA, Rademaker CW, Brouwers EEHG et al. Acceptability of self taken vaginal swabs and first-catch urine samples for the diagnosis urogenital Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae with an amplified DNA assay in young women attending a public health sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 491-495.
- Hofstraat S, van Benthem B, van Dam A, Linde I. Trends en determinanten van resistentie van Neisseria gonorrhoeae in Nederland. *NVMM* 2016; 24: 69-74.
- Hui B, Fairley CK, Chen M, Grulich A, Hocking J, Prestage G, Walker S, Law M, Regan D. Oral and anal sex are key to sustaining gonorrhoea at endemic levels in MSM populations: a mathematical model. *Sex Transm Dis* 2015; 91: 365-369.
- Ison CA, Mouton JW, Jones K, Fenton KA, Livermore DM. Which cephalosporin for gonorrhoea? *Sex Transm Inf* 2004; 80: 386-368.
- Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011; 16: pii:19833.
- Jungmann E, Ison C, Martin IM, Fenton KA. Gonorrhoea in young heterosexuals attending urban STD clinics in Britain: a cross-sectional survey. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 243-248.
- Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 67-74.
- Koedijk FDH, van Veen MG, de Neeling AJ, Linde GB, van der Sande MAB. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 41-45.
- Korenromp EL, Sudaryo MK, de Vlas SJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Wawer MJ, Habbema JD. What proportion of episodes of gonorrhoea and chlamydia becomes symptomatic? *Int J STD AIDS* 2002; 13: 91-101.
- Lancaster JW, Mahoney MV, Mandal S, Lawrence KR. Update on treatment options for gonococcal infections. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 856-868.
- Leeman FWJ, van Voorst Vader PC van, Mulder JG, Tensen A. Besmetting met anogenitale meningokokken. *SOA-bulletin* 1996; 17: 18-20.

- Lycke E, Lowhagen GB, Hallhagen G, Johanisson G, Ramstedt K. The risk of transmission of genital Chlamydia trachomatis infection is less than that of genital Neisseria gonorrhoea infection. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 6-10.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th Edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2015.
- Masek BJ, Arora N, Quinn N, Aumakhan B, Holden J, Hardick A, Agreda P, Barnes M, Gaydos CA. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1663-1667.
- Maze MJ, Young S, Creighton J, Anderson T, Werno A. Nucleic acid amplification of the opa gene for detection of Neisseria gonorrhoeae: experience from a diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1128-1129.
- Moncada J, Schachter J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1657-1662.
- Monfort L, Caro V, Devaux Z, Delannoy AS, Brisse S, Sednaoui P. First Neisseria gonorrhoeae genotyping analysis in France: identification of a strain cluster with reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3540-3545.
- Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, Wheeler SL, Koblin B, Coates T, Chesney M, Colfax GN. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1284-1289.
- Nielsen R, Søndergaard J. Asymptomatic male and female gonorrhoea. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 499-501.
- Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, Kitawaki J. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 148-149.
- Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Kitawaki J, Unemo M. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3538-3545.
- Peerbooms PGH, Spaargaren J, Fennam JSA, Cairo I, Coutinho RA. Toename van chinolonresistentie bij Neisseria gonorrhoeae in Amsterdam. *Ned Tijdschrift Geneeskd* 2001; 145: 1899-1900.
- Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 404-412.
- Read PJ, Limnios EA, McNulty A, Whiley D, Lahra MMl. One confirmed and one suspected case of pharyngeal gonorrhoea treatment failure following 500 mg ceftriaxone in Sydney, Australia. *Sex Health* 2013; 10: 460-462.
- Schachter J, Chernessky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, Jordan JA, Janda W, Hook EW. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the Aptima Assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 725-728.
- Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the orofarynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 637-642.
- Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med* 1996; 72: 422-426.
- Tapsall J, Read P, Carmody C, Bourne C, Ray S, Limnios A, Sloots T, Whiley D. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol* 2009; 58: 683-687.

- Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010; 15: pii:19721.
- Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011; 16: pii:19792.
- Unemo M, Golparian D, Potocnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro *Surveill* 2012; 17: pii:20200.
- Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1273-1280.
- Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012; 7: 1401-1422.
- Van Dam AP, van Ogtrop ML, Golparian D, Mehrtens J, de Vries HJ, Unemo M. Verified clinical failure with cefotaxime 1 g for treatment of gonorrhoea in the Netherlands: a case report. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 513-514.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem Al, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal gonorrhea: an important reservoir of infection? *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1798-1800.
- Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, Pedersen AH, Holmes KK. Clinical spectrum of gonococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 1973; 288: 181-185.
- Wind CM, de Vries HJ, Schim van der Loeff MF, Unemo M, van Dam AP. Successful combination of nucleic acid amplification test diagnostics and targeted deferred Neisseria gonorrhoeae culture. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1884-1890.
- Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 258-270.
- WHO. *Guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization, 2016.
- Xiridou M, Soetens LC, Koedijk FD, van der Sande MAB, Wallinga J. Public health measures to control the spread of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in men who have sex with men. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1575-1584.

B3. Syfilis

B3.1 Algemeen

“He who knows syphilis, knows medicine” Sir William Osler (Singh, 1999).

Syfilis is een ziekte met een zeer wisselend klinisch beloop. De ziekte wordt wel ‘the great imitator’ genoemd omdat de diverse klinische manifestaties van syfilis overeenkomen met andere ziektebeelden. Syfilis komt wereldwijd voor.

In de westerse landen was vanaf medio jaren negentig van de vorige eeuw sprake van een sterke stijging van syfilis onder MSM. Redenen voor deze stijging zijn niet goed bekend. Zo is geopperd dat de introductie van effectieve antiretrovirale therapie voor hivinfectie heeft geleid tot meer onveilig seksueel gedrag, omdat hivinfectie niet langer als een dodelijke ziekte werd beschouwd. Dit fenomeen wordt ook wel hivoptimisme genoemd (Van der Bij, 2011).

Na 2005 nam de incidentie in Europa af, maar sinds 2010 wordt door de ECDC weer een toename waargenomen tot 5,1 per 100.000 personen in 2014. Het betreft vooral mannen (6:1) en het merendeel van de patiënten is ouder dan 25 jaar. Bijna twee derde van de syfiliscasussen waarvan transmissiegegevens bekend zijn, betreft MSM (ECDC, 2015). Een RIVM-rapport over 2015 toont aan dat het aantal positieve syfilistesten de voorbije jaren duidelijk is gestegen zowel onder hivnegatieve als hivpositieve MSM (in deze laatste groep van 6% in 2011 naar 8% in 2015) (Van den Broek, 2016). In 2015 werden er 942 nieuwe syfilisdiagnoses gesteld onder MSM, wat meteen ook het hoogste aantal is van de voorbije 6 jaar. In vergelijking met 2009 (n=512) is dit bijna een verdubbeling maar dit wordt ten dele verklaard door een gelijktijdige toename in het aantal geteste patiënten.

B3.2 Ziekte

B3.2.1 Verwekker

De verwekker van syfilis, *Treponema pallidum subspecies pallidum*, is een spiraalvormige bacterie en behoort tot de familie van Spirochaetaceae (spiraalvormigen) (CDC, 2015). Bij de mens zijn er 4 pathogene en 6 niet-pathogene treponema’s; naast syfilis worden de non-venerische trepanomatosen zoals bejel, non-venerische of endemische syfilis (*T. pallidum ssp. endemicum*), yaws (*T. pallidum ssp. pertenue*) en pinta (*T. carateum*) veroorzaakt door verschillende treponema’s. Deze treponemasoorten worden door huid-huidcontact overgedragen en veroorzaken huidinfecties op kinderleeftijd. Er bestaat een sterke immunologische kruisreactie tegen de verschillende soorten treponema’s, wat de juiste interpretatie van serologische diagnostiek bemoeilijkt. Andere leden van het genus *Treponema* komen als commensaal voor in de mondholte, het maag-darmkanaal en de genitale regio van zowel mens als dier.

T. pallidum ssp. pallidum is een strikt anaeroob groeiend, obligaat humaan pathogeen en varieert in diameter van 0,10 tot 0,18 µm en van 6 tot 20 µm in lengte, te zwak gekleurd voor een lichtmicroscoop, maar wel zichtbaar met donkerveldmicroscopie als een spiraalvormige bacterie met een kurkentrekkerachtige beweging. *T. pallidum ssp. pallidum* heeft 9-24 windingen en 6 flagellen (Holmes, 2008; Singh, 1999). De bacterie groeit relatief traag (delingstijd elke 30-33 uur).

B3.2.2 Pathogenese

De spirocheet *Treponema pallidum ssp. pallidum* dringt waarschijnlijk de huid of mucosa binnen door microlaesies, ontstaan tijdens seksuele activiteit of pre-existent aanwezig. Vermoedelijk kunnen treponema’s een intacte huid niet penetreren. Ook via bloedproducten of orgaantransplantatie kan de infectie worden overgebracht. Met de huidige routinematige screening van donoren is die route van transmissie echter bijna geheel uitgesloten. Na inoculatie binden treponema’s zich aan gastheercellen, waarbij ze zich ook kunnen delen. Enkele uren na inoculatie kunnen treponema’s migreren naar regionale lymfeklieren en daar groeien om zich vervolgens via de circulatie te verspreiden naar verschillende organen, waaronder de ogen en het centraal zenuwstelsel. Het histopathologisch beeld wordt gekarakteriseerd door vasculaire veranderingen, met endarteritis en periarteritis en vele jaren of decennia later de zogenaamde gummateuze ontstekingsreacties (Holmes, 2008; Singh, 1999).

Het klinisch beloop van syfilis wordt ingedeeld in primaire, secundaire, latente en tertiaire syfilis (zie paragraaf B3.2.4). Bij primaire syfilis is er een primaire laesie, aanvankelijk in de vorm van een stug aanvoelende papel, die na enkele dagen in het centrum kapot gaat en dan overgaat in een stevig aanvoelend meestal pijnloos ulcus (ulcus durum). Al binnen enkele uren vindt verspreiding van spirocheten plaats via lymfe- en bloedvaten, zodat syfilis van meet af aan als een systemische infectie moet worden beschouwd. De bacterie kan vrijwel elk orgaan infecteren, ook het centrale zenuwstelsel. In de primaire laesie worden aanvankelijk veel spirocheten aangetroffen. Spontane genezing van de primaire laesie komt door een celgemedieerde immuunrespons waarbij treponema's gefagocyteerd en gedood worden door geactiveerde macrofagen (spontaan binnen 4 tot 6 weken). Hierbij spelen lymfokines, interferon en interleukine een rol. De meerderheid van de treponema's wordt vernietigd, maar een klein aantal kan persisteren, mogelijk door veranderde oppervlakte-eigenschappen, waardoor de beschreven immuunreacties niet werken (Holmes, 2008; Singh, 1999).

Tussen 6 en 12 weken (en soms tot 12 maanden) na het contact treden de verschijnselen van secundaire syfilis op. Treponema kan dan in vrijwel alle organen worden aangetroffen. Ook de slijmvlieslaesies in deze periode zijn infectieus. In secundaire syfilis spelen vasculaire veranderingen een belangrijke rol, maar er zijn ook histologische veranderingen in de dermis en epidermis. Ook wordt neerslag van immuuncomplexen in de huid en in de nieren (glomerulonefritis) gezien.

In de latente fase worden treponema's vooral in de milt en in de lymfeklieren gevonden. Treponemale antistoffen zijn in deze fase aantoonbaar (CDC, 2015). Spontane eradicatie van treponema's gebeurt waarschijnlijk niet. Ongeveer een derde van de onbehandelde patiënten in deze fase evolueren naar tertiaire syfilis en circa twee derde blijft levenslang latent. De diagnose latente syfilis wordt vaak gesteld op basis van positieve syfilisdiagnostiek, terwijl anamnestisch niets bekend is van een primaire of secundaire syfilis.

Progressie naar tertiaire syfilis treedt op na tientallen jaren en is waarschijnlijk een gevolg van het uitdoven van de immuunrespons. Treponema's invaderen nu het centrale zenuwstelsel (neurosyfilis), huid, cardiovasculaire structuren en andere organen, waar ontstekingsreacties en een vertraagde hypersensitiviteitreactie ontstaan.

In het syfilitische aneurysma van de aorta worden treponema's in de aortawand gezien met ontstekingsinfiltraten rond de vasa vasorum (obliteratieve endarteritis), later gummata en verlittekening. Vasculaire veranderingen en lokale ontstekingsreacties liggen ook ten grondslag aan syfilitische meningitis en parenchymateuze neurosyfilis.

Bij zwangeren kan syfilis een congenitale infectie van de vrucht tot gevolg hebben.

B3.2.3 Incubatieperiode

De incubatieperiode is 10 tot 90 dagen, gemiddeld 3 weken voor het ontstaan van de primaire laesie. De periode is korter naarmate het inoculum van de besmetting hoger is geweest. De periode tussen besmetting en het ontstaan van secundaire syfilis is 6 weken (4 tot 8 weken na primaire laesie) tot 12 maanden. De periode voor het ontstaan van tertiaire syfilis is 2 tot 30 jaar na besmetting (Egglestone, 2000; Fennema, 1999; Holmes, 2008; Kohl, 1999).

B3.2.4 Ziekteverschijnselen

Vanwege de verschillende stadia en het spectrum van verschillende afwijkingen in meerdere orgaansystemen wordt syfilis ook wel 'the great imitator' genoemd. Een doorgemaakte infectie met *T. pallidum* beschermt niet (of slechts tijdelijk en gedeeltelijk) tegen herinfecties.

Definities

Klinische syfilis wordt als volgt ingedeeld:

- primaire syfilis (syfilis I): symptomatisch, primaire laesie;
- secundaire syfilis (syfilis II): symptomatisch, gegeneraliseerd;
- latente syfilis: de asymptomatische latentieperiode tussen secundaire en tertiaire syfilis:

- syfilis latens recens of vroege latente syfilis: volgens de meeste richtlijnen, inclusief die van het CDC, besmetting korter dan 1 jaar geleden (WHO spreekt bij syfilis latens recens van besmetting korter dan 2 jaar geleden);
- syfilis latens tarda of late latente syfilis: besmetting meer dan 1 jaar geleden (volgens WHO besmetting meer dan 2 jaar geleden);
- latente syfilis van onbepaalde duur: klinisch te beschouwen als syfilis latens tarda;

- tertiaire syfilis: symptomatisch, omvat onder andere cardiovasculaire syfilis, neurosyfilis en orgaansyfilis (maar neurosyfilis kan in elk stadium van syfilis optreden).

Primaire syfilis

De klassieke laesie van primaire syfilis is een solitair, pijnloos, ulcus met of zonder een necrotisch beslag op de plaats van inoculatie, meestal de genitalia, maar soms ook anorectaal of in de mond. Zelfs op de vingers en andere plaatsen op de huid kunnen laesies voorkomen, afhankelijk van de primaire introductie van spirocheten (CDC, 2015). De laesies bevatten spirocheten en zijn besmettelijk. In 80% van de gevallen is er ook pijnloze regionale lymfklierzwelling. Een solitaire laesie is klassiek, maar multipele laesies komen ook voor. Ook zonder behandeling verdwijnt het ulcus na 3 tot 6 weken (Holmes, 2008; Singh, 1999).

Secundaire syfilis

Binnen enkele uren nadat de besmetting met syfilis heeft plaatsgevonden, volgt verspreiding van de bacterie door het gehele lichaam. Ongeveer 4 tot 8 weken na het ontstaan van de primaire laesie, die soms nog aanwezig is, ontwikkelt zich bij 60-90% van de onbehandelde patiënten het ziektebeeld van secundaire syfilis met symptomen zoals huid- en/of slijmvliesafwijkingen. Meest prominent is een maculopapuleus, niet-jeukend exantheem op de romp en de extremiteiten inclusief handpalmen en voetzolen. Soms verschijnen ook verheven, vochtige papels met een verruceus oppervlak in de plooien van de anus of genitaliën: de zogenaamde condylomata lata. Deze bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate besmettelijk. Ook de slijmvliezen kunnen laesies vertonen. Opvallend is ook de zogenaamde ‘moth-eaten’ alopecia van de hoofdhuid. Alle laesies bevatten spirocheten en zijn in theorie infectieus. Bij intacte huid vindt in het dagelijks verkeer echter geen transmissie plaats. Vaak is er sprake van koorts, malaise, spierpijn en kan botpijn ten gevolge van periostitis en artritis optreden. Ook kunnen in het kader van secundaire syfilis neurologische verschijnselen optreden zoals hersenzenuwuitval ten gevolge van syfilitische meningitis. Hierbij kan plotse visusdaling optreden door uveïtis of papillitis, slechthorendheid of eenzijdige aangezichtsverlamming optreden. Verder kan secundaire syfilis gepaard gaan met hepatitis en glomerulonefritis (door immuuncomplexdepositie). Nog zeldzamer is syfilis maligna, gekenmerkt door multipele gedissemineerde ulceratieve afwijkingen die elk lijken op een primair affect (Holmes, 2008; Singh, 1999).

Latente syfilis

Na de infectieuze periode met syfilis I en II volgt een periode van latentie zonder klinische verschijnselen (CDC, 2015).

Tertiaire syfilis

Twee tot 4 jaar na besmetting kan ‘vroege’ tertiaire orgaansyfilis ontstaan met als kenmerk tuberculoïde nodeuze of ulcererende afwijkingen in huid, slijmvliezen, botten en vrijwel elk inwendig orgaan, de zogenaamde gummata. Het zijn chronisch proliferatieve ontstekingsprocessen (lijkend op granulomen). De symptomen zijn afhankelijk van de getroffen organen (CDC, 2015). Door het antibioticumgebruik is tertiaire syfilis in de westerse wereld een zeldzaamheid geworden. De veelheid van klinische syndromen kan worden ingedeeld in neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis en late benigne syfilis (Sparling, 2008).

Oculaire syfilis

In elk stadium kunnen oogheelkundige afwijkingen ontstaan, maar het meest zien we deze in het secundaire en tertiaire stadium. Alle structuren van het oog kunnen aangedaan zijn, maar meestal wordt een uveïtis gezien. Uveïtis kan gepaard gaan met pijn, roodheid en fotofobie als het een uveïtis anterior betreft; en met klachten van mouches en visusdaling als het een intermediaire, posterior of panuveïtis betreft. Ook kan de oogzenuw (NII) aangedaan zijn met visusdaling en fotopsieën. Minder

vaak voorkomende aandoeningen zijn: conjunctivitis, keratitis, (epi)scleritis en uitval nervus III, IV, VI met scheelzien tot gevolg. Een argyll-robertsonpupil is specifiek voor syfilis en wordt gekarakteriseerd door bilaterale irregulaire en kleine pupillen en 'light near dissociation'(de pupillen worden nauw bij accommodatie maar reageren niet op licht).

Neurosyfilis

Betrokkenheid van het zenuwstelsel kan vroeg en laat in de infectie optreden. Men spreekt van neurosyfilis. In de eerste maanden tot jaren tijdens de primaire of secundaire syfilisfase gaat het meestal om een lokalisatie in de liquorruimte (1, 2 en 3 in onderstaand overzicht). De spirocheten dringen dan het centraal zenuwstelsel binnen en veroorzaken daar asymptomatische meningitis, die te herkennen is aan de veranderingen in de liquor, of geven aanleiding tot een acute meningitis. Beide kunnen genezen zonder behandeling. Pas na jaren kan er tijdens de fase van tertiaire syfilis, na onbehandelde neurosyfilis, ook uitbreiding zijn in het parenchym van de hersenen of het ruggenmerg (4 en 5 in onderstaand overzicht). De achtergebleven treponema's veroorzaken dan meningovasculaire syfilis na 5-12 jaar of de meestal nog later optredende vormen zoals tabes dorsalis of dementia paralytica. Deze late complicaties tabes dorsalis, dementia paralytica en cerebrale gummata zijn zeer zeldzaam, maar vormen wel de belangrijkste reden om neurosyfilis (met liquorafwijkingen) vroeg te diagnosticeren en te behandelen.

Overzicht van de verschillende manifestaties van neurosyfilis:

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

Cardiovasculaire syfilis

Dit is een zeer late vorm van tertiaire syfilis. Symptomen ontstaan 20 tot 30 jaar na besmetting. Belangrijkste verschijnsel is een aneurysma van het ascenderende deel van de aorta door endarteritis obliterans van de vasa vasorum en destructie van de aortaklep (Holmes, 2008; Singh, 1999).

Congenitale syfilis

Preventie van congenitale syfilis is gebaseerd op screening tijdens de zwangerschap, hetgeen voor Nederland kosteneffectief blijkt te zijn (Op de Coul, 2011). Het onderzoek wordt verricht op bloed dat in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgenomen (RIVM, 2016a). Het kan geïndiceerd zijn om het onderzoek te herhalen in het derde trimester bij verdenking op een tijdens de zwangerschap opgelopen syfilis.

Het is van groot belang dat laboratoriumuitslagen tijdig bij de behandelend arts of verloskundige arriveren. Dit is de verantwoordelijkheid van het uitvoerende laboratorium. Elke pasgeborene van een moeder die tijdens of voor de zwangerschap bekend syfilis seropositief was, moet na geboorte door een kinderarts worden onderzocht. Het is de taak van de behandelend arts of verloskundige om tijdig een kinderarts en oogarts in consult te vragen.

Het onderzoek van de neonaat bestaat uit lichamelijk en oogheelkundig onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek. Essentieel is dat de resultaten van het serologisch onderzoek bij de neonaat worden vergeleken met die van het tegelijkertijd afgenomen bloed bij de moeder. In het geval dat de moeder een duidelijk positieve VDRL/RPR tijdens de zwangerschap had (titer ≥ 1:4), het kind klinisch verdacht is voor syfilis of de maternale infectie korter dan 4 weken voor de bevalling behandeld is, dient dit onderzoek cito verricht te worden; in andere situaties is er geen cito-indicatie.

B3.2.5 Immuniteit

Infectie met *T. pallidum* leidt tot een zekere mate van immuniteit, maar de bescherming tegen een herinfectie is verre van volledig. Hoe langer de eerste infectie duurt, hoe sterker de immuniteit. Zowel

de cellulaire als humorale immuniteit speelt hierbij een rol. Zo worden onder andere meer dan 20 verschillende antilichamen (zowel *T. pallidum* specifiek als niet-specifiek) tegen een reeks antigenen geproduceerd. Kleine hoeveelheden IgG-antilichamen kunnen ook na behandeling blijven persisteren, maar re-infectie is dan wel mogelijk (Egglestone, 2000).

B3.3 Besmetting

B3.3.1 Reservoir

Er is geen tussengastheer. De besmettelijke patiënt is het enige reservoir.

B3.3.2 Besmettingsweg

Transmissie van syfilis vindt bij volwassenen vrijwel uitsluitend plaats via seksuele overdracht, dus genitaal, anaal of oraal, waarbij direct contact met actieve (vochtige) laesies nodig is. Bij orogenitale seks kunnen orale laesies ontstaan. Geschat wordt dat inoculatie van een gering aantal treponema's voldoende is voor het ontwikkelen van een primaire laesie. Transmissie van syfilis door bloedtransfusie met bloed van een infectieuze donor is eveneens beschreven. De donor moet dan wel in de infectieuze fase verkeren. Overdracht via gedeelde naalden bij drugsgebruikers of via tatoeage is zeer zeldzaam. Transmissie naar verplegend personeel na direct aanraken van de laesies met blote handen is incidenteel beschreven (Edwards, 1998; Holmes, 2008; Singh, 1999). Transmissie van moeder naar kind is in Nederland als gevolg van prenatale screening erg zeldzaam (RIVM, 2016a).

B3.3.3 Besmettelijke periode

De infectieuze periode voor seksuele (horizontale) transmissie is te schatten op grond van de aanwezigheid van oppervlakkige laesies, de primaire oppervlakkige laesies en later de condylomata lata zijn namelijk zeer besmettelijk tot deze zijn genezen. Daarna duurt de besmettelijkheid vanuit bloed vanaf het moment van de besmetting ongeveer 1 tot 2 jaar. Kortom, in de periode van primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens is de patiënt besmettelijk. Syfilis latens tarda en tertiaire syfilis zijn niet besmettelijk door middel van seksueel contact; wel kan in deze stadia transplacentaire transmissie plaats vinden van moeder op kind.

B3.3.4 Besmettelijkheid

De primaire oppervlakkige laesies en later de condylomata lata zijn zeer besmettelijk. De transmissiekans na een seksueel contact met iemand met een primaire laesie wordt geschat op 30%. Er is geen verschil tussen mannen en vrouwen (Schroeter, 1971; Holmes, 2008; Van Bergen, 2002; Singh, 1999). Voor zover bekend overleeft *Treponema pallidum* niet buiten het lichaam en is andere dan directe overdracht nooit beschreven.

B3.4 Diagnostiek

B3.4.1 Klinische diagnostiek

Zie paragraaf B3.2.4.

B3.4.2 Microbiologische diagnostiek

In de klassieke presentatie is het ulcus durum weinig pijnlijk en komt bij externe druk wondexsudaat (prikkelserum) vrij dat geschikt is voor donkerveldmicroscopie. Donkerveldmicroscopie maakt gebruik van horizontaal invallend licht dat reflecteert op de ragdunne spirocheten, die vervolgens tegen een donkere achtergrond zichtbaar zijn. Bij conventionele lichtmicroscopie zijn de spirocheten door de overmaat aan licht niet zichtbaar. Bij primaire syfilis was donkerveld microscopisch onderzoek voorheen de enige mogelijkheid voor laboratoriumonderzoek, omdat antistoffen pas 4 tot 8 weken na infectie aantoonbaar zijn. Wanneer spirocheten worden gezien, is hiermee op eenvoudige en snelle wijze de diagnose syfilis vastgesteld. Een juiste interpretatie van donkerveldmicroscopie vereist echter de nodige ervaring. Met de komst van zeer sensitieve en specifieke 'in house' ontwikkelde NAAT kan tegenwoordig vrij eenvoudig *T. pallidum* DNA in ulcusuitstrijken worden aangetoond waarmee de diagnose primaire syfilis gesteld is (Heymans, 2010).

Tabel B3-1. Samenvatting diagnostiek syfilis.

Klinisch beeld	Diagnostiek
Verdenking op primaire syfilis	*T. pallidum* NAAT Directe fluorescentietest met behulp van fluorescerende antilichamen op materiaal van ulcus TPHA/TPPA of EIA gevolgd door FTA-ABS of IgG-westernblot; een positieve treponemale test wordt gevolgd door RPR ter bepaling van de activiteit van de infectie (NB in geval van negatieve serologie en klinische verdenking het serologisch onderzoek na 2-4 weken herhalen)
Screening overige vormen van syfilis	TPHA/TPPA of EIA gevolgd door FTA-ABS of IgG-westernblot; een positieve treponemale test wordt gevolgd door RPR ter bepaling van de activiteit van de infectie
Vervolgen therapie	RPR/VDRL-titer (teken van activiteit)
Oculaire syfilis	Naast bovenstaande diagnostiek tevens onderzoek liquor cerebrospinalis; op indicatie voorste oogkamerpunctie met onder andere een PCR op *T. pallidum* (Booth, 2009; Troutbeck, 2013; Cornut, 2011)
Neurosyfilis	Onderzoek op liquor cerebrospinalis TPHA/TPPA, RPR/VDRL, leukocyten; RPR/VDRL is de standaardtest (NB het gebruik van de TPHA/TPPA-indices geeft dikwijls niet meer inzicht en een geïsoleerde abnormale TPHA- of TPPA-index zonder andere aanwijzingen voor neurosyfilis is op zich onvoldoende om de diagnose te stellen)
Congenitale syfilis	TPHA/TPPA, EIA, immunoblot IgG en IgM (bevestiging), RPR/VDRL Zowel neonatale als maternale antistoffen bepalen neonatale IgM-antistoffen Eventueel tijdens zwangerschap echo op foetale afwijkingen Zie ook Draaiboek Prenatale screening infectieziekten en erytrocytenimmunisatie (RIVM, 2016a).

Serologische testen

Non-treponemale testen

Non-treponemale testen zijn VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en RPR (rapid plasma reagin). Beide testen zijn valide, maar de kwantitatieve resultaten kunnen niet vergeleken worden omdat de RPR-titers vaak hoger zijn dan de VDRL-titers. Met de niet-treponemale testen worden antistoffen aangetoond die gericht zijn tegen lipoïde materiaal dat vrijkomt bij endotheelcelbeschadiging door infectie en tegen lipiden uit de bacteriewand van *T. pallidum* zelf. Om onderscheid te maken tussen een actieve en doorgemaakte infectie gebruikt men een van beide testen. De uitslag hiervan is een maat voor de activiteit van infectie. Een positieve uitslag duidt in het algemeen op een actieve of recentelijk behandelde syfilis. Na adequate behandeling verdwijnen antistoffen die in de VDRL- of RPR-test reageren meestal en zal de test uiteindelijk vaak negatief worden. De VDRL- of RPR-test wordt daarom ook gebruikt om het effect van behandeling te vervolgen. Bij sommige patiënten treedt echter een zogenaamde ‘serofast’-reactie op, waarbij nontreponemale antilichamen voor een langere tijd of zelfs levenslang persisteren. Om de diagnose neurosyfilis te stellen heeft VDRL duidelijk de voorkeur; gebleken is dat RPR-bepaling op liquor een veel lagere sensitiviteit heeft dan VDRL ter bevestiging van neurolues (Marra, 2012). In Nederland wordt echter in de meeste laboratoria de RPR-test gedaan en daarom wordt in deze richtlijn ook de RPR-test aanbevolen.

Treponemale testen

Voorbeelden van treponemale testen zijn TPHA/TPPA (*T. pallidum* haemagglutination assay/*T. palllidum* particle agglutination), EIA (enzyme immuno assay) en CLIA (chemiluminescence

immuno assay). Ook de FTA-ABS (fluorescence treponemal antibody-absorption test) en de westernblot zijn treponemale testen die vaak als confirmatietest worden gebruikt. In eerste instantie wordt een treponemale test gebruikt als screeningstest om specifieke treponema-antilichamen op te sporen.

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

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

Liquoronderzoek

Neurosyfilis wordt vastgesteld door serologisch onderzoek op liquor cerebrospinalis om lokale antistofproductie aan te tonen. Bij patiënten met syfilis en neurologische symptomen (onder andere meningitis, gehoorverlies) of oogaandoeningen (onder andere uveitis, iritis, neuritis optica) moet aanvullend liquor en/of oftalmologisch (spleetlamp, fundoscopie, voorste oogkamerpunctie) en/of otologisch onderzoek plaatsvinden.

Voor het stellen van de diagnose neurosyfilis gelden de volgende uitgangspunten:

De VDRL/RPR en het celgetal in de liquor geven informatie over ziekteactiviteit en zijn de belangrijkste liquorbepalingen. Normaal zijn er maximaal 5 cellen per mm^3 cellen aantoonbaar, meestal mononucleaire cellen (lymfocyten). Elk aantal daarboven is een celverhoging en heeft bij infecties betekenis.

De VDRL/RPR in de liquor is zeer specifiek voor neurosyfilis, met een sensitiviteit van 30% (Janier, 2014). Bij een negatieve liquor-VDRL is neurosyfilis niet uitgesloten en krijgen andere parameters zoals klinische verschijnselen en celgetal in de liquor een groter gewicht. Een positieve TPHA/TPPA in de liquor kan veroorzaakt worden door lekkage van antistoffen vanuit het bloed naar de liquor en is dus geen bewijs voor de diagnose neurosyfilis. Een negatieve TPHA/TPPA-reactie maakt de diagnose neurosyfilis echter wel heel onwaarschijnlijk. Het totaal eiwitgehalte in de liquor heeft weinig diagnostische waarde bij de diagnostiek van neurosyfilis (bij veel infecties verhoogd, maar kan ook normaal zijn).

Om te bepalen of er intrathecaal (in de liquorruimte) antistoffen worden geproduceerd, in plaats van alleen maar lekkage van antistoffen van bloed naar liquor, worden al tientallen jaren indices gebruikt die de verhouding tussen bloed en liquorantistoffen aangeven en maat zijn voor productie in de liquorruimte of in het centraal zenuwstelsel in het algemeen (Ghanem, 2011). Deze indices, IgG-index, IgM-index en albumine-ratio, zijn van beperkte waarde, zeker wanneer er ook andere infecties (zoals hiv) antistofproductie in de intrathecale ruimte kunnen geven. In het algemeen heeft men aan het celgetal in de liquor en de VDRL/RPR-titer voldoende.

Na behandeling van neurosyfilis treedt een verbetering op van de liquorparameters: het celgetal en het totaal eiwitgehalte dalen tot normaal en ook de VDRL/ RPR-titer daalt en wordt vaak, maar niet altijd, negatief. Voor het moment van de liquorcontrole wordt meestal 6 of 12 maanden gekozen. De interpretatie van de controleliquor kan lastig zijn; een celgetal dat niet normaal wordt, kan ook door andere infecties (hiv) veroorzaakt worden, in het bijzonder indien het celgetal marginaal verhoogd is

(5-20 per mm³). Bij patiënten met hiv dient de combinatie van een positieve treponemale liquortest en een liquorcelgetal hoger dan 20 per mm³ als een sterke aanwijzing voor neurosyfilis te worden beschouwd, aangezien bij de meeste patiënten het celgetal duidelijk afnam na behandeling met intraveneuze penicilline (Marra, 2004).

Wanneer een licht verhoogd celgetal door de hivinfectie zelf wordt veroorzaakt, dan verdwijnt dit meestal wanneer, na starten van antiretrovirale therapie (ART), het hiv-RNA in plasma en liquor onmeetbaar wordt. ART kan op die manier zelfs als diagnosticum gebruikt worden; het is namelijk aannemelijk dat alleen een door hiv geïnduceerd verhoogd celgetal in de liquor tijdens behandeling met ART zal verdwijnen. Verder is er een grote spreiding in de snelheid van de VDRL/RPR-titerdaling in de liquor. Een langzaam of niet dalende titer zegt, zeker zonder klinische verschijnselen, nog niet zoveel. Ook moet men alert zijn op re-infecties. Recent onderzoek (Marra, 2008) toonde aan dat bij patiënten met neurosyfilis normalisatie van de serum VDRL/RPR-titer goed correleert met normalisatie van de liquorafwijkingen. Dit zou betekenen dat follow-up met behulp van VDRL/RPR-serumcontrole ter vervanging van liquoronderzoek mogelijk voldoende is bij patiënten waar liquoronderzoek niet mogelijk is.

Neurosyfilis en hiv

In de jaren tachtig en negentig zijn er verschillende stukken verschenen die aannemelijk maakten dat bij hivgeïnfecteerden de antistoftiters minder betrouwbaar zijn, dat progressie naar een volgend stadium van syfilis waaronder neurosyfilis versneld kan optreden en dat progressie van de ziekte kan optreden ondanks adequate behandeling (Gordon, 1994; Musher, 1994). Deze publicaties dateren van voor of tijdens de periode van de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (c-ART) en het ging hierbij om patiënten met een laag CD4-celaantal. Met de afname van opportunistische infecties na de introductie van c-ART verdwenen ook nieuwe publicaties over vermeende hiv en versnelde syfilisprogressie. Toch is er nog altijd onduidelijkheid en gebrek aan consensus over de interactie tussen hiv en syfilis, leidend tot extra voorzichtigheid bij patiënten met hiv en syfilis in veel richtlijnen. In het bijzonder bij hivpatiënten met een lage weerstand (<350 CD4 lymfocyten per mm³) en bij VDRL/RPR-titers groter dan 1:32 is in sommige studies vaker asymptomatische neurosyfilis gevonden (Ghanem, 2009; Libois, 2006; Marra, 2004). In tegenstelling tot eerdere CDC-richtlijnen vervalt liquoronderzoek in de meest recente CDC-richtlijn (van 2015) bij asymptomatische hivpositieve patiënten. Het CDC stelt zich op het standpunt dat liquoronderzoek geen betere klinische uitkomst oplevert bij patiënten met syfilis zonder anamnestische of klinische neurologische afwijkingen (CDC, 2015) Dit impliceert wel routinematige follow-up na behandeling van syfilis voor ten minste 2 jaar waarbij men alert moet zijn op/moet vragen naar klinische verschijnselen die zouden kunnen passen bij neurosyfilis. Ook in deze Nederlandse richtlijn zien we geen rol voor routinematig liquoronderzoek bij asymptomatische hivpatiënten zolang niet bewezen wordt dat dit beleid tot een verbeterde prognose voor de patiënt leidt.

Bij wie en wanneer moet een liquoronderzoek worden uitgevoerd?

Ook in Nederland is er blijvende discussie over de indicaties voor liquoronderzoek bij syfilis. Indicaties voor liquoronderzoek bij syfilis waar een redelijke consensus over bestaat (behalve 2) zijn:

1. bij klinische verdenking op neurosyfilis (meestal chronische hoofdpijn, tekenen van hersenzenuwuitval zoals tinnitus, gehoorverlies, visusdaling, facialis paresen of argyll-robertsonpupil (nauw, niet rond, slecht of niet op licht maar goed op convergentie reagerend); liquoronderzoek dient zo snel mogelijk na de i.m. behandeling plaats te vinden, maar in ieder geval binnen 1 week;
2. bij oculaire syfilis met uveïtis;
3. bij aanwijzingen voor therapiefalen: als re-infectie is uitgesloten en de patiënt opnieuw klachten heeft of wanneer een 4-voudige VDRL/RPR-serumtiterdaling (tweeverdunning) uitblijft 12-24 maanden na behandeling;
4. bij tertiaire syfilis;
5. bij congenitale syfilis en bij kinderen ouder dan 1 jaar;
6. in geval van neurosyfilis waarbij er sprake was van pleiocytose: liquoronderzoek dient herhaald te worden na 6-12 maanden en daarna elke 6 maanden tot normalisatie van het celgetal.

Congenitale syfilis

In het geval van diagnostiek naar congenitale syfilis zijn er verschillende situaties mogelijk (CDC, 2015; Janier, 2014):

1. Neonaten met bewezen of zeer waarschijnlijke congenitale syfilis, en:

- lichamelijk onderzoek dat daarbij past: hepatosplenomegalie, opvallende nasale secretie, lymfadenopathie, mucocutane laesies, pneumonie, osteochondritis, pseudoparalyse, oedemen, huiduitslag, hemolytische anemie en trombocytopenie binnen 4-8 weken na de geboorte (Red Book, 2015);
- een serum non-treponemale test met een uitslag die viervoudig is of hoger dan die van moeder;
- een positieve specifieke immunofluorescentietest op placenta of neonataal lichaamsmateriaal;
- een positieve antitreponemale IGM en EIA, 19s igm, of igm immunoblot tegen *T. pallidum* in het kinderlijk bloed (Janier, 2014).

Aanbevolen evaluatie:

- bloedonderzoek: hemoglobine, hematocriet, erythrocyten, leukocyten plus differentiatie, trombocyten, leverfunctie;
- lumbaalpunctie: VDRL, celaantal en eiwitgehalte van liquor cerebrospinalis;
- aanvullend onderzoek indien klinisch geïndiceerd: (bijvoorbeeld radiografisch onderzoek lange pijpbeenderen, oftalmologisch onderzoek, aanvullend neurologisch onderzoek).

2. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij:

- de moeder niet behandeld is, inadequaat behandeld is of de behandeling niet gedocumenteerd is;
- de moeder behandeld is met erytromycine of een ander niet-penicillinepreparaat;
- de moeder behandeld is binnen 4 weken voor de bevalling.

Aanbevolen evaluatie:

- bloedonderzoek: hemoglobine, hematocriet, erythrocyten, leukocyten plus differentiatie trombocyten;
- lumbaalpunctie: VDRL, celaantal en eiwit van liquor cerebrospinalis;
- radiografisch onderzoek lange pijpbeenderen.

3. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij:

- de moeder adequaat behandeld is tijdens de zwangerschap en eerder dan 4 weken voor de bevalling;
- de moeder geen tekenen heeft van re-infectie of relaps.

Geen verdere beeldvormende of andere diagnotische evaluatie nodig.

4. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij:

- de moeder adequaat is behandeld voor de zwangerschap; en:
- non-treponemale serologie van moeder tijdens de zwangerschap en ten tijde van de bevalling stabiel laag bleef (VDRL <1:2 of RPR <1:4).

Geen verdere evaluatie nodig.

B3.4.3 Overige diagnostiek

Als serologische testen niet corresponderen met klinische bevindingen die suggestief zijn voor een vroege stadium syfilis, dan dienen deze eerst te worden herhaald. Daarna dienen zo nodig andere testen overwogen te worden (biopsie, donkerveldmicroscopie en/of NAAT). Het is in de 2e lijn

raadzaam om andere specialisten te consulteren afhankelijk van de klinische verschijnselen. Daarnaast moeten alle patiënten met syfilis behalve op andere soa's zeker ook getest worden op hivinfectie en indien negatief 3 maanden later opnieuw.

B3.5 Risicogroepen

B3.5.1 Verhoogde kans op infectie

Zoals voor alle soa's vormen personen met wisselende, onbeschermde seksuele contacten een risicogroep voor het verkrijgen van syfilis. In Nederland zijn mannen met homoseksuele contacten verreweg de belangrijkste risicogroep. Ook werken als of bezoek van sekswerker is een risicofactor.

B3.5.2 Verhoogde kans op ernstig beloop

Twee belangrijke patiëntengroepen kennen mogelijk een ernstiger en/of afwijkend beloop van een syfilisinfectie: hivpositieve patiënten en zwangeren.

Verhoogd risico bij hivpositieven

Het risico van een hivtransmissie door een patiënt met syfilis is (afhankelijk van het klinisch stadium, in het bijzonder de aanwezigheid van een ulcus) 2 tot 8 keer zo hoog als zonder syfilis, omdat onder invloed van lokale factoren de hiv-1-RNA-concentratie in het sperma hoger is. Patiënten met beide infecties zijn dus meer infectieus voor anderen. Onbehandelde hivpositieve personen hebben een verminderde immuniteit en zullen mogelijk gemakkelijker syfilis oplopen, die occasioneel ernstiger kan verlopen (in het bijzonder het optreden van oculaire en neurosyfilis) alhoewel hierover geen consensus bestaat.

Verhoogd risico bij zwangerschap

Bij zwangeren betreft het ernstiger beloop vooral de grote kans op transmissie van moeder naar kind. De transmissiekans bij een zwangere die tijdens de zwangerschap een klinisch beeld heeft van een primaire of secundaire syfilis maar daar geen behandeling voor krijgt is vrijwel 100%. De diagnose van een onbehandelde vroeglatente syfilis tijdens de zwangerschap leidt in 40%van de gevallen tot prematuriteit of perinatale sterfte. Van de kinderen geboren uit moeders met een onbehandelde late latente syfilis heeft 10% tekenen van congenitale syfilis en de perinatale sterfte is verhoogd. Ook wanneer een adequate behandeling gegeven wordt voor een primaire of secundaire syfilisinfectie tijdens een zwangerschap, voorkomt dit niet altijd transmissie naar het ongeboren kind. Hoe later de behandeling gegeven wordt, hoe vaker transmissie lijkt op te treden (voorbeeld: bij 41 van de 70 vrouwen die in het derde trimester een syfilisbehandeling kregen, werd alsnog transmissie naar het kind vastgesteld) (Hitti, 2008).

B3.6 Epidemiologie

B3.6.1 Verspreiding in de wereld

Syfilis komt wereldwijd voor met een incidentie van 6 miljoen nieuwe infecties per jaar (WHO, 2016). Vooral in ontwikkelingslanden is syfilis nog altijd een belangrijke oorzaak van genitale ulcera. Voorheen kwamen de meeste gevallen voor in Sub-Sahara-Afrika, waar bij zwangeren incidenties tussen 4 en 15% worden beschreven. Sinds de hivepidemie wordt herpes simplex hier frequenter gevonden als oorzaak voor genitale ulcera dan syfilis.

In Oost-Europa en vooral in Rusland is na de val van de Berlijnse muur in 1989 een explosieve stijging geweest; tussen 1988 en 1997 steeg de incidentie van 4,2/100.000 tot 277/100.000. Op dit moment vindt een onrustbarende epidemie van syfilis plaats in China (Tucker, 2010). Dit wordt geassocieerd met ontwrichting van gezinnen op het platteland, arbeidsmigratie naar de grote steden en sekswerk in de steden.

In de Verenigde Staten en West-Europa was er een geleidelijke daling van het aantal syfilisgevallen na de Tweede Wereldoorlog. De introductie van penicilline en later gedragsverandering ten gevolge van aids hebben hiertoe bijgedragen. In de Verenigde Staten waren er plannen om syfilis te eradiceren. In het begin van de 21e eeuw was echter zowel in de Verenigde Staten als in West-Europa sprake van een snelle en forse toename van het aantal gevallen van infectieuze syfilis,

vooral in de genoemde risicogroepen (Van Bergen, 2002; Blocker, 2000; Bosman, 1999; Cairo, 2002; Van de Laar, 2002; Fennema, 1999; Fennema, 2000).

De incidentie in Europa nam van 1990 tot 1997 toe tot 9,8 per 10.000 personen. Vanaf 1997 is de incidentie weer dalende, met uitzondering van de incidentie onder MSM. In 2014 werden 23.541 gevallen van syfilis vastgesteld in 29 EU/EEA-lidstaten. Dit kwam overeen met een stijging van 4,1/100.000 inwoners in 2010 naar 5,1/100.000 in 2014. Twee derde van de diagnoses werd onder MSM gesteld (ECDC, 2015).

B3.6.2 Voorkomen in Nederland

Na een daling in syfilis is er de laatste jaren weer een stijgende trend, hoofdzakelijk onder MSM (RIVM, 2016b). In Nederland werden aanvankelijk dezelfde trends als in de rest van West-Europa gezien: een geleidelijke daling van het aantal nieuwe gevallen van syfilis tot midden jaren negentig. Midden jaren negentig werd syfilis nog maar zó zelden gediagnosticeerd dat eradicatie mogelijk werd geacht. Dit werd echter tenietgedaan door de zeer scherpe stijging in het aantal nieuwe syfilisgevallen die zich voordeed in de tweede helft van de jaren negentig in Amsterdam en 2 jaar later ook in de rest van Nederland.

Het aantal gevallen van congenitale syfilis in Nederland blijft zeer beperkt (Van Bergen, 2002; Bosman, 1999; Cairo, 2002; Fennema, 1999; Fennema, 2000; Van de Laar, 2002). Tot 1998 was congenitale syfilis een aangifteplichtige ziekte. In de afgelopen 12 jaar heeft het RIVM/CIb circa 60-95 aangiftes per jaar ontvangen, waarbij er 0-4 congenitale infecties per jaar worden vastgesteld (Herremans, 2007; Van den Broek, 2016).

B3.7 Preventie

B3.7.1 Immunisatie

Een vaccin tegen syfilis is niet beschikbaar.

B3.7.2 Algemene preventieve maatregelen

In Nederland is het beleid alle zwangeren in het eerste trimester te screenen op syfilis en alle bloed- en orgaandonoren te testen.

B3.7.3 Desinfectie

Niet van toepassing.

B3.8 Maatregelen

B3.8.1 Meldingsplicht

De meldingsplicht van syfilis is per 1 april 1999 vervallen. Tot die tijd werden jaarlijks 200 à 300 gevallen gemeld. Sinds december 2008 geldt voor alle artsen een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van syfilis vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V paragraaf 2, Artikel 21.3).

B3.8.2 Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Zie voor dit onderdeel ook hoofdstuk C4. Partnerwaarschuwing bij syfilis is een prioriteit (zie tabel 2B in het LCI-draaiboek partnermanagement). De behandeling van een patiënt met syfilis is pas compleet als er ook contactonderzoek en partnerwaarschuwing plaatsvindt. Hierbij dient men er op te letten dat bij een primaire syfilis de serologie nog negatief kan zijn en dat de diagnose op klinische gronden, eventueel aangevuld met donkerveldmicroscopie en NAAT-syfilis, gesteld moet worden. Geïnfecteerde partners dienen uiteraard volgens protocol behandeld te worden.

Over het algemeen kan men, gezien de incubatietijd, het volgende stellen:

- Bij primaire syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 3 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.

- Bij secundaire syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 6 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Bij latente syfilis is het zinvol de partners van de afgelopen 12 maanden te waarschuwen en eventueel te behandelen.
- Bij latente late syfilis en tertiaire syfilis is het zinvol om in een langdurige relatie de partner en eventuele kinderen van vrouwelijke patiënten te waarschuwen en eventueel te behandelen (Kohl, 1999; Singh, 1999).

Het centrum seksuele gezondheid van de GGD kan ondersteunen bij partnerwaarschuwing. In een vervolgafspraak kan worden nagegaan of de partner(s) gewaarschuwd zijn (zie hoofdstuk C4).

B3.8.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Alle seksuele partners van een patiënt met een vroeg (infectieus) syfilisstadium dienen onderzocht te worden op syfilis en directe behandeling voor syfilis te worden aangeboden in afwachting van de definitieve screeninguitslagen. Hiermee wordt op de kortst mogelijke termijn de infectieketen doorbroken.

Voor details betreffende partnerbehandeling, zie tabel C4-1 in hoofdstuk C4.

Maatregelen:

- Ex-sekspartners van >90 dagen geleden testen en behandelen indien positief.
- Blootstelling aan indexcliënt met L1, L2 of LLR in de laatste 90 dagen: sekspartner kan nog negatief zijn en dient presumptief behandeld te worden en serologisch vervolgd (huidig en ex/los en vast).
- Als huidige sekspartner niet meebehandeld wil worden kan driewekelijks screeningstest gedaan worden tot week 12.
- Lichamelijk onderzoek (Ulcus? Roseolen? Exantheem?).

NB Negatieve partners hertesten 6 weken en 12 weken na laatste sekscontact.

Voorlichting en persoonlijke hygiëne zijn verder van belang. Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden. Bij behandeling van syfilis verdwijnt de besmettelijkheid snel, waarschijnlijk binnen enkele dagen. Tot 1 week nadat de indexpatiënt en zijn/haar huidige partner(s) behandeld zijn, wordt seksueel contact afgeraden en niet voordat zichtbare laesies genezen zijn. Als dit niet mogelijk is, in ieder geval met condooms en/of beflapjes vrijen. Men moet weten dat voor transmissie slechts een gering aantal treponema's voldoende zijn.

Tot slot dienen alle patiënten met syfilis ook getest te worden op andere soa's en altijd op hiv (Van Bergen, 2002; Blocker, 2000; Bosman, 1999; Holmes, 2008; Rothenberg, 2000; Singh, 1999; CDC, 2015).

B3.9 Behandeling

B3.9.1 Primaire behandeling

Aanbevolen behandeling bij syfilis:

- penicilline G (benzylpenicilline) i.m., afhankelijk van het stadium (voor preparaten, doseringen en duur van de behandeling, zie tabel B3-2);
- bij een contra-indicatie voor penicilline kan doxycycline worden gegeven.

Resistentieproblemen zijn tot op heden niet gerapporteerd. Een lage en continue serumspiegel voor penicilline gedurende enkele weken is voldoende voor behandeling.

Tabel B3-2. Samenvatting behandeling en follow-up van syfilis.

Type infectie	Soort behandeling	Follow-up
Vroege syfilis (stadium 1, 2 en vroege latente syfilis)	Benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE IM eenmalig. 1,2 miljoen IE oplossen in 2 cc lidocaïne 20 mg/ml + 2 cc fysiologisch zout en IM toe te dienen in elke bil.	VDRL/RPR zesmaandelijks tot 4-voudige VDRL/RPR titerdaling (tweeverdunning) wordt vastgesteld. Screening neurosyfilis middels liquoronderzoek wanneer na 12 maanden geen 4-voudige VDRL/RPR titerdaling (tweeverdunning) is opgetreden, of eerder bij neurologische klachten/afwijkingen.
Late latente syfilis of syfilis van onbepaalde duur	Benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15.	VDRL/RPR controle na 6 en 12 maanden (indien ≥ 8 bij aanvang behandeling). Screening neurosyfilis 24 maanden na therapie wanneer VDRL/RPR niet 4-voudig is gedaald, of eerder bij neurologische klachten/afwijkingen.
Tertiaire syfilis	Benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15.	VDRL/RPR jarenlang vervolgen. Screening op neurosyfilis (liquoronderzoek) en orgaanafwijkingen voorafgaande aan de behandeling.
Neurosyfilis Oculaire syfilis	Waterige kristallijne benzylpenicilline G per infuus in klinische setting (6 x 3-4 miljoen IE per dag of continue infusie) gedurende 10-14 dagen. Indien er sprake is van een mogelijk IgE-gemedieerde penicilline-allergie moet bij de behandeling van neurosyfilis penicilline-desensibilisatie gevolgd door behandeling met penicilline G worden overwogen. Bij niet-IgE-gemedieerde allergie kan ceftriaxon 2 gram IV gedurende 14 dagen als alternatief gegeven worden. Een alternatief dat poliklinisch gegeven kan worden is ceftriaxon 2000 mg i.v., 1 dd 14 dagen. Bij oculaire syfilis: Lokale steroiddruppels en mydriatica bij voorsegment prikkeling. Indien sprake is van heftige retinitis en/of papillitis kunnen subtenon steroïden of prednisonkuur 1 week na aanvang.	Liquoronderzoek na 6-12 maanden en daarna elke 6 maanden tot normaal.* Liquoronderzoek en VDRL/RPR titerbepaling voor neurosyfilis en oculaire syfilis zelfde schema.
Zwangere: Ongeacht het stadium van syfilis	Benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2.4 miljoen IE i.m. op dag 1, 8 en 15. Indien er sprake is van penicilline-allergie moet bij de behandeling syfilis tijdens de zwangerschap penicilline-desensibilisatie en indien succesvol alsnog behandeling met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) worden overwogen.	Na behandeling van een zwangere met syfilis is het opvolgen van de VDRL/RPR tijdens het verdere verloop van de zwangerschap niet zinvol omdat de VDRL/RPR daling vaak pas na maanden tot een jaar optreedt.

Type infectie	Soort behandeling	Follow-up
Congenitale syfilis	In klinische setting door een kinderarts-infectioloog. Waterige kristallijne benzylpenicilline G 100.000-150.000 IE per kg/dag, dosis van 50.000 IE/kg/dag i.v. om de 12 uur voor eerste 7 dagen en daarna elke 8 uur voor 10 dagen.	Liquor onderzoek, compleet haematologisch onderzoek, verder op geleide van klachten/symptomen: X-skelet, X-thorax, leverfuncties, MRI schedel, opthalmologisch en audiologisch onderzoek. VDRL/RPR 3-maandelijks gedurende 2 jaar.
Kinderen ≥ 1 jaar	Vroeg latent: benzathinepenicilline G (Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. tot maximaal 2,4 miljoen IE eenmalig. Laat latent of latent van onbepaalde duur: benzathinepenicilline G (Penidural®) 50.000 IE/kg i.m. tot maximaal 2,4 miljoen IE per keer en per week, gedurende 3 weken (totaal 150.000 IE/kg tot maximaal 7,2 miljoen IE) (CDC, 2015).	Liquor onderzoek, compleet haematologisch onderzoek, verder op geleide van klachten/symptomen: X-skelet, X-thorax, leverfuncties, MRI schedel, opthalmologisch en audiologisch onderzoek.

® Alternatieve benzathinebenzylpenicillinepreparaten zijn bijvoorbeeld Tardocillin® of Pendysin® die op artsenverklaring afgeleverd kunnen worden.

* In de praktijk gebeurt dit niet altijd. Indien de patiënt klachtenvrij is en de plasma VDRL/RPR adequaat daalt, is dit voorspellend voor de liquorbevindingen (Marra, 2008)

Alternatieve behandeling van syfilis

De voorbije jaren was er meermaals een tekort aan benzylpenicilline G en ook aan benzathinebenzylpenicilline (Penidural®). Andere merkproducten die Penidural® kunnen vervangen zijn onder andere Tardocillin® met eenzelfde dosering als Penidural®. Bij (goed gedocumenteerde) overgevoeligheid voor penicilline is doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 14 dagen een alternatief (Ghanem, 2006; Wong, 2008). Bij de behandeling van neurosyfilis is 2 gram ceftriaxon i.v. gedurende 14 dagen een alternatief.

Dit geldt echter niet voor zwangeren en voor de behandeling van neurosyfilis. Bij hivpositieve patiënten is, met alternatieve middelen anders dan penicilline, goede nacontrole noodzakelijk, omdat therapiefalen in deze groep vaker wordt gerapporteerd. Hier blijft penicilline het middel van voorkeur.

Voor de behandeling van syfilis is het niet geschikt om benzathine benzylpenicilline (Penidural®) te vervangen door een combinatie van procaïne penicilline (Bicilline®) en orale penicilline (Broxil®), omdat hun werkingsduur zeer verschillend is.

Ten gevolge van het massaal vrijkomen van pyrogenen uit gedode treponema's kunnen enkele uren na aanvang van de behandeling koorts, koude rillingen en bloeddrukdaling optreden. Deze reactie is van voorbijgaande aard en staat bekend als de reactie van Jarisch-Herxheimer; deze wordt voornamelijk gezien bij de behandeling van patiënten met syfilis met een hoge bacterieload zoals bij een hoge VDRL/RPR-titer en in het tweede stadium. Deze bijwerking kan bij zwangeren een vroegtijdige partus veroorzaken en foetale nood, maar dit is geen reden om de syfilisbehandeling te onthouden. Antiypyretica kunnen gegeven worden om de symptomen te onderdrukken.

Aanbevolen behandeling bij congenitale syfilis

1. Neonaten met bewezen of zeer waarschijnlijke congenitale syfilis:

- Waterige, kristallijne penicilline G 100.000-150.000 IE/kg/dag, toegediend als: 50.000 IE/kg i.v.; elke 12 uur gedurende de eerste 7 dagen na de geboorte en iedere 8 uur vanaf de achtste dag na de geboorte, gedurende een totaal van 10 dagen.

2. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij: de moeder niet behandeld is, inadequaat behandeld is of de behandeling niet gedocumenteerd is; de moeder behandeld is met erytromycine of een ander niet-penicillinepreparaat; de moeder behandeld is binnen 4 weken voor de bevalling:

- Waterige, kristallijne penicilline G 100.000-150.000 IE/kg/dag, toegediend als: 50.000 IE/kg i.v., elke 12 uur gedurende de eerste 7 dagen na de geboorte en iedere 8 uur vanaf de achtste dag na de geboorte, gedurende een totaal van 10 dagen.
- Zodra neurosyfilis uitgesloten is, kan de behandeling gestaakt worden, mits ten minste eenmaal benzathinepenicilline G 50.000 IE/ kg i.m. gegeven is.

3. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij: de moeder adequaat behandeld is tijdens de zwangerschap en eerder dan 4 weken voor de bevalling; de moeder geen tekenen heeft van re-infectie of relaps:

- benzathinepenicilline G 50.000 IE/kg i.m., in 1 dosis.

4. Neonaten met een normaal lichamelijk onderzoek en een non-treponemale serologie-uitslag die gelijk is aan of lager dan het viervoudige van die van de moeder, waarbij: de moeder adequaat is behandeld voor de zwangerschap; en: non-treponemale serologie van moeder tijdens de zwangerschap en ten tijde van de bevalling stabiel laag bleef:

- geen behandeling nodig; als follow-up van de neonaat onzeker is, overweeg dan benzathinepenicilline G 50.000 IE/kg i.m., in 1 dosis.

B3.9.2 Nacontrole

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

Bij persisterende/recidiverende klinische symptomen of een viervoudige toename in de niet-treponemale testtiter (ten opzichte van de waarde aan het begin van de behandeling) tijdens de follow-up is er mogelijk sprake van therapiefalen of een herinfectie. Deze patiënten moeten opnieuw behandeld worden, nadat door middel van een liquoronderzoek (asymptomatische) neurosyfilis is uitgesloten.

Er wordt ook gesproken van therapiefalen wanneer na 12 maanden geen viervoudige reductie in de niet-treponemale testtiters optreedt bij patiënten met primaire, secundaire, of vroege latente syfilis. Zij dienen opnieuw getest te worden op hivinfectie en ter uitsluiting van (asymptomatische) neurosyfilis ook op liquorafwijkingen. Wanneer therapiefalen wordt vastgesteld (na uitsluiten van neurosyfilis) dient een nieuwe behandeling te worden gegeven maar dan met benzathinepenicilline G 2,4 miljoen IE i.m. eenmaal per week gedurende 3 weken in plaats van eenmalig (CDC, 2015). Helaas leidt herbehandeling met 3 intramusculaire toedieningen van 2,4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline slechts bij een minderheid van de patiënten tot een verdere VDRL/RPR-daling (Seña, 2013).

Bij late latente syfilis wordt van therapiefalen gesproken indien er na 24 maanden geen viervoudige titerdaling (tweeverdunning) van de VDRL of RPR is opgetreden. Bij patiënten met een aanvangswaarde van de VDRL of RPR van 2 of 1 kan geen viervoudige titerdaling (tweeverdunning) worden vastgesteld. Omdat bij deze lage VDRL/RPR-waarden in het serum de kans op neurosyfilis extreem klein is, kan verdere behandeling achterwege blijven en wordt alleen bij viervoudige stijging van de VDRL/RPR-titer van therapiefalen gesproken. Het nut van een standaardliquoronderzoek ter uitsluiting van neurosyfilis 1 jaar na behandeling van late latente syfilis is niet bewezen. Bovendien blijkt in de praktijk dit advies om na 1 jaar een liquoronderzoek onderzoek te ondergaan zelden opgevolgd te worden of de vraag wordt door de neuroloog niet gehonoreerd.

Follow-up bij congenitale syfilis

Bij alle neonaten met een positieve VDRL/RPR dient deze na 3 en 6 maanden gecontroleerd te worden. De titer in de non-treponemale serologie moet na 3 maanden gedaald zijn en na 6 maanden

negatief. Indien dat niet het geval is, raadpleeg een kinderinfectioloog. Bij neonaten met een negatieve VDRL/RPR is verdere follow-up niet nodig.

Literatuur

- Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patient with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000; 27: 53-59.
- Booth J, Rodger A, Singh J, Alexander S, Hopkins S. Syphilitic panuveitis with retinal necrosis in an HIV positive man confirmed by Treponema pallidum PCR. *J Infect* 2009; 59: 373-375.
- Bosman A, de Zwart O, Schop WA, Schoots B, van der Meijden WI, Chin-A-Lien RAM. Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995-1997) en profylactische behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143: 2324-228.
- Cairo I. Consulten en diagnoses van dermatologische soa-poliklinieken 1991-2001. *SOA bulletin* 2002; 3: 18-22.
- CDC. Syphilis. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm.
- Cornut PL, Sobas CR, Perard L, De Bats F, Salord H, Manificat HJ, Denis P, Burillon C. Detection of Treponema pallidum in aqueous humor by real-time polymerase chain reaction. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 127-128.
- ECDC. *Sexually transmitted infections in Europe 2013*. ECDC surveillance report. European Center for Disease Prevention and Control, 2015.
- Edwards S, Carne C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 95-100.
- Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis: PHLS Syphilis Serology Working Group. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 158-162.
- Fennema JSA, Wolters EC, van Voorst Vader PC. Syfilis. *SOA bulletin* 1999; 20: 84-87.
- Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Substantiële toename van gonorroe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144: 602-603.
- Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e45-e49.
- Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 816-821.
- Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 3: S110-S128.
- Gordon SM, Eaton ME, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1469-1473.
- Herremans M, Notermans DW, Mommers M, Kortbeek LM. Comparison of a Treponema pallidum IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 61-66.
- Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of Treponema pallidum real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 497-502.
- Hitti J, Watts DH. Pregnancy and bacterial sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008.
- Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008.
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, French P, Patel R. 2014 European guidelines on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.

- Kohl KS, Farley TA, Ewell J, Scioneaux J. Usefulness of partner notification for syphiliscontrol. *Sex Transm Dis*; 26: 201-207.
- Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, Sanche P, Negredo E, Vandenbruaene M, Gatell JM, Clumeck N. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Trans Dis* 2006; 33: 1-4.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, Stoner BP, Augenbraun M, Barker DE, Corbett JJ, Zajackowski M, Raines C, Nerad J, Kee R, Barnett SH. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-376.
- Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, Stoner BP, Corbett JJ, Augenbraun M, Zajackowski M, Kee R, Lukehart SA. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1001-1006.
- Marra ChM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid regain titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 893-899.
- Marra CM. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 435-457.
- Musher DM. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment: editorial commentary. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 900-902.
- Op de Coul ELM, Hahné S, Van Weert YWM, Oomen P, Smit C, Van der Ploeg KPB, Notermans DW, Boer K, Van der Sande MAB. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syfilis is effective. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 185.
- *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th Edition. American Academy of Pediatrics; 2015.
- RIVM. *Draaiboek prenatale screening, infectieziekten en erythrocytenimmunisatie*. Versie 5.0 januari 2016. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016a. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Draaiboeken/Preventie_Ziekte_Zorg/Draaiboek_Prenatale_Screening_Infectieziekten_en_Erytrocytenimmunisatie_pdf/Download/Draaiboek_Prenatale_Screening_Infectieziekten_en_Erytrocytenimmunisatie
- RIVM. *Update thermometer seksuele gezondheid*. Update november 2016. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016b. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Infectieziekten/Update_thermometer_seksuele_gezondheid.
- Rothenberg RB, Wasserheit JN, St. Louis ME, Douglas JM. The effect of treating sexually transmitted diseases on transmission of HIV in dually infected persons. *Sex Trans Dis* 2000; 27: 411-416.
- Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis: effectiviness of gonorrhea treatment. *JAMA* 1971; 218: 711-713.
- Seña AC, Wolff M, Behets F, van Damme K, Martin DH, Leone P, McNeil L, Hook EW. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 420-422.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biological features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187-209.
- Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestations of syphilis. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008.
- Troutbeck R, Chhabra R, Jones NP. Polymerase chain reaction testing of vitreous in atypical ocular syphilis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 227-230.
- Tucker JD, Chen XS, Peeling RW. Syphilis and social upheaval in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1658-1661.
- Van Bergen JEAM, Fennema H. Hiv en syfilis: een synergie met slechte uitkomst. *SOA bulletin* 2002; 23: 20-22.

- Van de Laar MJW, Haks K, Coenen AJJ. Weer sterke toename van seksueel overdraagbare aandoeningen in 2001. *SOA bulletin* 2002; 3: 14-16.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Van der Bij AK, Vries de HJC. Seksueel overdraagbare infecties. In: Hoepelman AIM, Kroes ACM, Sauerwein RW, Verbrugh HA. Microbiologie en infectieziekten. Tweede druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2011.
- WHO. *Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis)*. World Health Organization, 2016.
- Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline / tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008; 121: 903-908.

B4. Herpes genitalis

B4.1 Algemeen

Genitale herpes is de meest voorkomende ulceratieve soa in de westerse wereld (Looker, 2015a; Looker, 2015b). Herpes genitalis en andere vormen van herpessimplexvirusinfectie worden in klassieke gevallen gekenmerkt door typische in groepjes gelegen blaasjes die soms overgaan in pijnlijke erosies, soms met korstvorming en/of pussig beslag. Het virus blijft latent aanwezig (zonder laesies) en kan vooral lokaal frequent recidieven vertonen.

B4.2 Ziekte

B4.2.1 Verwekker

Herpessimplexvirussen zijn dubbelstrengs DNA-virussen behorend tot de familie van de herpesvirussen. Er zijn meer dan 100 herpesvirussen, waarvan er minimaal 9 bij de mens voor kunnen komen. De officiële benaming van herpesvirussen die infecties veroorzaken bij de mens is humaan herpesvirus (HHV), waarbij elk type een nummer heeft gekregen.

Bekende ziektebeelden zijn:

- herpes labialis (koortslip) door herpessimplexvirus type 1 (HSV-1, officieel HHV-1);
- herpes genitalis door zowel HSV-1 als HSV-2 (HHV-2);
- waterpokken en gordelroos door het varicellazostervirus (VZV, HHV-3);
- mononucleosis infectiosa door het epstein-barrvirus (EBV, HHV-4);
- cytomegalovirus (CMV, HHV-5);
- zesde ziekte (exanthema subitum, roseola infantum) (HHV-6 en -7);
- Kaposi sarcoom (HHV-8).

De herpessimplexvirussen type 1 en type 2 zijn nauw aan elkaar verwant en vertonen dezelfde genoomstructuur (Pellet, 2013).

B4.2.2 Pathogenese

De pathogenese van genitale herpes, dat door zowel HSV-1 als HSV-2 wordt veroorzaakt, verschilt niet van die van herpes labialis, die vooral wordt veroorzaakt door HSV-1. Een primaire of primo-infectie treedt op wanneer er nooit eerder een herpesinfectie is geweest. Is er in het verleden wel een labiale HSV-1 of -2-infectie geweest, dan spreekt men van een eerste-episode-herpes genitalis. Ook hier betreft het een contactinfectie, in dit geval met de huid of slijmvliezen van de anogenitale regio. Op de plaats van de primaire infectie ontstaat een blaasje, dat na een ulceratief stadium uiteindelijk indroogt met korstvorming. Primaire infecties verlopen in ongeveer de helft van de gevallen symptoomloos.

Na de primaire infectie nestelt het herpessimplexvirus zich door retrograad transport via axonen in het regionale sensibele dorsale ganglion, dat naast het ruggenmerg is gelegen. Tijdens een primaire infectie met HSV worden humorale en cellulaire afweer opgebouwd. Echter dit voorkomt reactivatie niet, doordat het virus zich verspreidt via zenuwcellen die slecht toegankelijk zijn voor het immuunsysteem. Van hieruit vindt periodiek en kortdurend (sub)klinische of (a)symptomatische reactivatie plaats met virusuitscheiding langs de zenuw naar de huid of slijmvliezen in het verzorgingsgebied (Mark, 2008). Reactivatie van latent virus kan door verschillende stimuli worden veroorzaakt zoals UV-licht, stress, menstruatie, koorts en immuunsuppressie.

B4.2.3 Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt 2 tot 12 dagen.

B4.2.4 Ziekteverschijnselen

De aard en ernst van de ziekteverschijnselen worden bepaald door het type HSV, gastheerspecifieke factoren zoals lokalisatie, vroegere niet-genitale HSV-infectie, geslacht, immuunstatus van de persoon

en of er sprake is van een primo-infectie (meestal heftiger verloop) of een recidief. Er is geen verschil in ziekteverschijnselen tussen herpes genitalis door HSV-1 en HSV-2 (Holmes, 2008).

Volgens de literatuur is slechts 37% van de nieuwe (primaire infectie) HSV-2-infecties symptomatisch; voor HSV-1 ligt dit rond 67%. De rest van de infecties, en dus de meerderheid van de genitale herpesinfecties, verloopt asymptomatisch of wordt niet als zodanig herkend. Bij mannen zijn de infecties vaker asymptomatisch dan bij vrouwen.

Bij een symptomatische primo-infectie heeft 40% van de mannen en 70% van de vrouwen een prodromale fase, bestaande uit koorts, malaise en spierpijn (Holmes, 2008). Hierna volgen bij vrouwen klachten als pijn, jeuk, dysurie, vaginale afscheiding en regionale lymfadenopathie. Bij mannen komen ook urethritisklachten voor en kan de mictie zodanig pijnlijk verlopen dat urineretentie optreedt. Zes tot 7 dagen na de eerste symptomen volgen de huid- en slijmvliesafwijkingen met soms ontwikkeling van de karakteristieke, met helder vocht gevulde blaasjes. De laesies duren bij een primo-infectie 7-28 dagen en genezen zonder littekens. Men dient rekening te houden met atypische laesies, die zich presenteren als fissuren, furunkels, plaatselijke erytheem, lineaire ulceraties of excoriaties.

Verder kan een herpetische proctitis ontstaan, met anorectale pijn, obstipatie en ulcererende herpetiforme laesies.

Bij mannen zijn de laesies voornamelijk gelegen op de schacht van de penis met uitzondering van de anorectale herpes). Bij vrouwen zijn de laesies verspreid over de hele vulva en het perineum (Wald, 2001). Minder bekend is dat bij vrouwen ook de cervix uteri vaak betrokken is bij een primo-infectie. Dit kan zeer pijnlijk zijn, waardoor een onderzoek van de cervix in speculo niet goed mogelijk is en de diagnose gemist wordt.

HSV is in een veel uitgebreider gebied aantoonbaar dan alleen het gebied van de zichtbare laesies (Tata, 2010). De frequentie van de recidieven wisselt sterk, afhankelijk van het virustype en de lokalisatie. Het gemiddelde aantal recidieven is na een eerste episode zeer variabel met een mediaan van 4 per jaar voor HSV-2 en 1 per jaar voor HSV-1 (Laferty, 1987; Benedetti, 1994; Engelberg, 2003). Bij de meeste patiënten is er een afname in de tijd en in ernst, maar ook dit patroon is zeer variabel (Benedetti, 1999). Bij HSV-2 neemt het aantal recidieven af na het eerste jaar, maar blijft daarna vrij constant gedurende jaren (Phipps, 2011).

Complicaties van een genitale herpesinfectie treden vrijwel alleen op bij een primaire infectie met HSV-1 of HSV-2. Een voorbeeld is aseptische meningitis (nekstijfheid, hoofdpijn en fotofobie), die vaker bij HSV-2 dan bij HSV-1 voorkomt. Ook kan autonome dysfunctie of myelitis transversa optreden. Symptomen van de autonome dysfunctie kunnen zijn: hyperesthesie of anesthesie in de lumbale of sacrale regio en urineretentie (het syndroom van Elsberg) of obstipatie.

Zwangeren

Primaire infecties bij zwangeren kunnen asymptomatisch verlopen. Twee derde van de zwangeren, seropositief voor HSV-2, bleek geen ulceraties gehad te hebben (Westhoff, 2011).

Patiënten met constitutioneel eczeem

Zie LCI-richtlijn Herpessimplexvirusinfecties.

Neonaten

HSV-1 en HSV-2 infectie kunnen bij neonaten milde tot zeer ernstige symptomen geven. Er zijn 3 klinische verschijningsvormen van neonatale herpes te onderscheiden (James, 2015; Forsgren, 2009).

1. Bij de eerste vorm blijft de infectie beperkt tot de huid en de slijmvliezen van ogen en/of mond (in de Engelstalige literatuur Skin Eye Mouth (SEM) manifestatie genoemd). De gemiddelde incubatieduur is dan 7-12 dagen. Een lokale infectie heeft een veel betere prognose, maar kan gepaard gaan met oogschade, waaronder herpes keratitis. Neurologische schade, waaronder retinanecrose, kan later aan het licht komen (5-10%).

2. De tweede verschijningsvorm van neonatale herpes met een gemiddelde incubatieduur van 2-6 weken betreft een infectie van het centraal zenuwstelsel met of zonder betrokkenheid van de huid/slijmvliezen. Bij alleen symptomen van een infectie van het centraal zenuwstelsel is de mortaliteit >50%. Maar een derde van de kinderen met centraal zenuwstelsel betrokkenheid heeft een normale ontwikkeling. HSV-2 infectie heeft een slechtere prognose dan HSV-1 besmetting.
3. De derde klinische vorm met een incubatieduur van 4-11 dagen betreft een gegeneraliseerde infectie waarbij zowel huid, slijmvliezen, lever, bijnieren, longen als centraal zenuwstelsel aangetast zijn. De symptomen bij deze vorm zijn meestal algemene verschijnselen als koorts, sufheid, slecht drinken, braken en ademhalingsproblemen. In een later stadium kunnen verschijnselen optreden van acidose, shock, anemie, pneumonie, convulsies, hepatomegalie, encefalitis en meningitis. Bij een gegeneraliseerde infectie is de sterfte zonder antivirale therapie hoog (>80%) met fulminant leverfalen of multiorgaanfalen en bestaat er een grote kans op restverschijnselen.

Slechts in ongeveer 50% van de gevallen van neonatale herpes zijn blaasjes aanwezig, zodat de diagnose vaak moeilijk te stellen is. Herkennen van de symptomen en snelle start van behandeling zijn van belang voor een goede uitkomst (Forsgren, 2009).

Bij oudere kinderen en adolescenten verloopt een infectie met HSV veelal asymptomatisch. Bij genitale herpes verloopt de infectie vergelijkbaar als bij volwassenen.

B4.2.5 Immuniteit

Na een primaire infectie ontstaan antistoffen die wel beschermen tegen een re-infectie, maar recidieven niet kunnen voorkomen. De IgG-antistoffen en specifieke geheugen-T-cellen worden transplacentair overgedragen van moeder op kind. Het is echter onbekend welke mate van bescherming deze bieden. Bovendien is het zo dat HSV-1 en -2 kruisreagerende antistoffen induceren, die gedeeltelijke kruisbescherming bieden en die de ernst van een eerste-ziekte-episode verminderen, maar geen invloed hebben op het aantal recidieven.

B4.3 Besmetting

B4.3.1 Reservoir

De mens. Er is geen tussengastheer.

B4.3.2 Besmettingsweg

Genitale herpes ontstaat via seksueel contact: genitogenitaal, anogenitaal of orogenitaal. Dit laatste verklaart hoe HSV-1 genitale herpes kan veroorzaken en HSV-2 labiale herpes.

Van moeder op kind kan besmetting op de volgende manieren geschieden: prenataal (5% is transplacentair, durante partu (75-95% is ascenderend bij langdurig gebroken vliezen of tijdens de partus) of postnataal (Kimberlin, 2005).

Ook kan neonatale herpes ontstaan via besmetting door iemand anders met een labiale herpesinfectie, bijvoorbeeld door knuffelen of zoenen van het kind (‘kiss of death’).

Infectie van de handen van medisch of verpleegkundig personeel door contact met een HSV-drager, kan leiden tot fijt (bindweefselontsteking aan de binnenkant van een vingertop), ook wel ‘herpetic whitlow’ genoemd (zie ook paragraaf B4.8.4).

B4.3.3 Besmettelijke periode

De besmettelijke periode is niet goed vast te stellen. Bij aanwezigheid van laesies is tot 10 dagen na ontstaan nog HSV aantoonbaar. Ook zonder aanwezigheid van laesies kunnen patiënten echter nog besmettelijk zijn door asymptomatische uitscheiding.

B4.3.4 Besmettelijkheid

De besmettelijkheid is het hoogst vlak voor, tijdens en vlak na de symptomatische periode. Bij vaginale coïtus is de transmissiekans hoger van mannen naar vrouwen dan andersom. De transmissie kans is hoger bij frequenter onbeschermde seks.

Bij monogame serodiscordante paren waarvan bekend was dat er 1 partner HSV-seropositief was, varieerde de transmissiekans van 12-30% per jaar (Drake, 2000).

Bij symptomatische patiënten is bij 70% HSV-2 aantoonbaar; bij asymptomatische patiënten is dat 13%. Dat betekent dat dus ook bij asymptomatische patiënten virusuitscheiding plaats kan vinden. HSV wordt periodiek in episoden uitgescheiden, HSV-virusdetectie is mogelijk tot 9 dagen bij patiënten met laesies en tot 4 dagen bij patiënten zonder frequente laesies (Corey, 2004; Tronstein, 2011). De uitscheiding van HSV-2 wordt gekenmerkt door een snelle toe- en ook weer afname van virale load waarbij er een extreme variatie is in hoogte van virale load en de duur van verschillende episoden. Het netto-effect is zeer frequente perioden van uitscheiding met hoge virale loads (Schiffer, 2011). De meerderheid van de besmettingen blijkt via asymptomatische dragers te gebeuren.

Het herpessimplexvirus wordt snel geïnactiveerd bij kamertemperatuur en in droge omstandigheden. Aerogene besmetting vindt dan ook niet plaats. Borstvoeding is mogelijk indien geen laesies in dermatomen van het borstgebied (thoracaal 2 t/m 6) en actieve laesies elders zijn afgeplakt/gedekt (mondmasker) en goede handhygiëne wordt betracht.

B4.4 Diagnostiek

B4.4.1 Klinische diagnostiek

Met behulp van een goede (seksuele) anamnese en het klinische beeld kan bij een typisch verlopende herpesgenitalisinfectie een klinische diagnose gesteld worden. Het onderscheid tussen een primo-/eerste-episode-infectie, of een heftig recidief is niet goed mogelijk omdat ook patiënten die een asymptomatische primo-/eerste-episode-infectie hebben doorgemaakt zich kunnen presenteren met een (ernstig) recidief. Differentiaaldiagnostisch komen vooral de andere ulceratieve soa's in aanmerking (Holmes, 2008; Langenberg, 1999).

De blaasjes doorlopen verschillende stadia. Een blaasje kan spontaan opengaan of door krabben, en zo het aspect van een ulcus aannemen. Als de blaasinhoud daarna opdroogt, treedt het crusteuze stadium in, waarin weinig tot geen infectieus virus meer wordt uitgescheiden. Daarna geneest de laesie doorgaans restloos. De totale duur kan variëren van 3 tot 7 dagen.

Bij het opnemen van de anamnese zal men zeker vragen of de patiënt deze (vroege) symptomen herkent van een eerdere gelegenheid.

B4.4.2 Microbiologische diagnostiek

De eerste keus voor het aantonen van het virus is de nucleïnezuuramplificatietest (NAAT). Met een swab kan langs de basis van de laesie of het vocht van een blaasje worden gegaan. Deze techniek wordt aanbevolen als diagnosticum bij genitale herpes en voor het onderzoek van liquor bij verdenking op HSV-meningitis (Patel, 2011). Hierbij bestaat de mogelijkheid in sommige laboratoria om een onderscheid te maken tussen type 1- en type 2-herpesvirus. Bij afwezigheid van laesies sluit een negatieve NAAT een HSV-infectie niet uit, aangezien het virus zich intermitterend verspreidt. Bij een orgaan- of gegeneraliseerde herpesinfectie zoals hepatitis is een HSV-viraleloadbepaling in bloed aangewezen.

De viruskweek, voorheen beschouwd als de gouden standaard, is minder sensitief dan nucleïnezuurtechnieken en meer afhankelijk van transportomstandigheden en stadium van de laesie. Viruskweek wordt daarom in de routine achterwege gelaten (Wald, 2003). Bij patiënten met afweerstoornissen of ernstige therapieresistente recidieven kan het van belang zijn om resistentiebepalingen uit te voeren op geïsoleerde stammen die via de conventionele celkweken zijn verkregen of met sequentietechnieken op de geïsoleerde virale nucleïnezuren (Pinninti, 2012; Van der Beek, 2012).

Bij vermoeden van intraoculaire herpesinfecties wordt door de oogarts materiaal uit het oog afgenomen middels een voorste-oogkamerpunctie of vitrectomie. Het materiaal wordt serologisch onderzocht op lokale productie van antistoffen door berekenen van een goldmann-witmercoëfficiënt. Er is sprake van een lokale productie van antistoffen als deze coëfficiënt groter is dan 3. Tevens wordt door middel van een polymerase chain reaction (PCR) de aanwezigheid van DNA van HSV-1 of -2 bepaald.

Serologie

Het bepalen van HSV-typespecifieke antistoffen kent in de dagelijkse praktijk weinig toepassing. De serologie kan van nut zijn in sero-epidemiologische studies en indien men wil vaststellen of de klinische verschijnselen berusten op een primaire infectie of op een recidief. Met de huidige tests zijn bij een primaire infectie op het moment van de eerste klinische verschijnselen nog geen typespecifieke antistoffen aantoonbaar (soms pas >12 weken). Dit maakt dat ook bij de eerste recidieven serologie nog negatief kan zijn. Soms treedt er zelfs seroreversie (weer negatief worden) op, een probleem dat vooral bij zwangeren zou spelen (Arvaja, 1999; Eskild, 2000; Van Rooijen, 2016) Serologische analyses maken op basis van het typespecifieke glycoproteïne G (gG) onderscheid tussen HSV-1 (glycoproteïne G1) en HSV-2 (glycoproteïne G2). De sensitiviteit van deze glycoproteïne G-typespecifieke testen voor de detectie van HSV-antilichamen varieert tussen de 80% en 90% voor HSV-2 en tussen de 69 en 98% voor HSV-1. Foutnegatieve resultaten treden sneller op in het vroege stadium van de infectie. De specificiteit is 93-97% voor HSV-2 en 92-95% voor HSV-1 (Ashley-Morrow, 2004; Mark, 2007; Morrow, 2003; Summerton, 2007). Ondanks een redelijke specificiteit is bij lage prevalentie (geldt met name voor HSV-2) de positiefvoorspellende waarde laag. De aanwezigheid van HSV-2-typespecifieke antilichamen impliceert een anogenitale infectie. Bij gebrek aan symptomen kan een HSV-1-positieve uitslag geen onderscheid maken in anogenitale, orolabiale of een cutane infectie. Men dient rekening te houden dat zelfs testen met goede sensitiviteit en specificiteit matige positiefvoorspellende waarden hebben bij lage prevalenties.

De typespecifieke HSV-serologische testen kunnen zinvol zijn bij:

1. een patiënt die niet bekend is met genitale herpes maar diens partner wel;
2. zwangeren indien er tijdens de zwangerschap of baring een verdenking is op (een) primo-infectie met herpes genitalis; vergelijk met serum van in het begin van de zwangerschap indien voorhanden;
3. recidiverende genitale laesies zonder bekende oorzaak op moment dat deze niet zichtbaar zijn.

Diagnostiek bij neonatale herpes

Onderzoek van: EDTA-bloed, urine, nasofaryngeale uitstrijk, conjunctiva, huidblaasjes (indien aanwezig), en liquor cerebrospinalis voor HSV-PCR. In geval van SEM wordt maar in 24% van de gevallen HSV-DNA gevonden in de liquor cerebrospinalis (na 48 uur, kolonisatie van de baby door de moeder in het geboortekanaal is dan niet meer te detecteren). Bij symptomen van centraal zenuwstelsel betrokkenheid is dat in 76-78% van de gevallen. In combinatie met bloedonderzoek stijgt dit naar 90% (Kimberlin, 2007; Malm, 1999). Bij een verdenking op neonatale herpes dient een oogarts te worden betrokken om onder meer middels fundoscopie en onderzoek van oogvocht retinanecrose uit te sluiten.

Follow-up van de virale load in serum en in liquor geeft informatie over de effectiviteit van de behandeling en de prognose (Kimura, 2002). Serologisch onderzoek bij moeder en kind is niet van grote waarde in de acute fase.

Retrospectief kan na 12-18 maanden na de geboorte onderzoek worden gedaan naar HSV-2-specifieke antilichamen. Dan zijn de maternale antilichamen niet langer aanwezig. HSV-1-besmetting kan ook postnataal of op vroege kinderleeftijd zijn opgetreden. HSV-1-antilichamen zijn om die reden minder informatief om een neonatale infectie op te sporen (Forsgren, 2009).

B4.5 Risicogroepen

B4.5.1 Verhoogde kans op infectie

Zoals bij alle soa's is de kans dat iemand wordt besmet afhankelijk van het aantal seksuele partners en de aard van seksuele activiteiten. Risicofactoren voor HSV-1-seropositiviteit zijn: vrouw, hogere leeftijd, geen autochtone achtergrond en lager-gemiddeld educatieniveau. Risicofactoren voor HSV-2 zijn gelijk aan de factoren bij HSV-1 behalve dat HSV-2 vaker wordt gezien bij hogere educatieniveaus (Woestenberg, 2016). Inmiddels is goed gedocumenteerd in meerdere studies dat het hebben van genitale ulcera zoals bij herpes genitalis de transmissie van hiv bevordert. Genitale ulcera maken de patiënt ontvankelijker voor een hivinfectie. Enkele studies laten zien dat hivpatiënten met genitale ulcera een verhoogde uitscheiding van hiv laten zien, waarschijnlijk door synergistische mechanismen (Nagot, 2007; Gray, 2004; Schacker, 2002; Celum, 2005).

B4.5.2 Verhoogde kans op ernstig beloop

Zwangeren

Voor de zwangere vrouw verloopt de ziekte zelden ernstiger dan bij niet-zwangeren. Wel is het mogelijk dat het aantal recidieven hoger ligt bij zwangeren (Holmes, 2008).

Neonaten

Neonatale herpes omvat prenataal, durante partu en postnataal verworven HSV-infecties (in twee derde van de gevallen veroorzaakt door HSV-1). Besmetting van het kind durante partu, door direct contact van het kind met vaginaal secreet of ascenderend bij langdurig gebroken vliezen, is de meest gebruikelijke transmissieroute (90% van de gevallen). Het ontbreken van passief via de moeder overgedragen antistoffen is waarschijnlijk een belangrijke risicofactor voor een ernstig beloop van de infectie. Het betreft meestal een vlak voor de partus opgelopen eerste-episode-infectie bij de moeder, waardoor de moeder nog geen beschermende antistoffen kan doorgeven aan het kind. Een primaire infectie geeft een 10 tot 30 keer grotere kans op transmissie in vergelijking tot een recidiverende infectie van de moeder.

Een prenataal verworven infectie komt zeer zelden voor en betreft casuïstiek van mogelijke transplacentaire besmetting bij ogenschijnlijk intacte vliezen. Daarnaast kan in zeldzame gevallen ook postnataal verworven HSV via de handen of mond van verzorgers tot ernstige infecties leiden bij neonaten (tot de leeftijd van ongeveer 1 maand). Neonatale ziekteverschijnselen bij transmissie durante partu beginnen ongeveer 5 dagen na de geboorte.

Immuno-incompetente personen

Personen met een gestoorde cellulaire immuniteit hebben vaker HSV-reactivaties en een hoger risico op een ernstiger beloop. De meeste studies rapporteren over hivpositieve personen met <200 CD4 cellen/ul, patiënten met maligniteiten en (hematopoëtische-stamcel)transplantatiepatiënten. Bij hen verlopen lokale (orale en genitale, primo en recidief) infecties vaak ernstiger. Ook kan een gedissemineerde infectie (betrokkenheid van diverse orgaansystemen waaronder pneumonie, colitis, oesophagitis, meningo-encefalitis, retinanecrose) met een hoge mortaliteit ontstaan.

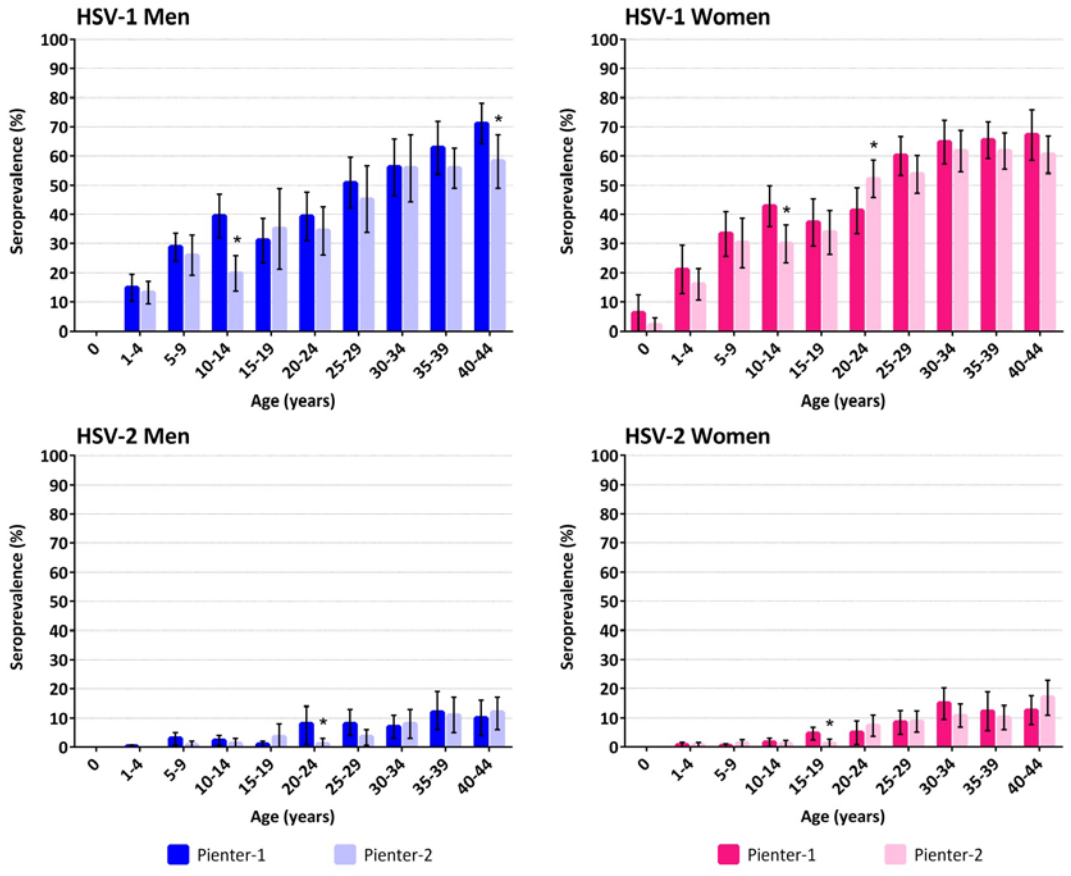
B4.6 Epidemiologie

B4.6.1 Verspreiding in de wereld

Herpes genitalis komt overal in de wereld voor en is de belangrijkste ulceratieve soa in de westerse wereld met een geschatte prevalentie van 417 miljoen HSV-2-geïnfecteerden wereldwijd (WHO, 2016). De laatste 20 tot 30 jaar is er wereldwijd een stijging in de seroprevalentie (Holmes, 2008). In Groot-Brittannië is de incidentie (primo-infectie) in 5 jaar tijd met 15% toegenomen (in 1995 16.479 en in 2004 19.180 gerapporteerde gevallen). In de Verenigde Staten hebben naar schatting 40-60 miljoen mensen de infectie met een incidentie van 1-2 miljoen infecties en 600.000-800.000 klinische casussen per jaar. De prevalentie van genitale herpes in ontwikkelingslanden varieert van 2% tot 74% (Sen, 2007).

B4.6.2 Voorkomen in Nederland

In 2015 werd 428 keer de diagnose herpes genitalis gesteld (47,7% vrouw, 26,9% heteroseksuele mannen en 25,5% MSM) in de Nederlandse soaklinieken. In de huisartsenpraktijk werd het geschatte aantal episoden van genitale herpes gesteld op 21.974 in 2014 (1,3 op de 1000 personen) met een verhouding man:vrouw van 1,9:0,7/1000 mensen (Van den Broek, 2016). Het aandeel genitale HSV-1 is in de huisartsenpraktijk aanzienlijk hoger bij met name jongere leeftijd en bij vrouwen (gegevens Brabant Zuid Oost 2002-2010). Oorzaken voor meer genitale HSV-1 zouden kunnen zijn: frequenter orogenitaal contact en minder “beschermende” immuniteit door pas op latere leeftijd in contact komen met herpes labialis. De beschikbare prevalentie- en incidentiegegevens zijn echter niet betrouwbaar omdat diagnostiek niet routinematig wordt uitgevoerd. Vanwege een hoog percentage asymptomatische infecties is onderrapportage zeer waarschijnlijk. Seroprevalentie voor HSV-1 en HSV-2 in Nederland uitgevoerd op Pienter-1 (1995-6) en Pienter-2 (2006-7) sera was respectievelijk 47,7 en 6,8% (Pienter-1) en 42,7% en 6% (Pienter-2) (zie ook figuur B4-1). Een significant lagere seroprevalentie voor HSV-1 werd waargenomen in Pienter-2 vergeleken met Pienter-1 in de leeftijd van 10-14 jaar, dit maakt dat jongvolwassenen meer at risk zijn voor een genitale HSV-1-infectie (Woestenberg, 2016). Incidentie van neonatale herpes in Nederland in de periode 2006-2011 is 4,7/100.000 geboorten. Hemelaar et al. constateren een suboptimale adherentie aan richtlijnen bij ondervraagde gynaecologen en kinderartsen betreffende neonatale herpes (Hemelaar, 2015).



Figuur B4-1. Seroprevalentie van HSV-1 en HSV-2 met geslacht, leeftijd en Pienter-studie.
**Verschil in seroprevalentie tussen Pienter-1 en Pienter-2 is statistisch significant (p<0,05) (Woestenberg, 2016).*

B4.7 Preventie

B4.7.1 Immunisatie

Er is vooralsnog geen effectief vaccin tegen HSV-1 en HSV-2 beschikbaar (Holmes, 2008; Mindel, 1998).

B4.7.2 Algemene preventieve maatregelen

Voorlichting en persoonlijke hygiëne vormen de basis van de preventieve maatregelen.

Contact met laesies of geïnfecteerd (lichaams)materiaal moet men proberen te vermijden.

Het gebruik van condooms kan de transmissiekans van HSV verlagen, maar transmissie niet geheel voorkomen.

B4.7.3 Desinfectie

Conform de LCI-richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg.

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 (WIP, 2011).

Een moeder met herpes labialis kan 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 (WIP, 2010).

B4.8 Maatregelen

B4.8.1 Meldingsplicht

Voor herpesvirusinfecties geldt sinds december 2008 alleen meldingsplicht voor alle artsen aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van HSV-infecties vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V paragraaf 2, Artikel 21.3).

B4.8.2 Contactonderzoek en partnerwaarschuwing

Zie ook hoofdstuk C4. Gezien de hoge seroprevalentie voor HSV-1 in de bevolking en het grote aantal asymptomatische HSV-2-dragers, heeft contactonderzoek weinig zin; ‘don’t hunt the virus’.

Het kan in vaste relaties wel zinvol zijn om de partner te waarschuwen en eventueel te testen. Zijn beide partners positief voor hetzelfde type HSV (aangetoond door kweek of NAAT of door typespecifieke serologie), dan hoeven binnen de relatie verder geen preventieve maatregelen genomen te worden. Bij hivpositieven kan het ook nuttig zijn de HSV-status van de partner te weten (Van der Meijden, 1999).

In verband met de onrust die een soa kan geven in een relatie is goede en duidelijke informatie over het (asymptomatische) beloop van de infectie en kans op recidieven belangrijk.

B4.8.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Effectieve preventie van herpes labialis en genitalis is bijzonder lastig, gezien de mogelijke levenslange besmettelijkheid en het feit dat herpes vaak overgedragen wordt door asymptomatische dragers. Toch kunnen bepaalde maatregelen genomen worden om de transmissiekans te verlagen.

Preventie van herpes labialis

Contact met actieve laesies of geïnfecteerd (lichaams)materiaal (kussen op de mond) moet men zoveel mogelijk vermijden. Daarnaast is goede handhygiëne van belang.

Preventie van herpes genitalis

Preventie van herpes genitalis omvat patiëntinstructies, gebruik van condooms en chronisch suppressieve behandeling. Counseling na de gestelde diagnose herpes genitalis omvat preventie van

transmissie. Er moet worden uitgelegd dat transmissie kan plaatsvinden in afwezigheid van laesies. Indien er sprake is van een prodromale fase of als er actieve laesies zijn, wordt seksueel contact ontraden, ook met condoom (CDC, 2015).

Hoewel HSV-transmissie met condoomgebruik (ook in de asymptomatische fase) niet uitgesloten is, wegens uitscheiden van het virus op onbedekte slijmvliezen, wordt consistent condoomgebruik, ook in de asymptomatische fase, geadviseerd.

Een andere benadering van preventie is die van de chronisch suppressieve behandeling bij discordante paren. In de praktijk moeten de voordelen van chronisch suppressieve behandeling (reductie van HSV-2-transmissie van 3,6% naar 1,9% in 8 maanden; Corey, 2004) afgewogen worden tegen de nadelen (medicalisering, kans op resistentieontwikkeling).

Preventie van neonatale herpes

Onderstaande adviezen zijn afgeleid van verschillende richtlijnen (Foley, 2014).

Zwangerschap/baring:

Bij de zwangere dient, naast een nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) van een verdachte laesie, typespecifiek serologisch onderzoek naar HSV (immunoglobuline G-antilichamen tegen HSV-1 en HSV-2) te worden verricht als tijdens de zwangerschap of baring er verdenking is op (een) primo-infectie met herpes genitalis. Vergelijk met serum van in het begin van de zwangerschap indien voorhanden. Wanneer dezelfde typespecifieke antilichamen gevonden worden als het HSV geïsoleerd in de NAAT is een primo-infectie niet waarschijnlijk en kan een sectio caesarea achterwege blijven.

Bij een (vermoedelijke) primaire anogenitale HSV-infectie in de laatste 6 weken van de zwangerschap wordt een sectio caesarea aanbevolen.

Bij verdenking op herpes recidivans of na een primo-infectie ontstaan voor 34 weken amenorroeduur kan een vaginale baring plaatsvinden. Bij aanwezigheid van verdachte laesies is het advies de vliezen zo lang mogelijk te laten staan en wordt het gebruik van invasieve monitoring; schedelelektrode en microbloedonderzoek afgeraden.

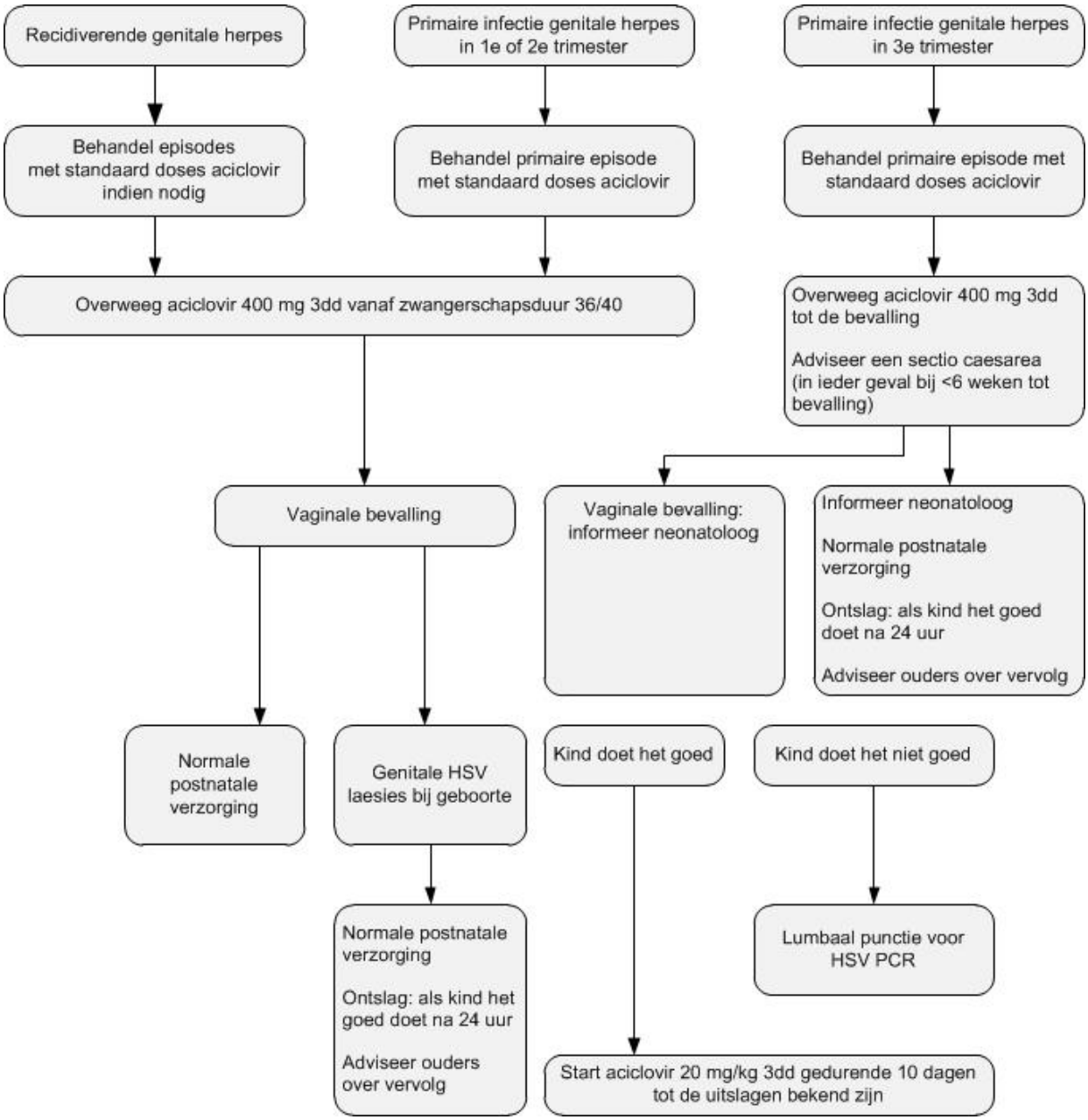
Neonaat

Bij neonaten van zwangeren met (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s) durante partu dient materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen. Ook dient rekening gehouden te worden met serodiscordante koppels waarbij de vrouw seronegatief kan zijn voor HSV-1 en HSV-2, maar de partner seropositief is voor HSV-1 en/of HSV-2 (transmissiekans man-vrouw 3,7%; Kimberlin, 2005).

Het is van belang materiaal af te nemen van zowel conjunctivae als orofarynx, bij voorkeur 24-48 uur post partum. Bij algemene verschijnselen ook NAAT-onderzoek van serum of plasma uitvoeren.

Ten aanzien van een ieder met een (recidiverende) herpes labialis die tijdens de geboorte of in de neonatale periode intensief met het kind omgaat (ouders, familie, ziekenhuispersoneel, kraamverzorgende, verloskundige):

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



Figuur B4.2. Beleid bij herpes tijdens de zwangerschap en zorg voor de neonaat (bron: Foley 2014).

B4.8.4 Profylaxe

Het geven van profylaxe aan partners of andere contacten van personen met labiale en/of genitale herpeslaesies heeft over het algemeen weinig zin. Voor profylaxe dan wel vroegtijdige behandeling van neonatale herpes, zie onder paragraaf 4.8.3. Voor profylaxe dan wel onderhoudsbehandeling van patiënten, zie paragraaf B4.9.

Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau

Wering van personen met herpes labialis is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol. Wel wordt aangeraden extra hygiënemaatregelen te treffen bij verzorgend personeel met actieve herpes labialis en werkzaam met neonaten (tot de leeftijd van 1 maand) of immuno-incompetenten (Roizman, 2007; American Academy of Pediatrics, 2006). Maatregelen betreffen het dragen van een mondkapje bij verzorgende werkzaamheden en het in acht nemen van goede handhygiëne.

De Nederlandse Werkgroep Infectie Preventie (WIP) raadt aan personeel werkzaam in de directe patiëntenzorg met een (zeldzame) actieve herpetische laesie aan de vinger (fijt, 'herpetic whitlow') een werkverbod op te leggen (Daha, 1997). Hoewel er geen vergelijkende studies zijn verricht over

transmissie bij fijt, wordt door sommige experts aangenomen dat het dragen van handschoenen mogelijk niet voldoende zou zijn om transmissie te voorkomen, en wordt verzorging van neonaten (en immuno-incompetenten) door personeel met fijt afgeraden (Roizman, 2007; American Academy of Pediatrics, 2006).

Aangezien oudere, immunocompetente kinderen in principe geen risico meer hebben op het ontwikkelen van een ernstige herpesinfectie, zijn maatregelen voor personeel werkend met oudere kinderen (leidsters kinderdagverblijf, etc.) niet nodig.

Er zijn geen aanwijzingen dat personeelsleden met een herpes genitalis een besmettingsrisico vormen voor de patiënt bij handhaving van normale hygiëne.

B4.9 Behandeling

De indicaties voor behandeling bij herpes genitalis zijn een primo-infectie en hinderlijke recidieven. Therapie met nucleoside analoga (van aciclovir afgeleide middelen) onderdrukt de replicatie van het virus, maar heeft geen effect op het latent aanwezige virus, zodat na stoppen van de behandeling HSV-reactivatie kan optreden. Dit wil zeggen dat alleen de duur en de ernst van de klachten erdoor worden bekort en de virusuitscheiding wordt beperkt. Mogelijk wordt ook het transmissierisico verkleind. Er is kortom, buiten de het verkorten van de duur van de klachten, nog veel onduidelijk over de zin tot behandelen. Het al dan niet starten van behandeling kan met de patiënt worden besproken.

B4.9.1 Primaire behandeling

Aanbevolen behandeling van HSV bij niet-zwangere volwassenen

Het starten van therapie bij het vermoeden van een primo-infectie wordt doorgaans uitsluitend op de klinische presentatie gedaan (binnen 5 dagen na start van de symptomen), omdat diagnostiek in de praktijk niet snel mogelijk is. Primo-infecties geven meestal meer klachten dan recidieven en worden behandeld met orale toediening van (val)aciclovir of een analoog middel (Patel, 2011).

Het advies om primo-infecties met milde klachten al dan niet in alle gevallen te behandelen, kan niet goed worden onderbouwd. Onduidelijk is of behandeling van een primo-infectie de recidiefkans verlaagt. Tevens is in veel gevallen een als zodanig aangeduide primo-infectie, in feite een recidief. Anderzijds ontwikkelt een herpesinfectie zich geleidelijk en kan het enige tijd duren voor kan worden vastgesteld of sprake is van een ernstige infectie, waardoor in dat geval vertraging optreedt alvorens gestart wordt met een behandeling. Een eenduidig advies is niet te geven. De arts besluit samen met de patiënt of bij primo-infecties met milde klachten een behandeling wordt gestart of dat het beloop wordt afgewacht. Er is geen plaats voor topicale behandeling met nucleoside analogons zoals aciclovircrème vanwege gebrek aan bewijs omtrent de werkzaamheid.

Immuuncompetente volwassenen (Patel, 2011; Patel, 2015):

- valaciclovir 1000 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; of:
- aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; of:
- famciclovir 250 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen.

Immuno-incompetente volwassenen:

- valaciclovir 1000 mg p.o., 2 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies; of:
- aciclovir 800 mg p.o., 3 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies, of:
- famciclovir 500 mg p.o., 3 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies.

Behandeling van HSV bij zwangerschap

Voor preventie van neonatale herpes, zie onder paragraaf 4.8.3. Zwangeren met een, al dan niet primaire, herpes genitalis die veel klachten veroorzaakt, kunnen met aciclovir, valaciclovir en famciclovir behandeld worden, onafhankelijk van de duur van de zwangerschap. Er is wel een voorkeur voor aciclovir, omdat daar de meeste gegevens over zijn (Foley, 2014; Westhoff, 2011).

Risicofactoren voor transmissie van HSV naar neonaat (Pinninti, 2014):

- type maternale infectie: eerste periode met primaire infectie HSV-1;
- maternale HSV-antistoffenstatus;
- wijze van partus (vaginaal of sectio caesarea);
- duur gebroken vliezen;
- integriteit huidbarrière (gebruik schedel electrode en ander instrumentarium);
- type HSV (HSV-1 en HSV-2).

Primaire infectie

Behandeling:

- aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; of:
- valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; en:
- overweeg in de laatste 4 weken van de zwangerschap aciclovir 400 mg 3 dd p.o.

Partusbeleid:

- sectio caesarea wordt geadviseerd bij >28 weken amenorroe en <6 weken tot bevalling;
- indien moeder geen sectio wil, overweeg dan aciclovir 3 dd 5 mg/kg i.v. intrapartum met daarna behandeling neonaat;
- bij asymptomatische excretie dient bij zwangeren foetale monitoring middels schedelelektrode en kunstverlossing vermeden te worden (Westhoff, 2011).

Vroeg gebroken vliezen:

- weinig evidence, besluit is afhankelijk van gestatieduur, daarom multidisciplinair overleg noodzakelijk;
- bij besluit tot geboorte blijft er het voordeel van een sectio, bij een conservatief beleid is intraveneus aciclovir aangewezen.

Recidiverende infectie

Onafhankelijk van amenorroeduur:

- in principe geen antivirale behandeling, alleen ondersteunend;
- overweeg in de laatste 4 weken van de zwangerschap suppressieve therapie met aciclovir 400 mg p.o., 3 dd.

Vroeg gebroken vliezen <34 weken:

- aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; of:
- valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen.

Vroeg gebroken vliezen >34 weken:

- aanwezigheid van laesies heeft geen invloed op neonatale morbiditeit of mortaliteit.

Hiv + HSV

Primaire infectie

Zoals aanbevolen behandeling van HSV (zie hierboven).

Recidiverende infectie

Overweeg suppressieve behandeling met aciclovir 3 dd 400 mg vanaf 32 weken.

Behandeling van HSV bij pasgeborenen en kinderen

Tijdens de baring wordt bij onverwachte aanwezigheid van verdachte laesies bij de zwangere durante partu materiaal afgenomen voor onderzoek op HSV:

- direct afname EDTA-bloed en liquor voor PCR op HSV;
- na 24-48 uur swabs huid, conjunctiva, orofarynx en rectum (dit om directe contaminatie van moeder uit te sluiten);

- neonaten met een symptomatische herpessimplexinfectie, een significante klinische verdenking en/of met een positieve kweek of NAAT moeten direct behandeld worden met (i.v.) aciclovir.

Ouders, verzorgers, familie en vrienden krijgen een advies over het risico van postnatale transmissie van herpes bij actieve orale laesies.

Primaire infectie

Sectio:

- behandeling conservatief, geen afname van kweken, normale neonatale behandeling na 24 uur observatie.

Vaginaal:

- afname swabs huid, conjunctiva, orofarynx en rectum 24-48 uur na geboorte (dit om directe contaminatie van moeder uit te sluiten);
- start empirische behandeling (zie onder voor dosering) tot infectie met diagnostiek onwaarschijnlijk is gemaakt.

Recidiverende infectie

Geen afname van materiaal en geen actieve behandeling.

Congenitale HSV-infectie

A terme neonaat:

- aciclovir 60 mg/kg/dag i.v., in 3 doses;
- behandelduur:
  - CNS en verspreid: 21 dagen;
  - beperkt tot lokaal huid, oog en mond: 14 dagen.

Herpes simplex encefalitis

0-3 maanden:

- aciclovir 60 mg/kg/dag i.v., in 3 doses gedurende 14-21 dagen.

3 maanden-18 jaar:

- aciclovir 30 mg/kg/dag i.v., in 3 doses gedurende 14-21 dagen.

Behandeling van complicaties bij volwassenen

Indien er complicaties aanwezig zijn, is klinische behandeling aangewezen, eventueel met intraveneuze antivirale therapie. Intraveneuze antivirale therapie is ook aangewezen bij neurologische complicaties (onder andere meningo-encefalitis) en ernstige HSV-infectie:

- aciclovir 10 mg/kg i.v., elke 8 uur gedurende 14-21 dagen tot klinische verbetering optreedt.

Bij oogheelkundige herpesaandoeningen dient met spoed verwezen te worden naar de oogarts. Bij een herpetische keratitis kan de infectie in verschillende lagen van het hoornvlies tot uiting komen, waarvoor vaak tot 1 jaar orale systemische antivirale (valaciclovir) en lokale behandeling (steroïden, aciclovir) noodzakelijk is.

Herpesvirussen kunnen een uveitis anterior veroorzaken waarvoor bij frequente recidieven ook minimaal 1 jaar orale systemische antivirale (valaciclovir 500 mg 2 dd) en lokale behandeling (steroïden) gegeven worden.

Een acute retina necrose is de meest ernstigste vorm. Een klinische behandeling met aciclovir 10 mg/kg i.v. elke 8 uur gedurende 14-21 dagen is aangewezen, eventueel na 1 week aangevuld met prednison om ontstekingsverschijnselen te temperen. Hierna volgt ook systemische antivirale behandeling voor minimaal 1 jaar.

B4.9.2 Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling

Bij behandeling van een recidief kan als symptoombestrijding volstaan worden met een indrogende therapie, bijvoorbeeld indifferente crème met zinkoxide of zinksulfaat (zinkoxide vaselinecrème 10% FNA of zinksulfaat vaselinecrème 0,5% FNA) (Farmacotherapeutisch kompas, 2017). Bij veel pijnklachten kan pijnstilling worden gegeven (lokaal: lidocaïnecrème zinkoxidesmeersel 5% FNA/lidocaïnespray of in combinatie met systemische pijnstilling). Het is belangrijk alert te zijn op eventuele secundaire bacteriële infecties en deze te behandelen.

Over de behandeling bestaat een grote mate van consensus. In vrijwel alle richtlijnen worden dezelfde behandelschema's gepresenteerd (Patel, 2011; Patel, 2015, CDC, 2015; Holmes, 2008). Bij deze recidiverende infecties wordt zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen 48 uur na het ontstaan van de eerste tekenen (prodromen), met de antivirale medicatie gestart om enig effect te kunnen bewerkstelligen. Het is dan ook aan te bevelen bij frequente en/of hinderlijk ervaren recidieven de patiënt een voorraad in huis te laten halen, om bij het begin van een volgende episode direct te kunnen starten.

Immuun(in)competente volwassenen (Patel, 2011):

- valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; of:
- aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; of:
- famciclovir 125 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen.

Korte therapieën zijn te overwegen bij frequente recidieven (Patel, 2011):

- valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 3 dagen; of:
- aciclovir 800 mg p.o., 3 dd gedurende 2 dagen; of:
- famciclovir 1000 mg p.o., 2 dd voor 1 dag.

Onderhoudsbehandeling

Patiënten met zeer frequente recidiverende infecties (>6 per jaar) en veel klachten komen in aanmerking voor onderhoudstherapie met (val)aciclovir of een analoog middel. Antivirale therapie voor recidiverende herpes genitalis reduceert het aantal recidieven met 70-80% en verkort de duur van de laesies.

Onderhoudsbehandeling om recidieven te voorkomen:

- valaciclovir 500 mg p.o., 1 dd;
- valaciclovir 1000 mg p.o., 1 dd;
- aciclovir 400 mg p.o., 2 dd;
- famciclovir 250 mg p.o., 2 dd.

B4.9.3 Nacontrole

Indien complicaties of ernstig verloop wordt gevreesd, bijvoorbeeld vanwege een onderliggend lijden.

Literatuur

- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Deseases*. 27th Edition. American Academy of Pediatrics, 2006: 361-371.
- Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J, Vesikari T. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 168-171.
- Ashley-Morrow R, Nollkamper J, Robinson NJ, Bishop N, Smith J. Performance of focus ELISA tests for herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and HSV-2 antibodies among women in ten diverse geographical locations. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 530-536.

- Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 847-854.
- Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 14-20.
- CDC. Genital HSV infections. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm.
- Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191 Suppl 1: S107-S114.
- Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, Douglas JM Jr, Paavonen J, Morrow RA, Beutner KR, Stratchounsky LS, Mertz G, Keene ON, Watson HA, Tait D, Vargas-Cortes M. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11-20.
- Daha, T. Herpes Simlex Virus. *Tijdschrift Hygiëne en Infectiepreventie* 1997; 4: 144.
- Drake S, Taylor S, Brown D, Pillay D. Improving the care of patients with genital herpes. *BMJ* 2000; 321: 619-623.
- Engelberg P, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 174 -177.
- Eskild A, Jeansson S, Hagen JA, Jenum PA, Skrondal A. Herpes simplex virus type-2 antibodies in pregnant women: the impact of the stage of pregnancy. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 685-692.
- *Farmacotherapeutisch kompas*. 2017. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- Foley E, Clarke E, Beckett VA, Harrison S, Pillai A, FitzGerald M, Owen P, Low-Beer N, Patel R. *Management of genital herpes in pregnancy*. BASHH/RCOG, 2014.
- Forsgren M, Klapper PE. Herpes simplex virus type 1 and type 2. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P. *Principles and practice of clinical virology*. 6th Edition. Wiley-Blackwell, 2009: 124-126.
- Gray RH, Li X, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Lutalo T, Kiwanuka N, Kigozi G, Nalugoda F, Meehan MP, Robb M, Quinn TC. Determinants of HIV-1 load in subjects with early and later HIV infections, in a general-population cohort of Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2004; 189: 1209-1215.
- Hemelaar SJAL, Pouran J, Steegers EAP, van der Meijden W. Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006-2011. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 905-909.
- Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008.
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 391-400.
- Kimberlin DW. Herpes simplex infections in neonates and early childhood. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 271-281.
- Kimberlin DW. Herpes simplex infections of the newborn. *Seminars in Perinatology* 2007; 31: 19-25.
- Kimura H, Ito Y, Futamara M, Ando Y, Yabuta Y, Hoshino Y, Nishiyama Y, Morishima T. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infections and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol* 2002; 67; 349-353.
- Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987; 316: 1444-1449.
- Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 1999; 341: 1432-1438.
- Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus infection type 1 in 2012. *PLos One* 2015a; 10: e0140765.

- Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gotlieb SL, Newman LM. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus infection type 2 in 2012. *PLoS One* 2015b; 10: e114989.
- Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F24-F29.
- Mark HD, Nanda JP, Roberts J, Rompalo A, Melendez JH, Zenilman J. Performance of focus ELISA tests for HSV-1 and HSV-2 antibodies among university students with no history of genital herpes. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 681-685.
- Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin F, Huang ML, Corey L. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis* 2008; 198: 1141-1149.
- Mindel A. Genital herpes: how much of a public health problem? *Lancet* 1998; 351 (suppl 3): 16-18.
- Morrow RA, Friedrich D, Krantz E. Performance of the focus and kalon enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in culture-documented cases of genital herpes. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5212-5214.
- Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, Konaté I, Weiss HA, Vergne L, Defer MC, Djagbaré D, Sanon A, Andonaba JB, Becquart P, Segondy M, Vallo R, Sawadogo A, Van de Perre P, Mayaud P. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med* 2007; 356: 790-799.
- Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, Green J, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 1-10.
- Patel R, Green J, Clarke E, Seneviratne K, Abbt N, Evans C, Bickford J, Nicholson M, O'Farrell N, Barton S, FitzGerald M, Foley E. 2014 UK national guidelines on the management of anogenital herpes. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 763-776. https://www.bashh.org/guidelines.
- Pellet PE, Roizman B. Herpesviridae. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 6th Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1802-1822.
- Phipps W, Saracino M, Magaret A, Selke S, Remington M, Huang ML, Warren T, Casper C, Corey L, Wald A. Persistent genital herpes simplex virus-2 shedding years following the first clinical episode. *J Infect Dis* 2011; 203: 180-187.
- Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, McCarthy CA, Tolan RW Jr. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 2012 Feb 14.
- Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F240-F244.
- Roizman B, Knipe Dm, Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 5th Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 2501.
- Schacker T, Zeh J, Hu H, Shaughnessy M, Corey L. Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression. *J Infect Dis* 2002; 186: 1718-1725.
- Schiffer JT, Wald A, Selke S, Corey L, Magaret A. The kinetics of mucosal herpes simplex virus-2 infection in humans: evidence for rapid viral-host interactions. *J Infect Dis* 2011; 204: 554-561.
- Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management: clinical review. *BMJ* 2007; 334: 1048-1052.
- Summerton J, Riedesel M, Laeyendecker O, Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Morriw RA, Quinn TC. Effect of sexually transmitted disease (STD) coinfections on performance of three commercially available immunosorbent assays used for detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody in men attending Baltimore, Maryland, STD clinics. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1545-1549.
- Tata S, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Corey L, Wald A. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis* 2010; 201: 499-504.
- Tronstein E, Johnston C, Huang M-L, Selke S, Magaret A, Warren T, Corey L, Wald A. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011; 305: 1441-1449.

- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, von dem Borne PA, Wolterbeek, van der Blij-de Brouwer CS, van Loveren C, Claas EC, Kroes AC, de Soet JJ, Vossen AC. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1222-1228.
- Van der Meijden WI. Expertmeeting partnerwaarschuwing: zin en onzin van partnerwaarschuwing bij virale SOA. Notulen 1999.
- Van Rooijen MS, Roest W, Hansen G, Kwa D, de Vries HJ. False-negative type-specific glycoprotein G antibody responses in STI clinic patients with recurrent HSV-1 or HSV-2 DNA positive genital herpes, The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 257-260.
- Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, Tyring S, Douglas JM Jr, Corey L. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001; 285: 3100-3106.
- Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect. Dis* 2003; 188: 1345-1351.
- Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections. *Gynecol Surv* 2011; 66: 629-638.
- WHO. *Guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus*. World Health Organizaion, 2016.
- WIP. *Richtlijn Babyvoeding*. Werkgroep Infectie Preventie, 2010. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/WIP_Richtlijnen/WIP_Richtlijnen/Ziekenhuizen/WIP_richtlijn_Babyvoeding_ZKH.
- WIP. *Richtlijn veilig werken op de afdeling Neonatologie*. Werkgroep Infectie Preventie, 2011. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/WIP_Richtlijnen/WIP_Richtlijnen/Ziekenhuizen/WIP_richtlijn_Neonatologie_veilig_werken_ZKH.
- Woestenberg PJ, Tjhie JH, de Melker HE, van der Klis FR, van Bergen JE, van der Sande MA, van Benthem BH. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 364.

B5. Anogenitale wratten (condylomata acuminata)

B5.1 Algemeen

Anogenitale wratten (AGW), condylomata acuminata (letterlijk ‘spitse wratten’; maar er zijn ook vlakke), worden in de eerste eeuw na Christus voor het eerst beschreven (Zielinski, 1999). AGW is een van de meest voorkomende soa‘s en de meest frequent voorkomende virale soa wereldwijd. Het zijn goedaardige wratten, veroorzaakt door bepaalde typen van het humaanpapillomavirus (HPV). Begin vorige eeuw werd de virale etiologie van AGW beschreven (Winer, 2008). Vanaf de jaren zeventig werd steeds meer bekend over de cellulaire veranderingen die HPV-infecties kunnen veroorzaken en werd het verband tussen HPV en AGW enerzijds en HPV en cervixcarcinomen anderzijds steeds duidelijker. De HPV’s worden ingedeeld in laag risico, dat wil zeggen niet oncogeen, zoals het geval is bij AGW en hoog risico, oftewel potentieel oncogene infecties. De relatie tussen HPV en carcinomen van de cervix, vulva, penis of orofarynx wordt hier niet beschreven. Voor de associatie tussen HPV en anale intra-epitheliale neoplasie (AIN). Zie hoofdstuk C2.

B5.2 Ziekte

B5.2.1 Verwekker

Humaanpapillomavirussen (HPV) zijn kleine DNA-virussen van circa 55-60 nanometer met daarin een dubbelstrengs, circulair DNA-genoom van circa 8000 baseparen (Egelkrout, 2008). Ze worden onderscheiden in een cutane groep, die huidafwijkingen (wratten) veroorzaakt, en een mucosale groep, die genitale afwijkingen geeft. Binnen de mucosale HPV’s wordt onderscheid gemaakt tussen de non-oncogene en oncogene HPV-typen.

Er zijn momenteel meer dan 100 verschillende HPV-typen bekend, waarvan ten minste 35 het genitale epitheel kunnen infecteren. Tot de genitale groep behoren ook HPV-6 en HPV-11; deze 2 typen veroorzaken >90% van de AGW. Deze HPV-typen worden gezien als low-risk (of: non-oncogene) HPV-typen. Daartegenover staan de high-risk (of: oncogene) HPV-typen, zoals HPV-16 en -18 (en in mindere mate de typen -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 en -68) (IARC, 2011). Deze HPV-typen kunnen hooggradige dysplasie veroorzaken en geven een risico op maligne transformatie. In hooggradige AIN (HGAIN)-laesies, die als voorstadia van anaal plaveiselcelcarcinoom worden beschouwd, worden dan ook vooral deze typen aangetroffen (Richel, 2014).

B5.2.2 Pathogenese

De HPV-typen 6 en -11, de belangrijkste veroorzakers van AGW, zijn epitheliotroof en vermeerderen zich in gedifferentieerd plaveiselcelepitheel en cilindrisch epitheel. Na infectie kan het virale DNA worden aangetoond in cellen van de basale laag van het epitheel. Virale eiwitten en virionen worden alleen in de buitenste lagen van het epitheel aangetroffen. Voor expressie van de zogenaamde late genen van viraal DNA, die noodzakelijk is voor de vorming van de virale capside-eiwitten en viruspartikels, is echter differentiatie van de keratinocyten een noodzakelijke voorwaarde (Egelkrout, 2008). Het geïnfecteerde epitheel wordt hyperplastisch en de retelijsten langer en scherp begrensd. Typisch zijn de koilocyten: rijpe plaveiselcellen met grote, heldere perinucleaire zones en grote, soms dubbele celkernen, waarin virussen gevonden kunnen worden. Daarnaast kan er hypergranulose aanwezig zijn, wat een kenmerk is voor een virale infectie.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de volgende morfologische typen AGW:

- condylomata acuminata, met de typische bloemkoolachtige structuur;
- papuleuze wratten van 1-4 mm;
- keratotische wratten, met een dikke, keratotische bovenlaag;
- afgeplatte maculopapuleuze wratten.

De kleur varieert van rozerood tot grijzig wit (Von Krogh, 2001; Zielinski, 1999).

Durante partu besmetting van de pasgeborene kan leiden tot de zeer zeldzame juveniele larynxpapillomen: recurrent respiratory papillomatosis (Niyibizi, 2014). HPV-typen 6 en 11 worden ook geassocieerd met conjunctivale, nasale, orale, urethrale en laryngale wratten (CDC, 2015).

B5.2.3 Incubatieperiode

De incubatieperiode duurt 1 tot 8 maanden, meestal 3 maanden. Incubatieperioden langer dan 20 maanden tot 7 jaar in uitzonderlijke gevallen zijn beschreven.

B5.2.4 Ziekteverschijnselen

Infecties met HPV geven, afhankelijk van het type, verschillende ziektebeelden en zijn dikwijls asymptomatisch. De HPV-typen 1, 2 en 4 veroorzaken de gewone huidwratten en zijn overdraagbaar via direct huid-huidcontact, voornamelijk onder kinderen. HPV-infecties, ook de oncogene typen, zijn veelal latent, dus zonder symptomen of zichtbare afwijkingen (Egelkrout and Galloway, 2008). Dit betekent dat slechts een klein deel van de geïnfecteerde personen daadwerkelijk genitale wratten ontwikkelt. Infecties veroorzaakt door HPV-6 of HPV-11 zijn seksueel overdraagbaar en hebben als klinisch beeld condylomata acuminata. De door HPV-6 of HPV-11 veroorzaakte condylomata acuminata zijn exofytisch groeiende, scherp begrensde verhevenheden die een verruceus (bloemkoolachtig) oppervlak hebben. Soms zijn er klachten zoals jeuk, pijn of een brandend gevoel, soms vaginale afscheiding of afscheiding uit de urethra. De voorkeurslokalisaties van de wratten bij de man zijn penis, scrotum, meatus urethrae en het perianale gebied. Bij de vrouw zijn de voorkeurslokalisaties de introïtus, vulva, clitoris, perineum en het perianale gebied. Soms worden ze ook gevonden in de vagina en op de cervix (CDC, 2015; Egelkrout, 2008; Lacey, 2010). Wratten rond de anus hoeven niet te betekenen dat er anale seksuele contacten zijn geweest; voor intra-anale wratten geldt dat wel (Van Voorst Vader, 2000; Lacey, 2010).

In het algemeen geneest een HPV-infectie zonder behandeling. Van nieuwe infecties was 20% na 3 maanden spontaan genezen en 90% na 2 jaar (Zielinski, 1999).

Tijdens een vaginale baring kan een neonaat worden besmet met HPV. In zeldzame gevallen kan dit aanleiding geven tot de vorming van een juveniel larynxpapilloom veroorzaakt door HPV-2, -6 of -11 (Donne, 2010).

Net als bij niet-oncogene HPV-typen verlopen de meeste infecties met oncogene HPV-typen asymptomatisch. De meeste infecties verdwijnen vanzelf; een deel van de infecties persisteert en kan aanleiding geven tot hooggradige dysplasie. Hooggradige afwijkingen zijn echter ook meestal asymptomatisch, omdat ze zich intra-anaal bevinden en geen massawerking hebben. Meestal worden de afwijkingen bij toeval of in het kader van screening gevonden.

B5.2.5 Immuniteit

Over immuniteit is weinig bekend. HPV-infecties zijn doorgaans voorbijgaand en ‘self-limiting’ van aard, maar kunnen lang persisteren en het recidiefpercentage van AGW na behandeling is hoog. Het is niet duidelijk of de gastheer het virus volledig elimineert, of dat het virus zich in niet-detecteerbare hoeveelheden kan handhaven. Na infectie is er een beperkte antilichaamvorming die serologisch aantoonbaar is, maar de rol hiervan in mogelijke immuniteit is onduidelijk. Onbekend is in hoeverre een doorgemaakte infectie met een bepaald HPV-type bescherming biedt tegen een infectie met hetzelfde type in de toekomst. Co-infecties met meerdere HPV-typen tegelijkertijd komen vaak voor. In hoeverre kruisimmuniteit bestaat, is niet bekend (Egelkrout, 2008). De titer van antilichamen ten gevolge van vaccinatie met VLP’s (virus like particles) zijn een factor 10 tot 100 maal hoger dan antilichamen geïndiceerd door natuurlijke infecties; deze hoge titers geven bescherming tegen nieuwe infecties met hetzelfde type (zie verder onder paragraaf B5.7.1).

B5.3 Besmetting

B5.3.1 Reservoir

Elk zoogdier heeft zijn eigen papillomavirussen. De mens is alleen bevattelijk voor de humane (HPV).

B5.3.2 Besmettingsweg

De belangrijkste besmettingsroute voor genitale HPV-infecties is seksueel. Microlaesies, ten gevolge van bijvoorbeeld seksuele activiteit, zijn nodig voor inoculatie van het slijmvlies met virus.

Besmetting kan ook plaatsvinden via vingers en zelfs handdoeken van patiënten met AGW. Dit is vooral belangrijk bij kinderen met AGW. De aanwezigheid van AGW bij kinderen hoeft dus niet te betekenen dat er sprake is van seksueel misbruik, ook al is dit natuurlijk wel mogelijk. De transmissiekans via niet-seksuele weg is kleiner dan via een seksuele route. Bovendien neemt de waarschijnlijkheid van seksuele transmissie toe met de leeftijd van het kind, onder andere door de steeds minder intensief wordende verzorging van het kind.

Perinatale transmissie via het geboortekanaal is zeldzaam, maar mogelijk. Hierdoor kunnen larynxpapillomen ontstaan (Egelkrout, 2008; Von Krog, 2001a).

B5.3.3 Besmettelijke periode

De besmettingskans is het grootst tijdens de 'wrattenperiode' of symptomatische fase. Over het algemeen zijn nieuwe AGW's besmettelijker dan oude. Ook als er geen zichtbare of subklinische laesies meer zijn, is virusuitscheiding mogelijk. Behandeling en het verdwijnen van de AGW's heeft niet altijd invloed op de virusuitscheiding en dus ook niet op de besmettelijke periode. Bovendien kunnen virussen aanwezig zijn in haarfollikels in de anogenitale regio en zo infecties of recidieven blijven veroorzaken (Egelkrout, 2008; Von Krog, 2001a; Boeke, 1999; Hogewoning, 1999; CDC, 2015).

B5.3.4 Besmettelijkheid

HPV is zeer besmettelijk en 60 tot 80% van de seksuele partners van patiënten met AGW is ook besmet. De berekende transmissiekans tijdens 1 seksueel contact wordt geschat op 60%. De transmissiekans via een niet-seksuele weg is veel kleiner dan via een seksuele route (Egelkrout, 2008; Zielinski, 1999). HPV wordt snel geïnactiveerd bij kamertemperatuur en in droge omstandigheden.

B5.4 Diagnostiek

B5.4.1 Klinische diagnostiek

De diagnose condylomata acuminata geschiedt voornamelijk op het klinische beeld. NAAT's zijn ook een optie, maar niet van belang voor het stellen van een diagnose. Het is niet gebruikelijk om een biopt te nemen voor histologisch en HPV-onderzoek. Het verdient wel aanbeveling om ook standaard soa-onderzoek (inclusief speculumonderzoek bij vrouwen en proctoscopisch onderzoek bij perianale wratten) te verrichten, waaronder syfilisserologie ter differentiatie met condylomata lata.

B5.4.2 Microbiologische diagnostiek

Niet van toepassing.

B5.4.3 Overige diagnostiek

Subklinische HPV-infecties kunnen aangetoond worden met de azijnzuurtest. Met HPV geïnfecteerd (cervix-, rectum- of anus)weefsel kleurt grijswit na aanstippen met 5% azijnzuur. Differentiatie tussen vlakke condylomen en laaggradige CIN- en AIN-laesies kan echter lastig zijn.

Histopathologisch onderzoek kan worden overwogen:

- bij lang bestaande, therapieresistente AGW;
- bij twijfel over eventuele (pre-)maligne laesies (wratten zijn gepigmenteerd, geïndureerd, bloeden of zijn ulceratief);
- bij immuno-incompetente patiënten;
- bij verdenking op seksueel misbruik van kinderen (CDC, 2015); voor het aantonen van HPV-DNA is een PCR op een afstrijk van de laesie echter ook voldoende.

Histopathologisch onderzoek moet wel worden verricht bij twijfel aan de diagnose condylomata acuminata en bij verdenking op een carcinoom. Histologisch is de mate van dysplasie van belang en in het stratum corneum kunnen koilocyten (ballonvormig gezwollen cellen) worden aangetroffen. Bij beoordeling wordt gebruik gemaakt van een histologische indeling, uitgedrukt als intra-epithale neoplasie. Daarnaast kan het biopt onderzocht worden op de aanwezigheid van HPV-DNA via moleculairdiagnostische technieken of immunostaining (Pirog, 2010).

Gezien het ontbreken van een causale relatie tussen AGW en cervixcarcinomen is een cervixuitstrijk bij patiënten met AGW buiten het bevolkingsonderzoek niet nodig. Uitzonderingen zijn immuungecompromitteerde vrouwen met AGW bij wie een jaarlijkse cervixuitstrijk aanbevolen wordt (Van Voorst Vader, 2000).

Differentiaaldiagnostisch dient gedacht te worden aan syfilis vanwege het soms moeilijke onderscheid met condylomata lata. Verder dienen andere soa's (hiv, hepatitis B, infectie met *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae)* te worden uitgesloten.

B5.5 Risicogroepen

B5.5.1 Verhoogde kans op infectie

Zoals bij alle soa's is de kans dat iemand wordt besmet afhankelijk van het aantal seksuele partners en de aard van de seksuele activiteiten.

Over het algemeen worden hogere HPV-prevalenties gevonden bij mensen met immuundeficiënties (Egelkrout, 2008).

B5.5.2 Verhoogde kans op ernstig beloop

Een ernstiger beloop van een infectie wordt vooral gezien bij immuno-incompetenten. De meeste studies zijn gedaan bij hivpositieven en onderzoeken gedaan onder transplantatiepatiënten bevestigen dit (Egelkrout, 2008). Bij immuno-incompetenten, maar ook bij sommige zwangeren, kunnen zich zeer veel en zeer grote AGW's ontwikkelen. In zeer zeldzame gevallen kunnen invasieve, destructieve, maar niet-metastaserende tumoren ontstaan, de zogenaamde reuzencondylomen of buschke-löwensteintumoren. Er is geen causale relatie tussen het voorkomen van cervixcarcinomen en AGW (Van Voorst Vader, 2000). Een infectie met een laagrisico-HPV-infectie kan echter wel als een marker dienen voor het hebben van een infectie met een hoogrisico-HPV-type.

Ook vermelden publicaties een verhoogde kans op anuscarcinomen bij immuno-incompetente patiënten met AGW (Byars, 2001; Nielsen, 2011; Sobhani, 2001). Voor de volledigheid wordt hier nog vermeld dat een aantal HPV-typen (onder andere 5, 8, 9, 12 en 20) kan worden gevonden in tumoren bij patiënten met de zeldzame huidaandoening epidermodysplasia verruciformis. Daarnaast zijn persisterende infecties met oncogene HPV-typen sterk geassocieerd met hoofd-halstumoren zoals het larynxcarcinoom en tonsil carcinomen (Syrjanen, 2004).

B5.6 Epidemiologie

B5.6.1 Verspreiding in de wereld

Ongeveer 291 miljoen vrouwen wereldwijd dragen het humaanpapillomavirus bij zich (WHO, 2013). Anogenitale wratten komen overal in de wereld voor; het is de meest voorkomende virale soa. De laatste 20-30 jaar is er wereldwijd een forse stijging geweest in de prevalentie. De meeste AGW worden gezien in de leeftijd 15-29 jaar. Meer dan 50% van alle seksueel actieve personen zijn ooit geïnfecteerd door een of meer HPV-typen; sommige schattingen spreken zelfs over 80%. De meeste infecties zijn asymptomatisch en zonder consequenties. Van de geïnfecteerden ontwikkelt mogelijk slechts 1% AGW (Gilson, 2001; Egelkrout, 2008; Zielinski, 1999).

B5.6.2 Voorkomen in Nederland

Het aantal diagnoses van genitale wratten bij de centra seksuele gezondheid was in 2015 2.000 (2.029 in 2014). Veruit het grootste deel van de genitale wratten werd gesteld bij de huisarts: in 2014

waren er naar schatting 37.800 diagnoses voor genitale wratten. De huisarts rapporteerde vaker genitale wratten bij mannen dan bij vrouwen (55%versus 45%) (Van den Broek, 2016).

De gemiddelde leeftijd van vrouwen en heteroseksuele mannen was 24-27 jaar; bij MSM was dit gemiddeld 38 jaar. De meest voorkomende co-infectie is, in 10% van de gevallen, chlamydia-infectie, wat uiteraard goed te verklaren is door het feit dat beide soa's een hoge prevalentie hebben (Van den Broek, 2016).

B5.7 Preventie

B5.7.1 Immunisatie

Primaire preventie van door HPV-6/-11 veroorzaakte AGW is beschikbaar via vaccinatie met een profylactisch vaccin, het quadrivalente Gardasil® van MSD, gericht tegen de typen HPV 6, 11, 16 en 18. Dit vaccin is gebaseerd op virusachtige deeltjes (VLP). Het bivalent vaccin Cervarix® van GlaxoSmithKline is alleen gericht tegen de HPV-typen 16 en 18, die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. Twee recente studies suggereerden enige kruisbescherming van dit bivalente vaccin tegen typen 6 en 11 (Szarewski, 2013; Howell-Jones, 2013), maar een recente Nederlandse studie kon dit niet bevestigen (Woestenberg, 2017). In het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland wordt (momenteel) gebruik gemaakt van dit bivalente vaccin.

De VLP's uit deze vaccins zijn morfologisch en wat antigeen betreft niet te onderscheiden van HPV-virionen, maar het zijn lege bolletjes: ze bevatten geen viraal DNA-genoom en kunnen daardoor geen infectie veroorzaken. De primaire vaccinatiereeks (met Gardasil®) bestaat uit 2 intramusculaire injecties op tijdstip 0 en 6 maanden (voor kinderen jonger dan 14 jaar) of uit 3 intramusculaire injecties op tijdstip 0, 2 en 6 maanden (voor kinderen vanaf 14 jaar en volwassenen) en induceert neutraliserende IgG-antistoffen tegen de HPV-typen 6 en 11 en immunologisch geheugen, hetgeen waarschijnlijk zorgt voor langetermijnimmuniteit (Roden, 2006; Olsson, 2007). Deze vaccins induceren een antilichaamresponse die een factor 10 tot 100 keer hoger is dan een natuurlijke infectie, waardoor personen langdurig beschermd blijven tegen infecties. Zie verder paragraaf B5.8.4. Een evaluatie over de impact van de eerste 10 jaar van het vaccinatieprogramma in Australië (met het quadrivalent vaccin) op populatieniveau bij vrouwen toonde een significante afname aan in het aantal genitale wratten van 90% bij jonge vrouwen, en later ook bij jonge heteroseksuele mannen (Garland, 2016).

Sinds enkele jaren is een nonavalent vaccin beschikbaar, Gardasil 9®. Dit vaccin beschermt tegen dezelfde 4 typen als het quadrivalente vaccin (6, 11, 16 en 18), en bovendien tegen 5 additionele oncogene typen. Gardasil 9® is veilig en effectief, ook in vrouwen van 26-45 jaar. De effectiviteit is weliswaar lager in deze groep, maar nog steeds substantieel (Wheeler, 2016; Castellsague, 2011; Munoz, 2009). De effectiviteit in mannen >26 jaar is vooralsnog niet aangetoond (Giuliano, 2015). Het vaccin is in de VS geregistreerd (Petrosky, 2015) en ook door de EMA geregistreerd voor gebruik in Europa (2015). In Nederland is dit vaccin nog niet verkrijgbaar.

B5.7.2 Algemene preventieve maatregelen

Voorlichting en persoonlijke hygiëne vormen hier de hoekstenen. Contact met laesies of geïnfecteerd materiaal dient vermeden te worden. Het gebruik van condooms in een vaste relatie lijkt niet zinvol. Bij nieuwe seksuele relaties kan condoomgebruik de transmissiekans van HPV verminderen (Krogh, 2001; Van Voorst Vader, 2000; Boeke, 1999).

B5.7.3 Desinfectie

Niet van toepassing.

B5.8 Maatregelen

B5.8.1 Meldingsplicht

Voor infecties met humaanpapillomavirus geldt sinds december 2008 alleen meldingsplicht voor alle artsen aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van HPV-infecties vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hoofdstuk V paragraaf 2, Artikel 21.3).

B5.8.2 Bronopsporing en contactonderzoek

Gezien de hoge infectieprevalentie in de bevolking en het grote aantal asymptomatische HPV-dragers, heeft contactonderzoek weinig zin. Wel wordt geadviseerd huidige vaste partner(s) te informeren (zie hoofdstuk C4). In een vaste relatie waarbij een van de partners AGW heeft, is in de meerderheid van de gevallen de partner reeds besmet. In verband met de onrust die een soa kan geven in een relatie is goede en duidelijke informatie over het langdurig (asymptomatische) beloop van de infectie belangrijk (CDC, 2015).

B5.8.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De soms zeer lange infectieuze periode wordt door sommige patiënten als een belemmerende factor in het aangaan van seksuele relaties ervaren. Het feit dat HPV overgedragen kan worden door asymptomatische dragers maakt effectieve preventie bijzonder lastig. Bij nieuwe seksuele relaties kan condoomgebruik de transmissiekans van HPV verminderen (CDC, 2015; Von Krogh, 2001a; Van Voorst Vader, 2000).

B5.8.4 Profylaxe

Er zijn 3 HPV-vaccins die bescherming bieden tegen HPV-16 en -18 die verantwoordelijk zijn voor 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker. Twee van deze vaccins biedt ook bescherming tegen HPV-6 en -11 die 90% van de genitale wratten veroorzaken. Het vaccin is geïndiceerd voor meisjes vanaf 9 jaar; ook vrouwen tot en met 26 jaar die nog geen vaccin hebben ontvangen, komen hiervoor in aanmerking. In deze leeftijdsklasse is het effect het grootst indien gevaccineerd wordt vóór het begin van de seksuele activiteit. De vaccins die ook bescherming bieden tegen HPV-6 en -11 (Gardasil® en Gardasil 9®) kunnen ook aan jongens en mannen in de leeftijdscategorie 9-26 jaar toegediend worden om anogenitale wratten, peniele en anale neoplasie te voorkomen en transmissie te verkleinen.

Vrouwen dienen na vaccinatie wel gewoon deel te nemen aan routine screeningsonderzoek op baarmoederhalskanker, omdat 30% van de baarmoederhalskanker veroorzaakt wordt door andere HPV-typen dan 16 en 18 (CDC, 2015).

B5.9 Behandeling

B5.9.1 Primaire behandeling

De belangrijkste reden om AGW te behandelen is cosmetisch. Daarnaast kunnen AGW ook obstructies veroorzaken van bijvoorbeeld de urethra of anus. AGW is in principe een self-limiting disease: tot 90% van de AGW verdwijnt spontaan binnen 2 jaar (CDC, 2015). Er bestaan verschillende vormen van ablatieve (weefselvernietigende) behandeling van condylomata. De hiermee gepaard gaande weefseldestructie brengt vervolgens een lokale immunologische reactie op gang die uiteindelijk het virus opruimt. In aanmerking komen applicatie van podophylline, podofyllotoxine, cryotherapie, elektrocoagulatie, CO_2-, neodynium: YAG- of Thulium/Holmium laser. Tevens is applicatie van 5-fluoro-uracilcrème mogelijk. Aan podophylline kleven zulke belangrijke bezwaren (instabiliteit van de actieve stof en bijwerkingen voor de patiënt) dat behandeling hiermee inmiddels wordt afgeraden. Een nieuwere therapeutische mogelijkheid is de applicatie van imiquimod, een immunomodulator die de productie van interferon-gamma induceert en in de vorm van een crème door de patiënt zelf kan worden aangebracht. Deze behandeling activeert lokaal de cellulaire immuniteit waardoor de klaring van het virus wordt versneld. Kleine en nieuwe wratten reageren beter op behandeling dan oudere en grotere hyperkeratotische wratten. Hoe kleiner het aantal wratten, hoe groter de kans op eradicatie. Een andere nieuwe behandeling is sinecathechins 10% zalf (een groenethee-extract). Deze behandeling wordt in de Verenigde Staten veelvuldig toegepast en is recent ook in Nederland geregistreerd. Ongeacht de behandelmethode varieert het genezingspercentage tussen 32 en 88%. De recidiefkans is groot. Mogelijk heeft dit ook te maken met de reeds genoemde aanwezigheid van HPV in de haarfollikels in de anogenitale regio.

Er worden verschillende lasers gebruikt voor behandeling van AGW. Helaas zijn geen prospectief vergelijkende studies voor handen. In sommige centra is laserbehandeling al langere tijd in gebruik (Kort de, 2001). Voor alle lasertherapieën geldt dat nooit een recidief wordt gezien precies op de behandelde plaats, maar wel in de directe omgeving (Yang, 2008).

Geen enkele therapie is doelmatiger dan een andere therapie en er zijn er geen evidence-based aanwijzingen dat combinatietherapieën effectiever zijn dan monotherapieën. Wel zijn er aanwijzingen dat het nieuwe middel imiquimod een lager recidiefrisico kent. Het topicaal aanbrengen van 5-fluoruracil (5-FU) in niet-immuungecompromitteerde patiënten met AGW lijkt eenzelfde effect te hebben als gebruik van podofyllotoxine (Batista, 2010; Egelkrout, 2008; Wilson, 2001; Zielinski, 1999; Garland, 2001; Von Krog, 2001b).

Keuze van behandeling wordt gemaakt in overleg met de patiënt, waarbij aspecten als therapietrouw, doeltreffendheid en kosteneffectiviteit een rol spelen. Doel van de behandeling is het verwijderen van de wratten. Hierbij zal de virusuitscheiding en dus de besmettelijkheid waarschijnlijk afnemen maar niet verdwijnen. Over behandelmethoden bestaat in de literatuur een grote mate van consensus. De meeste behandelingen kunnen in de 1e lijn plaatsvinden. Vooral in de Engelstalige literatuur, maar ook in de Nederlandse richtlijnen wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen therapieën die de patiënt zelf kan toepassen ('home therapy') en therapieën die de arts moet toepassen ('clinical therapy') (CDC, 2015; WHO, 2001).

Aanbevolen behandeling van AGW (in alfabetische volgorde):

- cidofovircrème 1% lokaal bij therapieresistente AGW bij transplantatiepatiënten: 1 dd appliceren gedurende 2 weken (Coremans, 2009); cidofovir is in Nederland niet in de handel en dient met een artsenverklaring te worden voorgeschreven;
- imiquimodcrème 5%: driemaal per week, om de dag, maximaal 16 opeenvolgende weken;
- podofyllotoxine (crème 0,15%, vloeistof 0,5%): 2 dd gedurende 3 achtereenvolgende dagen per week, maximaal 5 opeenvolgende weken
- sinecathechins 10% zalf: 3 dd, maximaal 16 opeenvolgende weken.

Door een terzake kundig arts, veelal de dermatoloog, kunnen overige therapieën, zoals laser-, cryo- en electrochirurgie, worden uitgevoerd al dan niet in combinatie met lokale therapie door de patiënt.

Alternatieve behandelingen voor AGW:

- coagulatie (CDC, 2015);
- cryotherapie met vloeibaar stikstof of cryoprobe, herhalen elke 1-2 weken;
- fluoro-uracilcrème;
- podofyllotoxine resin 10%-25% in benzoïne;
- trichloorazijnzuur (TCA) of bichloorazijnzuur (BCA) 80-90%.

AGW in de fossa navicularis van de urethra kunnen door middel van een shave biopteur worden verwijderd. Zijn er aanwijzingen voor AGW in het verloop van de urethra en is er sprake van urinewegobstructie, dan is een verwijzing naar een uroloog voor verder beleid geïndiceerd. Podofyllotoxine is, vooral bij recent ontstane AGW, sneller effectief en aanzienlijk goedkoper dan imiquimod. Sommigen vinden daarom imiquimod een tweedelijns middel (LCI, 2008). Bij imiqimod lijken er echter minder recidieven op te treden (expert opinie). Sinecatechins wordt niet aanbevolen voor patiënten met hiv, immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met klinische genitale herpes, omdat de veiligheid en effectiviteit bij deze groepen patiënten onbekend is. De veiligheid van het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap is onbekend (CDC, 2015). Bij langer bestaande AGW wordt, zeker na mislukken van behandeling met lokale therapie, door de patiënt veelal gekozen voor een ablatieve therapie (vooral cryochirugie), waarbij de resultaten mogelijk verbeteren door combinatie met lokaal imiquimod (expert opinie). Essentieel is een duidelijk behandelplan met de patiënt overeen te komen met evaluatiemomenten (LCI, 2008).

Indicaties voor verwijzing naar de 2e lijn zijn (Van Voorst Vader, 2000; Zielinski, 1999):

- kinderen (cave seksueel misbruik), met name bij kinderen ouder dan 4 jaar; tot die leeftijd is perinatale transmissie waarschijnlijk (zie verder hoofdstuk C3);
- zeer grote (aantallen) wratten;

- zwangeren (cave juveniele laryngeale papillomatose en recurrent respiratory papillomatosis): de kans hierop bij een kind van een moeder met AGW is 1:1500; dat is te klein om een sectio caesarea te rechtvaardigen (Burger, 1998);
- immunosuppressie;
- therapieresistentie;
- inwendige locaties (urethraal, intra-anaal, cervicaal etc.);
- diagnostische problemen;
- (verdenking op) neoplasie.

B5.9.2 Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling

Anogenitale wratten kunnen zeer lastig te behandelen zijn, met een recidiefkans na behandeling van rond de 34%. Met name wanneer het gaat om zeer grote condylomata zoals een buschke-löwensteintumor (condyloma acuminatum giganteum), kunnen combinatietherapieën (bijvoorbeeld ablatie + imiquimod) bijdragen aan het verdwijnen van de AGW (expert opinie).

Persisterende AGW kunnen worden behandeld met lokale interferoninjecties (Yang, 2009). In de meta-analyse van Yang et. al wordt een significante verbetering in totale klaring gevonden in vergelijking met placebo. Het gebruik van systemisch interferon toont geen significant verschil met placebogebruik en wordt dus ook niet aangeraden, mede vanwege de kans op systemische bijwerkingen. Daarnaast lijkt de recidiefkans van lokaal interferongebruik significant lager te liggen dan bij placebo (RR 0,57, 95% BI 0,38-0,88).

Een andere mogelijkheid zou fotodynamische therapie (PDT) met 5-aminolevulinezuur (5-ALA) acid zijn. In case reports zijn goede resultaten beschreven bij externe genitale wratten (Nucci, 2010).

Genezing, bijwerking en recidiefrisico na behandeling

Cryotherapie heeft een genezingspercentage van 60-90% met een recidiefkans van 20-40%. Bijwerkingen van cryotherapie bestaan vooral uit pijn en blaarvorming. Behandeling met imiquimod heeft een genezingspercentage van 30-50% en een recidiefkans van ongeveer 15%. Bijwerkingen van Imiquimod bestaan uit erytheem (70%) irritatie, ulceratie en pijn (<10%) en griepachtige symptomen (1-10%). Behandeling met podofyllotoxine heeft een genezingspercentage van 45-80% en een recidiefkans van 5-30%. Bijwerkingen van podofyllotoxinecrème bestaan uit pijn (50%), branderig gevoel na aanbrengen (75%) en ontsteking (70%). Therapie met trichloorazijnzuur heeft een genezingspercentage van 50-80% en een recidiefkans van 35%. Bijwerkingen bestaan vooral uit lokale pijn en irritatie. Bij chirurgische excisie is de genezingspercentage 35-70% en de recidiefkans 20%. Naast bijwerkingen als pijn en bloedingen is littekenvorming ook een bijwerking (Lazaro, 2015; Kodner, 2004).

B5.9.3 Nacontrole

Nadat zichtbare AGW zijn verdwenen, is een nacontrole niet noodzakelijk. Patiënten kunnen zelf controleren of er nieuwe AGW ontstaan, wat vooral gebeurt in de eerste 3 maanden na adequate behandeling. De aanwezigheid van AGW kan soms lastig vast te stellen zijn (vooral bij interne afwijkingen), waardoor een nacontrole na 3 maanden wordt geadviseerd. Voor controle van urethrale afwijkingen verder dan de fossa navicularis wordt altijd een controle-urethroscopie geadviseerd, los van klachten, vooral bij immuungecompromitteerden. Indien er dan geen recidieven aanwezig zijn, kan de patiënt uit de controle worden ontslagen. Eerdere controle kan zinvol zijn voor sommige patiënten om behandelingscomplicaties te monitoren en aanvullende voorlichting te geven aan de patiënt over preventie van AGW. Vrouwen met AGW kunnen deelnemen aan het landelijk onderzoeksprogramma naar baarmoederhalskanker zonder verkorte intervallen. Additionele afname van een cervixuitstrijk is niet zinvol (CDC, 2015).

Literatuur

- Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EMK. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; issue 4.
- Burger MPM. Wat is het beleid bij condylomata acuminata tijdens de zwangerschap? *Vademecum* 1998; 16(5).
- Byars RW, Poole GV, Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminate. *Am Surg* 2001; 67: 469-472.
- Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28-37.
- CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59; 630-632.
- CDC. 2015 Human papillomavirus (HPV) infection. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm.
- Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1343-1352.
- Donne AJ, Clarke R. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. Review. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 381-385.
- Egelkrout EM, Galloway DA. The biology of genital human papillomaviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008: 463-487.
- Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, Maw RD. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001; 11: 722-729.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BR, Kuter BJ, Perez G, Dominiak-Felden G,Saah AJ, Drury R, Das R, Velicer C. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 519-527.
- Gilson RJC, Mindel A. Recent advances: sexually transmitted infection. *BMJ* 2001; 322: 1160-1164.
- Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, Quiterio M, Lazcano-Ponce E. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years): the MAM Study. *Vaccine* 2015; 33: 5640-5646.
- Hogewoning AA, Boxman LA. Ingezonden brief. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143: 2491.
- Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, Mesher D, Williams T, Gill ON, Hughes G. Declining genital warts in young women in England associated With HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Dis* 2013; 208: 1397-1403.
- IARC. *Biological agents, volume 100B: a review of human carcinogens*. IARC Monographs. International Agency for Research on Cancer, 2011.
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2335-2342.
- Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. *2010 European guideline for the management of anogenital warts in adults*. V5 CL 231010. IUSTI, 2010.
- Lazaro N. *UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015*. British Association for Sexual Health and HIV Clinical Effectiveness Group, 2015. https://www.bashh.org/guidelines.
- LCI. *Richtlijn humaanpapillomavirus - anogenitale wratten*. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, 2008. https://lci.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-anogenitale-wratten.

- Munoz N, Manalastas R Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, CLavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MJ, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.
- Niyibizi J, Rodier C, Wassef M,Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 186-197.
- Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminate with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3: e280-e282.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Hoye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-4939.
- Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, Unger ER, Markowitz LE. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-304.
- Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1449-1455.
- Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noessel CJ, Prins JM, de Vries HJ. High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1237-1242.
- Richel O, Quint KD, Lindeman J, van Noesel CJ, de Koning MN, van den Munckhof HA, de Vries HJ, Prins JM, Quint WG. One lesion, one virus: individual components of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men contain a single HPV type. *J Infect Dis* 2014; 210: 111-120.
- Roden R, Monie A, Wu TC. The impact of preventive HPV vaccination. *Discov Med* 2006; 6: 175-181.
- Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120: 857-866.
- Stichting SOA-bestrijding. *Factsheet genitale wratten*. Augustus 1999.
- Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D, Chow SN, Paavonen J, Del Rosario-Raymundo MR,Teixeira JC, De Carvalho NS, Castro-Sanchez M, Castellsagué X, Poppe WA, De Sutter P, Huh W, Chatterjee A, Tjalma WA,Ackerman RT, Martens M, Papp KA, Bajo-Arenas J, Harper DM, Torné A, David MP, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *J Infect Dis* 2013; 208: 1391-1396.
- Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57: 449-455.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- Van Voorst Vader PC. Condylomata acuminata. *SOA bulletin* 2000; 21(3): 6-7.
- Von Krogh G. Managment of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-604.
- Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year

follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154-1168.

- WHO. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. World Health Organization, 2001.
- WHO. Sexually transmitted diseases (STIs): the importance of a renewed commitment to STI prevention and control in achieving global sexual and reproductive health. World Health Organization, 2013. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/rhr13_02/en/.
- Wilson JD, Brown JB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 789-792.
- Winer RL, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al. *Sexually transmitted diseases*. 4th Edition. Mc Graw-Hill, 2008: 489-508.
- Woestenberg PJ, King AJ, van der Sande MAB, Donken R, Leussink S, van der Klis FR, Hoebe CJ, Bogaards JA, van Benthem BH. No evidence for cross-protection of the HPV-16/18 vaccine against HPV-6/11 positivity in female STI clinic visitors. *J Infect* 2017; 74: 393-400.
- Yang CJ, Liu SX, Liu JB, Wang ZY, Luo DF, Zhang GL, Zhang XJ, Yang S. Holmium laser treatment of genital warts: an observation study of 1500 cases. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 136-138.
- Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 156.
- Zielinski GD, Knuistingh Neven A, van der Linden JC, Rozendaal L. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van risikant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143: 1908-1913.

B6. Scabiës

B6.1 Algemeen

Besmetting met scabiës is een risico voor personen met wisselende seksuele contacten (Bouvresse, 2010; Johnston, 2005; Hicks, 2009; Van Vliet, 1998). Daarom is scabiës in de multidisciplinaire richtlijn soa opgenomen. Dit hoofdstuk is een bewerkte versie van de LCI-richtlijn Scabiës (2015). Zie verder ook de WIP-richtlijn Scabiës in ziekenhuizen en de NHG-Behandelrichtlijn Scabiës 2016.

B6.2 Ziekte

Scabiës (schurft) is een infectie van de huid door *Sarcoptes scabiei*. De voornaamste klacht van scabiës is jeuk.

B6.2.1 Verwekker

Scabiës bij mensen wordt veroorzaakt door de *Sarcoptes scabiei var hominis*, die een ovaal lichaam heeft met een platte onder- en bovenkant en 8 poten. De rug heeft borstels en stekels (denticuli) die helpen bij het graven van een gangetje in de opperhuid van de mens. Het gangetje wordt door het volwassen vrouwtje gegraven en bevindt zich tussen het stratum corneum (hoornlaag) en stratum granulosum (korrellaag) van de huid. Ze graaft met behulp van een secreet dat lysis (oplossing van celmateriaal) van de oppervlakkige cellen veroorzaakt. Het product daarvan vormt haar voedsel. Ze graaft 0,5 tot 5 mm per dag en een gangetje wordt maximaal 15 mm lang. In het gangetje vindt copulatie plaats, waarna het mannetje sterft. Gedurende de rest van haar 4-6 weken durende leven legt zij 2-4 eitjes per dag (in totaal 40-60 eitjes). Na 2-7 dagen kruipt er een zespotige larve uit het ei die naar het huidoppervlak gaat en op de huid leeft. De larve maakt kleine gaatjes in haarfollikels of huidplooien om zich te voeden of te vervellen, waarna hij overgaat in de achtpotige nymfefase. Na enkele vervellingen ontwikkelt het mannetje zich in ongeveer 9-10 dagen en het vrouwtje in 12-15 dagen tot een geslachtsrijpe mijt. De mijten lopen in alle ontwikkelstadia over het menselijk lichaam behalve het vrouwtje in het legstadium (Hafner, 2009).

B6.2.2 Pathogenese

Naast het ontstaan van de huidafwijkingen door de gangetjes van de mijt zijn de belangrijkste symptomen jeuk en een ontstekingsreactie in de huid. Deze ontstaan door de immuunreactie van de patiënt met een vertraagd type IV overgevoeligheidsreactie op de mijten (door substanties op het oppervlak van de mijt) en hun excreten (het secreet, de uitwerpselen, de eitjes) meestal 2-6 weken na besmetting.

B6.2.3 Incubatieperiode

De periode tussen het tot stand komen van de besmetting en het uitbreken van de eerste ziekteverschijnselen bedraagt meestal 2 tot 6 weken, maar bij een verminderde overgevoeligheidsreactie en verminderde immuunstatus kan dit tot maanden duren (Bouvresse, 2010). Er kan sprake zijn van atypische klachten en/of huidafwijkingen. Bij een herbesmetting kan de jeuk al na 1 tot 4 dagen ontstaan, nog voordat er gangetjes zichtbaar zijn, omdat de overgevoeligheid dan al bestaat (Bouvresse, 2010; Currie, 2010; Chosidow, 2006; Hengge, 2006).

B6.2.4 Ziekteverschijnselen

Een van de belangrijkste symptomen van scabiës is in de tijd toenemende jeuk. Naast jeuk op de plekken waar de mijten zitten, is er een meer algemene jeukende uitslag die vaak verspreid over het hele lichaam voorkomt en die geen relatie heeft met de plaats of het aantal mijten. (Ex-)huis- of bedgenoten kunnen dezelfde klachten hebben. Een recente infectie, of een vermoeden daarvan, kan inadequaat behandeld zijn en daardoor opnieuw opspelen.

Gewone (klassieke) scabiës

Kenmerkend zijn de gangetjes die de mijt graaft op voorkeursplaatsen: tussen de vingers, zijkanten en plooien van de handpalm, buigzijde van de pols, strekzijde van de ellebogen, de mediale voetrand, enkel en wreef. Ze zien er uit als zeer smalle, meestal witte tot lichtbruine iets gebogen lijntjes die maximaal 1,5 cm lang zijn. Aan het begin ervan kan de huid wat schilferen (“wake sign”), aan de

andere kant waar de mijt zich bevindt, kan een papeltje of blaasje zichtbaar zijn. Door een dermatoscoop kan de kop van de mijt als een zwart driehoekje herkend worden (“delta wing sign”) (Bousema, 2013). Bij gezonde personen zijn gangetjes soms moeilijk te vinden, omdat ze kapot gekrabd zijn. Ook op andere plekken kan scabiës voorkomen, maar dan meer als huidafwijking met roodheid en papels (Dupuy, 2007), zoals in de voorste okselplooi, rond de tepels (van de vrouw), billen, dijen en de (mannelijke) genitalia. Los van de gangetjes kan over het gehele lichaam eczeem gezien worden, als uiting van de overgevoeligheidsreactie. Bij kleine kinderen kunnen bij gewone scabiës huidafwijkingen op het hoofd en op de voetzolen aanwezig zijn.

Scabies crustosa

Deze vorm van scabiës, die voor het eerst beschreven werd door Danielson en Böck in 1848 (Hengge, 2006; Sweitzer, 1941), wordt gekenmerkt door huidbeschadigingen met een sterk verdikte hoornlaag (hyperkeratose), papels en noduli (knobbeltjes) op met name de extremiteiten. In dit geval is er een enorme infestatie en daarmee sprake van een hoge graad van besmettelijkheid. Deze vorm van scabiës komt alleen voor bij immuungecompromitteerden, alsmede personen die om welke reden dan ook niet krabben. Tussen gewone scabiës en *scabies crustosa* zijn tussenvormen mogelijk met honderden tot duizenden mijten, waarbij de hoeveelheid mijten en dus de mate van besmettelijkheid richtinggevend is voor de noodzakelijke behandeling. De dermatoloog dient de ernst van de besmetting en de behandeling te bepalen. Zie verder ook de LCI-richtlijn Scabiës.

B6.3 Besmetting

Iemand is besmettelijk vanaf 2 weken na het oplopen van de infectie. Bij gewone scabiës lopen de mijten over bij langdurig (naar wordt aangenomen circa 15 minuten) direct huid-huidcontact. De besmetting verloopt aerogeen bij *scabies crustosa* (zelfs na een korte ontmoeting zonder huid-huidcontact). De mijten zoeken hun weg via geur en temperatuur (Walton, 2007). Bij intensief gebruik van elkaars kleding, handdoeken en beddengoed kan de scabiësmijt ook via deze weg worden overgedragen.

B6.4 Diagnostiek

In het algemeen is een ervaren dermatoloog nodig om een mijt te vinden. Soms kan een mijt met behulp van een naald uit het eind van een gangetje worden gehaald. Men kan ook een direct preparaat maken door met een lancetmesje (no. 15) ter plaatse van een gangetje een oppervlakkig stukje opperhuid weg te schrapen en dat op een objectglaasje, verweekt in een KOH-oplossing onder een dekglaasje te leggen. Onder de microscoop zijn door een ervaren persoon mijten, eieren of fecespartikels te vinden. Als er geen mijten aantoonbaar zijn en er bij patiënt geen gangetjes zichtbaar zijn, kan de diagnose scabiës niet met zekerheid gesteld worden. Uitsluiten van een scabiësinfectie is echter niet mogelijk. Eventueel kan de diagnose ook door middel van dermatoscopie worden gesteld (Bousema, 2013). *Scabies crustosa* is daarentegen microscopisch gemakkelijk aan te tonen; in vrijwel elke huidschilfer zijn de mijten aantoonbaar.

Vraag altijd na of een patiënt woonachtig of werkzaam is in een zorginstelling, omdat een diagnose in een dergelijk geval aanzienlijke epidemiologische consequenties kan hebben. In dit geval dient microscopisch onderzoek (met positief resultaat) bij minimaal 1 patiënt met klachten verricht te worden voor de groepsbehandeling uit en is in alle gevallen overleg met de GGD of de afdeling infectiepreventie van het ziekenhuis of arbodienst raadzaam. Er bestaat sinds 2015 ook een PCR (huidschilfers) voor scabiës. Hier bestaat echter geen evidence voor; PCR wordt vooralsnog dus niet aanbevolen.

B6.5 Epidemiologie

In 2014 was de incidentie van ‘scabies en aandoeningen door andere mijten’ in de Nederlandse huisartsenpraktijk ongeveer 1 per 1000 persoonsjaren (NIVEL, 2014). Er worden regelmatig scabiësuitbraken in instellingen gezien en in situaties waar meerdere personen dicht bij elkaar verblijven. In 2008 en 2009 is jaarlijks 2 keer scabiës bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) gemeld; in 2010 zijn geen meldingen ontvangen. Dit aantal meldingen zegt weinig over het

daadwerkelijk aantal voorkomende gevallen. Het NCvB heeft waarschijnlijk te maken met onderrapportage (RIVM, 2015).

B6.6 Desinfectie

Textiel (wasgoed, kleding) dient thermisch te worden gedesinfecteerd:

- Verzamel het textiel van de afgelopen 72 uur in een wasmand.
- Was met gebruik van een totaalwasmiddel (dus geen fijnwasmiddel of wasmiddelen die bestemd zijn voor speciale kleuren etc.) bij een temperatuur van 60 °C.
- Was op een standaardwasprogramma met centrifugeren.
- Gebruik geen verkorte wasprogramma's.
- Het gebruik van een wasdroger wordt aangeraden.
- Bewaar schoon en vuil textiel niet in dezelfde ruimte. Bewaar het schoon textiel in een schone en stofvrije ruimte tot gebruik.

Zie ook de LCI-richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg.

B6.7 Maatregelen

B6.7.1 Meldingsplicht

Tot 1999 was er een aangifteplicht voor iedere patiënt met scabiës. Er werden jaarlijks 1000 tot 1300 patiënten gemeld. Sinds december 2008 geldt er impliciet een hernieuwde meldingsplicht voor *scabies crustosa* en scabiës in instellingen op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid. Dit artikel beschrijft de plicht tot melden van een ongewoon aantal gevallen van een infectieziekte die een gevaar voor de volksgezondheid kan vormen, maar die niet meldingsplichtig is. Deze meldingsplicht geldt voor artsen en directeuren van instellingen waar kwetsbare personen verblijven. In de context van artikel 26 zijn meldingsplichtig: 2 of meer gevallen met de diagnose of de verdenking op 'schurft' in instellingen waar kwetsbare personen verblijven zoals zieken, jonge kinderen, hoogbejaarden en verstandelijk beperkten. (denk aan: verpleeghuizen, ziekenhuizen, verzorgingshuizen, instellingen voor verstandelijk beperkten, thuiszorginstellingen, residentiële jeugdinstellingen, semi-residentiële jeugdvoorzieningen, kinderdagverblijven, scholen voor basisonderwijs en aanmeld- en opvangcentra voor asielzoekers, opvang voor dak- en thuislozen.) De praktijk leert dat ook 1 geval in een dergelijke instelling meestal minimaal een tweede geval oplevert. (onder de patiënten/cliënten/bewoners/scholieren).

Indien de infectie (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet dit door de bedrijfsarts van betrokkene worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (het NCvB).

B6.7.2 Partnerwaarschuwing

Zie voor dit onderdeel ook hoofdstuk C4. De uitgebreidheid van bronopsporing is afhankelijk van de context. Wie is >15 minuten in aanraking geweest met de patiënt bij gewone scabiës? Dit komt vaak neer op gezinscontacten, logés en eventueel verplegend personeel. Als de patiënt of een eventuele bron van de patiënt niet wordt behandeld, bestaat de kans dat scabiës terugkomt en dat blootgestelden worden (her)besmet.

B6.7.3 Maatregelen naar aanleiding van een geval

Lichamelijk contact >15 minuten met een patiënt met gewone scabiës en huidcontact met diens kleding en beddengoed (schorten met lange mouwen, handschoenen, handen wassen) dient tot 12 uur na de behandeling gemeden te worden.

B6.8 Behandeling

De behandeling van gewone scabiës berust op de volgende pijlers:

- gelijktijdige behandeling van patiënt en contacten met een scabicide middel (Bouvresse, 2010); én:

- wassen/luchten van kleding en beddengoed van patiënt met gewone scabiës en behandelgroep.

Gelijktijdige behandeling van patiënt en contacten met een scabicide middel

De contacten (zie paragraaf B6.7.2) dienen op hetzelfde moment meebehandeld te worden. Geadviseerd wordt het gehele huishouden (familieleden) mee te behandelen. Dit is om te voorkomen dat iemand direct na de behandeling opnieuw besmet raakt (het zogenaamde 'pingpongeffect'). Behandeling kan via de huisarts.

De behandeling bestaat, in volgorde van voorkeur, uit:

- permetrinecrème 5% eenmalig overnacht gehele lichaam tot de kaakrand, bij oudere patiënten en kinderen ook het gezicht, de hoofdhuid en oren behandelen, niet te dicht rond ogen en mond smeren; bij het aanbrengen speciale aandacht besteden aan plaatsen tussen de vingers en tenen, polsen, oksels, uitwendige mannelijke genitaliën, billen en onder de nagels van vingers en tenen; crème 8-12 uur laten inwerken en daarna het gehele lichaam grondig wassen;
- recept ivermectine 200 µg/kg lichaamsgewicht eenmalig; eventueel na 2 weken herhalen; ivermectine wordt vooralsnog niet vergoed (oktober 2016).
- recept 250 ml benzylbenzoaatsmeersel 25% FNA; lichaam goed wassen met zeep, daarna het gehele lichaam tot aan de kaakrand zorgvuldig inwrijven, totdat dit geheel door de huid is opgenomen; bij kinderen <2 jaar, fragiele ouderen, psychogeriatrische patiënten, bedlegerige patiënten en patiënten met een verminderde afweer ook de nek, gezicht (vooral ook de wenkbrauwen), oren en hoofdhuid insmeren; zorg dat de vloeistof ook onder de nagels en in alle huidplooien doordringt; behandeling na 24 uur herhalen, 24 uur daarna het gehele lichaam met warm water en zeep wassen; behandeling na 1 week herhalen.

Wassen/luchten van kleding en beddengoed van patiënt en behandelgroep

Kleding en beddengoed worden heet (op minimaal 60 graden) gewassen of 72 uur in een afgesloten plastic zak bewaard.

Zwangeren, lacterenden en baby's <2 maanden

Benzylbenzoaat is minder effectief dan permetrine. Bij lokale toepassing van permetrine ontstaat nauwelijks systemische resorptie. Voor beide middelen zijn er echter onvoldoende gegevens over veiligheid bij zwangeren en lacterenden. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen <2 maanden is niet onderzocht (FTK). Hoewel er nauwelijks sprake is van percutane absorptie dient bij het gebruik van permetrine tijdens de zwangerschap de veiligheid afgewogen te worden (FTK). Tijdens lactatie lijkt het veilig de melk af te kolven en weg te gooien tot 24 uur na start van de behandeling. Eerste keus bij kinderen <2 maanden: benzylbenzoaatsmeersel 25% FNA.

Scabies crustosa

De behandeling van een patiënt met *scabies crustosa* dient door de dermatoloog gedaan te worden. De identificatie van de behandelgroep en de hygiënemaatregelen bij een geval van *scabies crustosa* dient door de GGD-afdeling infectieziekten, eventueel in samenwerking met de ziekenhuishygiënist te gebeuren.

Literatuur

- Andrews RMM, McCarthy J, Carapetis JR, Currie BJ. Skin disorders, including pyoderma, scabies, and tinea Infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1421-1440.
- Argenziano G, Ferrara G, Francione S, Di Nola K, Martino A, Zalaudek I. Dermoscopy: the ultimate tool for melanoma diagnosis. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 142-148.
- Bellissimo-Rodrigues F, Silva MF, de Souza RP, de Tarso de Oliveira e Castro P. Alcohol-based hand rub and nosocomial scabies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 782-783.
- Betti S, Bassi A, Prignano F, Lotti T. Scabies: should we always perform dermatoscopy? *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144: 313-315.

- Bousema MT, Van Oosten EJ, Jonkman MF. Het Delta-teken. Scabiës door de dermatoscoop! *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013; 23: 412-413.
- Bouvresse S, Chosidow O. Scabies in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 111-118.
- Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000; 355: 819-826.
- Chosidow O. Clinical practice: scabies. *N Engl J Med* 2006; 354: 1718-1727.
- Currie BJ, Harumal P, McKinnon M, Walton SF. First documentation of in vivo and in vitro ivermectin resistance in Sarcoptes scabiei. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e8-e12.
- Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med* 2010; 362: 717-725.
- De Schrijver K, Tilborghs G. Scabies terug van weggeweest. *Vlaams Infectieziektebulletin* 1999; 3.
- Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, Benderdouche M, Dubertret L, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 53-62.
- *Farmacotherapeutisch Kompas*. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- Goyal NN, Wong GA. Psoriasis or crusted scabies. *Clinical & Experimental Dermatology* 2008; 33: 211-212.
- Hafner C. Skabies. *Der Hautartzt* 2009; 60: 145-161.
- Hengge UR, Currie BJ, Jäger G, Lupi O, Schwartz RA. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet* 2006; 6: 769-779.
- Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. *Lancet* 2006; 367: 1767-1774.
- Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatologic Therapy* 2009; 22: 279-292.
- Jackson R. Scabies by Kenneth Mellanby. *J Cutan Med Surg* 2004: 73-76.
- Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; 331: 619-622.
- Monsel G, Chosidow O. Management of scabies. *Skin Therapy Lett* 2012; 17(3): 1-4.
- Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, Currie BJ, Walton SF. Longitudinal evidence of increasing in vitro tolerance of scabies mites to ivermectin in scabies-endemic communities. *Arch Dermatol* 2009; 145: 840-841.
- Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, Currie BJ, Walton SF. Scabies: molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiol* 2008; 3: 57-66.
- Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, Walton SF. Identification of ABC transporters in Sarcoptes scabiei. *Parasitology* 2006; 132: 883-892.
- NHG. *NHG-Behandelrichtlijn scabiës*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2016. https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-scabies.
- NIVEL. Incidenties en prevalenties. Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, geraadpleegd 2014. https://www.nivel.nl/nl/nzr/incidenties-en-prevalenties.
- Oh S, Van der Griff T. Scabies of the nail unit. *Dermatol Online J* 2014; 20(10).
- Scheinfeld N. Controlling scabies in institutional settings: a review of medications, treatment models, and implementation. *Am J Dermatol* 2004; 5: 31-37.
- Scott GR, Chosidow O. European guideline for the management of scabies. 2010
- Selwyn S. Dr Thomas Moffett and the sixteenth century origins of medical microbiology. *Proc Roy Soc Med* 1976; 69: 32.
- Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; issue 3.
- Sweitzer SE, Winer LH. Norwegian scabies. *Arch Derm Syphilol* 1941; 43: 678-681.
- Thyresson N. The remarkable debate during the beginning of the nineteenth century concerning the aetiology of scabies. *Sydsven Medicinhist Sallsk Arsskr* 1994; 31: 79-90.
- Tjioe M, Vissers WHPM. Scabies outbreaks in nursing homes for the elderly: recognition, treatment options and control of reinfestation. *Drugs Aging* 2008; 25: 299-306.

- Van den Hoek JA, van de Weerd JA, Baayen TD, Molenaar PM, Sonder GJ, van Ouwerkerk IM Hardnekkig probleem met scabies in Amsterdam: resistentie tegen lindaan en ivermectine? *Infectieziektebulletin* 2008; 6: 204-206.
- Van den Hoek JA, van de Weerd JA, Baayen TD, Molenaar PM, Sonder GJ, van Ouwerkerk IM. A persistent problem with scabies in and outside a nursing home in Amsterdam: indications for resistance to lindane and ivermectin. *Euro Surveillance* 2008;13:1-2.
- Van Vliet JA, Samsom M, van Steenbergen JE. Oorzaken van verspreiding en terugkeer van scabiës in gezondheidszorginstellingen; literatuuranalyse van 44 epidemieën. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998; 142: 354-357.
- Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 268-279.
- Waugh M. The Viennese contribution to venereology. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 247-251.

B - Addendum: *Mycoplasma genitalium*-infectie

Mycoplasma genitalium (MG)-urogenitale infectie is toegevoegd aan de richtlijn als addendum. De commissie is van mening dat bewijsvoering over de relevantie op dit moment te kort schiet om een volwaardig hoofdstuk te rechtvaardigen.

Mycoplasma genitalium (Mg) is een bacterie die geassocieerd is met urethritis bij mannen en mogelijk ook met andere klachten. Deze bacterie is begin jaren tachtig voor het eerst gevonden. In recente jaren is de hoeveelheid literatuur over Mg toegenomen. Dit komt doordat Mg moeilijk te kweken is en er pas sinds kort een betrouwbare (NAAT-)test beschikbaar is gekomen.

Is het een soa?

Of een Mg-infectie ook een soa is, hangt af van de mate waarin de bacterie ziekte veroorzaakt. De sterkste aanwijzingen komen uit de urethritisstudies bij mannen (zie hieronder).

Pathogeniciteit

Urethritis bij mannen

Er is een duidelijke associatie tussen Mg en niet-gonorroïsche urethritis (NGU) bij mannen. De prevalentie van Mg is per land en mogelijk per regio echter verschillend. In een meta-analyse van internationale (niet-Nederlandse) literatuur werd bij mannen met NGU in 12,3% Mg gevonden (Manhart, 2011). Een recente studie bij mannen die de soapolikliniek van GGD Amsterdam bezochten, vond een prevalentie van 3,1% Mg in alle mannen en van 5,9% in alle mannen met urethritisklachten (Van der Veer, 2016). Hierbij werd geen associatie gezien met leeftijd of seksuele voorkeur. Deze prevalentie lijkt gelijk te zijn aan die bij de huisarts waar een prevalentie van 3% en 4% werd gevonden bij respectievelijk mannen en vrouwen, waarbij de relatie met klachten verder onbekend is (data regionaal laboratorium PAMM Brabant zuidoost).

Fluorklachten, PID, epididymitis, infertiliteit (m/v), overige (obstetrische) complicaties

Alleen de associatie met NGU bij mannen wordt in alle studies bevestigd. Voor alle andere onderzochte klachten en (langetermijn)complicaties is onvoldoende bewijs voor een associatie, omdat de beschikbare literatuur hierover met elkaar in tegenspraak is (Daley, 2014).

Resistentievorming

In vitro is Mg gevoelig voor tetracyclinen, macroliden en fluoroquinolonen. In de praktijk werd vóór de ontdekking van Mg vaak tetracycline als behandeling voor NGU voorgeschreven. Omdat verschillende studies aangetoond hebben dat (macrolide) azitromycine 1 g eenmalig effectiever is dan een kuur doxycycline is dat vervolgens de standaardbehandeling geworden. Inmiddels is bekend dat er bij mannen met NGU met een bewezen Mg-infectie resistentie voor 1 g azitromycine is, variërend van 20 tot 58% (Braam, 2017; Gesink, 2016). Effectiviteit van azitromycine bij macrolidegevoelige Mg ligt rond de 85%. Een langere kuur azitromycine (zie Behandeladvies) zou mogelijk effectiever zijn. In een recente studie van Fairley et al. echter is de effectiviteit gelijk aan eenmalig azitromycine. In het geval van resistentie tegen macroliden kan (fluoroquinolone) moxifloxacine in 95% van de gevallen effectief zijn. Ook tegen moxifloxacine is resistentie beschreven. Levofloxacin is ook actief tegen Mg: de ‘minimum inhibitory concentration’ (MIC) ligt iets hoger dan die van moxifloxacine. Klinische studies waarin beide fluoroquinolonen vergeleken zijn, zijn niet verricht.

Internationale richtlijnen

Zowel CDC als IUSTI hebben richtlijnen gepubliceerd over diagnostiek en behandeling van Mg (CDC, 2015; Jensen, 2016). Deze richtlijnen zijn niet eensluidend op het gebied van diagnostiek. De CDC-richtlijn is terughoudend, terwijl de IUSTI-richtlijn in veel gevallen juist wel diagnostiek adviseert. Voor de Nederlandse soarichtlijn zijn onderstaande aanbevelingen geformuleerd door de werkgroep naar aanleiding van eerdergenoemde en hierna nog te noemen argumenten.

Wanneer testen?

Omdat er, behoudens de relatie met NGU, geen associatie is met complicaties door een Mg-besmetting is er geen winst voor de volksgezondheid te verwachten door middel van screeningsprogramma’s in het kader van publieke gezondheidszorg. Het opsporen en behandelen van

asymptomatische infecties is bovendien gecompliceerd door de bekende resistentievorming. Binnen de Nederlandse gezondheidszorg is terughoudendheid met het medisch onvoldoende onderbouwde voorschrijven van antibiotica de norm. Daarom beperken wij voorlopig het advies tot: 'bij mannen met (persisterende) NGU kan testen op Mg overwogen worden.'

Er is geen reden om asymptomatische patiënten te screenen op Mg. Testen op Mg is in deze groep ongewenst, evenals het communiceren van (ongevraagde) Mg-uitslagen met de aanvrager. Een combinatie van een Mg-test met een test waarbij de gevoeligheid van Mg voor azitromycine bepaald kan worden, heeft de voorkeur, gezien enerzijds het frequent voorkomen van azitromycineresistentie en anderzijds de wens tot terughoudend gebruik van moxifloxacine in de populatie om resistentievorming van *M. genitalium*, maar vooral ook van andere bacteriële species, te voorkomen.

Behandeladvies

Alleen bij mannen met urethritis bij wie Mg aangetoond is en hun vaste partners:

- 1e keus: azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg 1 dd op dag 2-5;
- 2e keus: moxifloxacine 400 mg 1 dd 7-10 dagen.

Partnerwaarschuwing

Vaste partners van mannen met (persisterende) NGU waarbij Mg gevonden is, kunnen tegelijk meebehandeld worden, zonder testen. De behandeling geschiedt met dezelfde behandeling als die van de indexpatiënt. Er is geen reden om andere (losse) partners mee te behandelen en geen indicatie voor contactopsporing.

Literatuur

- Braam JF, Slotboom B, Van Marm S, Severs T, Van Maarseveen NM. High prevalence of the A2058T macrolide resistance-associated mutation in Mycoplasma genitalium strains from the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1529-1530.
- CDC. Emerging issues: Mycoplasma genitalium. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/emerging.htm.
- Daley GM, Russell DB, Tabrizi SN, McBride J. Mycoplasma genitalium: a review. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 475-487.
- Gesink D, Racey CS, Seah C, Zittermann S, Mitterni L, Juzkiw J, Jamieson H, Greer J, Singh S, Jensen JS, Allen V. Mycoplasma genitalium in Toronto, Ont: estimates of prevalence and macrolide resistance. *Can Fam Physician* 2016; 62: e96-e101.
- Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1650-1656.
- Keane FEA, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 435-439.
- Manhart LE, Broad JM, Golden MR. Mycoplasma genitalium: should we treat and how? *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 3: S129-S142.
- Read TRH, Fairley CK, Tabrizi SN, Bissessor M, Vodstrcil L, Chow EPF, Bradshaw CS. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral mycoplasma genitalium: impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 250-256.
- Van der Veer C, van Rooijen MS, Himschoot M, de Vries HJ, Bruisten SM. Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium: age-specific prevalence and disease burden in men attending a sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 83-85.

DEEL C: Procedures

C1. Het soaconsult: handvatten voor gespreksvoering

C1.1 Informatie vooraf aan het gesprek

Wat doet u als u op grond van een klacht van een patiënt vermoedt dat er sprake kan zijn van een soa? Wanneer dit niet uw dagelijkse gespreksonderwerp is, kan het lastig zijn om dit bespreekbaar te maken.

Tips om het gesprek aan te gaan:

1. Benoem eventueel eigen ongemak met het onderwerp.
2. Benoem de symptomen en maak vandaar uit de link naar de mogelijkheid dat de patiënt een soa bij zich draagt.
   - Quote: *"Uw klacht(en) zouden kunnen passen bij een seksueel overdraagbare infectie. Vindt u het goed dat ik u op soa nakijk?"* Hierbij specifiek de infectie vermelden die relevant is.
3. Benoem de reden waarom u vraagt naar de gebruikte sekstechnieken. Hierbij is van belang zoveel mogelijk aan te sluiten bij de beleefwereld en woordkeuze van de patiënt. Door concreet sekstechnieken te benoemen, dus 'pijpen' en 'beffen' in plaats van 'orale seks', kunt u als professional beter inschatten welke risico's er zijn gelopen.
   - *"Om een soa bij u uit te sluiten is het van belang dat er verschillende test monsters worden afgenomen. Dit wordt medebepaald door met wie u seks heeft en welke sekstechnieken u gebruikt. Daarom wil ik u vragen op welke manieren u seks heeft. Bent u de insertieve (gevende) of juist receptieve (ontvangende) partij, of misschien allebei.''*

C1.2. Het gesprek

Seksueel risico uitvragen

Probeer op een neutrale wijze het seksuele gedrag te bespreken.

1. Om op een neutrale manier seksueel gedrag bespreekbaar te maken kan het handig zijn om onderstaande zin te gebruiken als openingszin:
   - *"Heeft u seksueel contact met mannen of vrouwen of allebei?"*
     Ter achtergrondinformatie: Biseksuele mannen met een vaste vrouwelijke partner en een verborgen seksleven zullen niet uit zichzelf open hierover zijn. Probeer de seksuele technieken uit te vragen zonder de vaste partner erbij.
2. Vraag daarna de seksuele technieken uit. Zie hierboven paragraaf C1.1, punt 3.
3. Het is noodzakelijk om als professional goed om op de hoogte te zijn van het vakjargon. Hieronder staan de meest gebruikte termen uitgelegd:
   - Vaginaal:
     - vrouw: geneukt worden, receptief, ontvangend;
     - man: neuken, insertief, gevend.
   - Oraal:
     - pijpen, receptief, ontvangend;
     - cunnilingus (beffen);
     - gepijpt worden, insertief, gevend.
   - Anaal:
     - vingeren/rimmen/fisten;
     - neuken, insertief, gevend, Top;
     - geneukt worden, receptief, ontvangend, Bottom.

Het soarisico wordt bepaald door de lichaamslocatie waar penetratie is geweest. Ook wordt het soarisico bepaald door middelengebruik voor/tijdens de seks.

Middelengebruik

Middelengebruik speelt een belangrijke rol bij seksuele keuzes. Bijna twee derde van de geïnterviewden in een kwalitatief opgezet onderzoek onder Amsterdamse mannen, die regelmatig middelen gebruiken, had in 2008-2009 onbeschermde seks onder invloed van middelen (Baas, 2010).

1. Bij het uitvragen van middelengebruik is het handig om het jargon te gebruiken dat de patiënt kent. U kunt bijvoorbeeld vragen of iemand “chems” gebruikt. En hoe hij/zij de middelen gebruikt. Of u vraagt of de patiënt “slamt” (chemseksgebruikers die i.v. spuiten noemen dit geen i.v. drugsgebruik maar ‘slammen’; vragen naar intraveneus drugsgebruik zal ontkend worden). Het is van belang te weten welke middelen worden gebruikt en de frequentie van gebruik. Wat zijn de motieven en omstandigheden van het middelengebruik?
2. Voor een overzicht van middelen, zie tabel C1-1.
3. U kunt uw patiënt verwijzen naar bijeenkomsten over middelengebruik (zie http://mainline.nl/page/training-expertise).

Tabel C1-1. Overzicht chemseksmiddelen. NB Alcohol en blowen worden hier niet genoemd omdat gebruikers dat niet als drugs zien. Uppers en downers worden gecombineerd met elkaar en met erectiestimulerende middelen.

Upper	Downer	Erectiestimulerend
Xtc	GHB	Kamagra
Mdma	GBL	Viagra
Cocaïne	Ketamine	Cialis
Speed		
2 CB		
Mefedron	MXE	Adroskat
4 FA		
4 FMP		
4 MEC		
3 MMC		
MDVP		
Crystal meth (Tina T glass ice meth)		

Motivational interviewing

Motivational interviewing is een counselingstijl die patiënten helpt hun ambivalente gevoelens over hun bereidheid tot gedragsverandering te onderzoeken en op te lossen. Deze gesprekstechniek wordt gebruikt in de verslavingszorg en bij het stoppen met roken in de huisartsenpraktijk. Ook bij GGD-soacentra wordt motivational interviewing toegepast om cliënten te ondersteunen bij het nemen van weloverwogen beslissingen voor gedragsverandering ten aanzien van bijvoorbeeld beschermd seksueel contact of partnerwaarschuwing. Kenmerkend van motivational interviewing is dat de motivatie tot verandering en gedragsverandering vanuit de patiënt zelf komt en niet van buitenaf wordt opgelegd.

Voor meer informatie over deze gesprekstechniek en hoe deze interventie in de soabestrijding kan worden gebruikt, zie:

- https://www.soaaids.nl/nl/professionals/interventies/onze-interventies/nationaal/motiverende-gespreksvoering; en/of:
- de digitale leeromgeving van Soa Aids (https://moodle-sanl.nl/) voor een (gratis) online workshop motivational interviewing.

Seksuele gezondheid

Deze richtlijn is een soarichtlijn. Naast het uitvragen van seksuele risico's kan een vraag over het beleven van de seks een opening zijn om mogelijke problemen in de seksuele gezondheid boven tafel te krijgen.

C1.3 Onderzoek en diagnostiek

Hoe test je als je een soa uit wilt sluiten?

MSM

Noodzakelijk om op alle drie de lichaamslocaties te testen: afname urine, swab anaal en oraal, NAAT gonorroe, chlamydia, ook syfilis en hivtest. Uit de soa-epidemiologie weten we dat MSM vaker een soa oraal en anaal hebben dan urethraal (Van den Broek, 2016).

Heteromannen

Afname urine: NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*.

Vrouwen

Vaginale swab (zelfafname), swab anaal en oraal bij anale/orale receptieve seks (anaal gonorroe en chlamydia; oraal gonorroe).

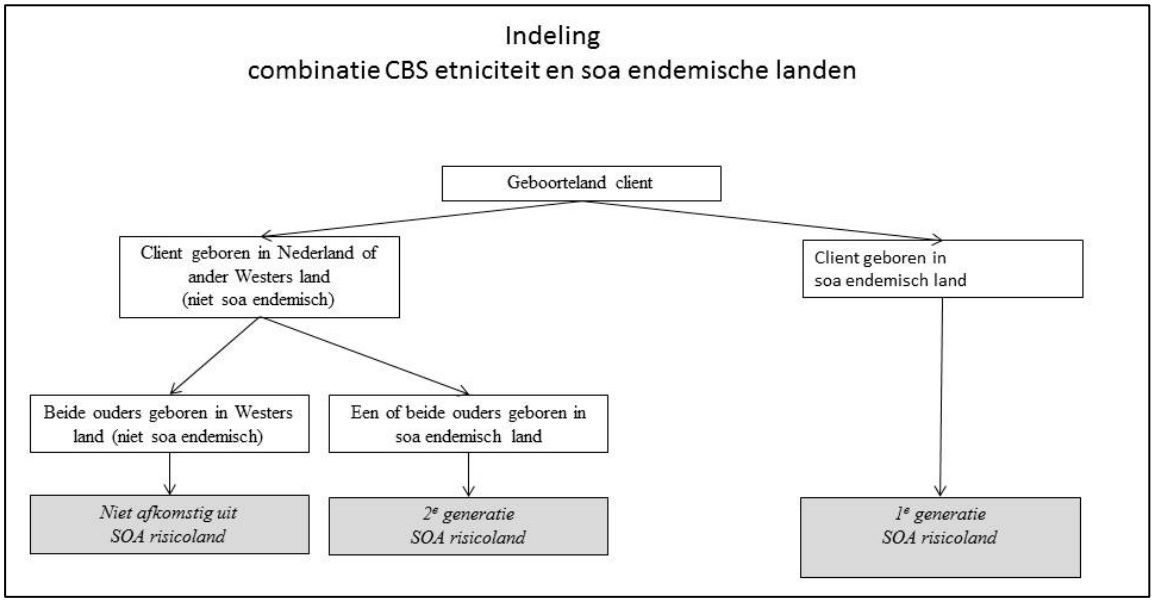
Testen n.a.v. soa-specifieke klachten

Mocht u in de 2e lijn een soa gevonden hebben naar aanleiding van soa-specifieke klachten (zie de syndroomhoofdstukken in deel A) adviseer de patiënt dan altijd een volledige soatest (chlamydia/gonorroe op geïndiceerde lichaamslocaties) inclusief syfilis, hepatitis B en hiv.

Testen van patiënten afkomstig uit gebieden met een verhoogd voorkomen van soa/hiv

Soa-endemische landen zijn op de centra seksuele gezondheid van de GGD'en gedefinieerd als Turkije, Afrika, Latijns-Amerika inclusief Suriname en de voormalige Nederlandse Antillen, Azië en Oost-Europa.

Bij patiënten (minimaal eerste generatie) uit een soarisicoland of iemand met een partner uit een soarisicoland wordt geadviseerd ten minste eenmaal te testen op hiv, syfilis en hepatitis B. Voor een definitie van eerste generatie soarisicoland, zie figuur C1-1.



Figuur C1-1. Indeling combinatie CBS etniciteit en soa-endemische landen.

Aspecifieke klachten waarbij wel aan soa gedacht moet worden

Denk aan extragenitale chlamydia of gonorroe bij:

- conjunctivitis;
- pharyngitis;
- proctitis;
- arthritis;
- balanitis circinata.

Denk aan syfilis bij:

- ulceraties in mondholte, keel, anale regio;
- gegeneraliseerde huidaandoeningen;
- onbegrepen neurologische verschijnselen.

hivindicatorziekten

De aandoeningen waarbij aan hiv gedacht moet worden zijn de zogenoemde hivindicatorziekten. In de Europese richtlijnen voor het testen bij deze aandoeningen wordt onderscheid gemaakt in aandoeningen waarbij een hivprevalentie van >1% gevonden wordt en aandoeningen waarbij dat mogelijk het geval is (HIV in Europe Secretariat, 2010).

Denk aan hiv bij:

- onbegrepen koorts;
- pfeifferachtig beeld;
- aanhoudende moeheid;
- gewichtsverlies;
- chronische huidklachten (persisterende furunculosis, hardnekkig seborroïsch eczeem, gordelroos, recidiverende herpesinfecties, mollusca contagiosa, progressieve condylomata acuminata, uitgebreide scabiës);
- orale candida-infecties;
- progressieve dyspnoe (interstitiële longafwijkingen);
- persisterende diarree;
- lymfadenopathie;
- trombocytopenie/leucopenie;
- nefrotisch syndroom;
- gegeneraliseerde huidaandoeningen;
- onbegrepen neurologische verschijnselen.

Literatuur

- Baas I, Bakker B, Knoops L. *Onderzoeksrapport MSM: middelengebruik en risicogedrag*. Mainline/Schorer, 2010. http://mainline.blogbird.nl/uploads/mainline/MSMrapport1.pdf.
- HIV in Europe Secretariat. *HIV indicator conditions: guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings*. HIV in Europe, 2012. http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf.
- NHG. *NHG-Standaard M82: het SOA-consult*. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2013. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-soa-consult.
- NHG-expertgroep soa hiv en seksualiteit. *Beslisboom voor het soa-consult*. Nederlands Huisartsen Genootschap/Soa Aids Nederland, 2015. https://www.SOAaids.nl//sites/default/files/media/Professionals/Beslisboomkaart%202015-V06.pdf.

- RIVM. Testbeleid. In: *Draaiboek consult seksuele gezondheid*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2015. https://lci.rivm.nl/draaiboeken/consult-seksuele-gezondheid.
- Soa aids Nederland. *Counselen volgens de motiverende gespreksvoering binnen het consult sekusele gezondheid*. Handleiding juli 2016. https://lci.rivm.nl/draaiboeken/soa-motiverende-gespreksvoering-handleiding-counseling.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.

C2. Soa in relatie tot hiv, hepatitis C, AIN, PreP en PEP (bij MSM en hoogrisicogroepen)

C2.1 Algemeen

In de LCI-richtlijn over hivinfectie uit 2014 worden de diverse aspecten van hiv, zoals pathogenese, incubatieperiode, ziekteverschijnselen, diagnostiek, verspreiding, algemene preventie en maatregelen naar aanleiding van een geval uitgebreid besproken (LCI, 2014). Graag verwijzen wij naar deze richtlijn. In dit hoofdstuk zullen we nader ingaan op enkele specifieke onderwerpen met betrekking tot hiv, namelijk de herkenning en diagnostiek van een acute hivinfectie en biomedische preventie van een hivinfectie met postexpositieprofylaxe (PEP) en pre-expositieprofylaxe (PrEP). Tevens komen hepatitis C en de met HPV-geassocieerde anale intra-epitheliale neoplasie aan bod.

Epidemiologie

Van alle nieuwe hivinfecties gediagnostiseerd in Nederland tussen 2009 en 2011 waren 78/251 (31%) recent gedefinieerd met behulp van de RITA assay, een aviditeittest die meet of een infectie is opgelopen binnen 180 dagen (Sane, 2014). Van de MSM gediagnostiseerd na 2010 had 28% een negatieve hivtest of een ander bewijs voor een infectie in de voorgaande 6 maanden (Van Sighem, 2014). Ook is het gemiddelde CD4-aantal van MSM bij diagnose gestegen van 245 in 1996 tot 464 in 2013. Hieruit mogen we concluderen dat de hivdiagnose bij MSM steeds eerder wordt gesteld. Bij heteroseksuelen is deze trend tot eerdere diagnose van hivinfectie minder uitgesproken.

Risicogroepen

Afhankelijk van de transmissieroute is een aantal risicogroepen te onderscheiden: MSM, personen met wisselende onbeschermde heteroseksuele contacten, intraveneuze drugsgebruikers en seksuele partners van de net genoemde risicogroepen. Ook personen afkomstig uit of met een partner uit hivendemisch gebied, ontvangers van ongecontroleerde bloed- en donorproducten en kinderen van hivpositieve moeders (LCI, 2014).

Voor advies rondom testen, zie hoofdstuk C1.

C2.2 Acute hivinfectie

Klinische verschijnselen

Een acute hivinfectie (AHI) gaat in 15-90% van de patiënten gepaard met symptomen (Yerly, 2012; Simel 2013). Deze symptomen zijn over het algemeen aspecifiek. In een meta-analyse van 1253 casus van AHI zijn genitale ulcera, gewichtsverlies, overgeven en lymfadenopathie het meest voorspellend voor een AHI (Wood, 2014).

Belang van het herkennen van acute hivinfectie

Het is om tweeërlei redenen van belang om een AHI te herkennen. Enerzijds vanwege de hoge viruslading in het bloed in deze fase van de infectie en de daarmee gepaard gaande hoge kans op transmissie en anderzijds vanwege het individuele voordeel voor de patiënt om vroeg te starten met antiretrovirale therapie (Marks, 2006; Wawer, 2005; Hollingsworth, 2008).

Door het ontbreken van kennis over de symptomen van een AHI en omdat er vaak geen verband wordt gelegd tussen klachten en risicogedrag, zijn veel patiënten met een AHI zich hiervan niet bewust (Remien, 2009). Ook door zorgverleners wordt niet altijd aan een (acute) hivinfectie gedacht (Trienekens, 2013; Joore, 2016; Joore, 2017).

Testen op acute hivinfectie

Op het moment van start van klachten van een AHI, is er sprake van hivviremie en is een hiv-RNA-test positief. De vierde generatie ELISA-test meet, naast antistoffen, ook het p24-antigeen van het hivvirus. Dit antigeen wordt ongeveer 7 dagen na aanvang van viremie meetbaar (Fiebig, 2003). De vorming van antistoffen duurt meestal 3 tot 6 weken na aanvang van klachten. Een derde generatie hivsneltest, die alleen antistoffen aantoont, zal dus tijdens een AHI negatief zijn. Bij gebruik van PEP kunnen hiv-RNA en antistoffen vertraagd opkomen (NVHB, 2010).

In de meeste gevallen zal een vierde generatie ELISA-test afdoende zijn om een AHI vast te stellen. In bijzondere gevallen, zoals bij zeer recent (afgelopen dagen tot weken) ontstane klachten in combinatie met risico seksueel gedrag en een negatieve vierde generatie ELISA-test, dient het toevoegen van een hiv-RNA-test worden overwogen, om de windowfase te verkleinen. In de Verenigde Staten adviseert de FDA om standaard een hiv-RNA-test te doen indien de ELISA-test negatief is (https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447, https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf.

C2.3 Associatie tussen HPV en anale intra-epitheliale neoplasie (AIN)

Voor verdere informatie verwijzen wij u ook naar de Oncoline-richtlijn anuscarcinoom (Oncoline, 2012). Voor meer informatie over HPV, zie hoofdstuk B5.

De high-risk (of: oncogene) HPV-typen, zoals HPV-16 en -18 (en in mindere mate -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 en -68) (IARC, 2011) kunnen hooggradige dysplasie veroorzaken en geven een risico op maligne transformatie. In hooggradige AIN (HGAIN)-laesies, die als voorstadia van anaal plaveiselcelcarcinoom worden beschouwd, worden dan ook vooral deze typen aangetroffen (Richel, 2014). De incubatietijd voor AIN is onbekend.

Net als bij niet-oncogene HPV-typen verlopen de meeste infecties met oncogene HPV-typen asymptomatisch. De meeste infecties verdwijnen vanzelf; een deel van de infecties persisteert en kan aanleiding geven tot hooggradige dysplasie. Echter, ook hooggradige afwijkingen zijn meestal asymptomatisch, omdat ze zich intra-anaal bevinden en geen massawerking hebben. Meestal worden de afwijkingen bij toeval, of in het kader van screening gevonden.

Hoe snel of traag dit proces verloopt bij anale infectie en dysplasie is niet goed bekend. Vermoed wordt dat hivinfectie dit proces versnelt. Een recente studie in 368 asymptomatische hivgeïnfecteerde MSM vond dat het 5-jaar cumulatieve risico voor anuskanker in 171 mannen die HGAIN had 0,6% was (95% BI 0%-1,8%) (Dalla Pria, 2014).

AIN is prevalenter bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn (of zijn geweest) dan in de gezonde populatie. Naast hivpositieve mensen zijn dat onder andere ontvangers van een donornier (Machalek, 2012). Bij hivpositieve patiënten lijkt er een grotere kans op progressie van HGAIN naar anuskanker dan in de hivnegatieve populatie (Machalek, 2012). Vroege start van antiretrovirale therapie lijkt progressie naar anuskanker te vertragen (Duncan, 2015).

Ziekteverschijnselen

Vaak verloopt AIN asymptomatisch en wordt het per toeval ontdekt bij het screenen van hivpositieve MSM. Er kunnen echter klachten aanwezig zijn zoals bloed-slijmverlies, tenesme, anale pijn of jeuk (Oncoline, 2012). Een goede anamnese naar klachten en de algemene conditie van de patiënt wordt dan ook geadviseerd.

AIN-laesies kenmerken zich door dysplastische cellen verspreid over de lagen van het epitheel. Het niveau van het epitheel dat is aangedaan, bepaalt de mate van dysplasie. Wanneer alleen de basale en suprabasale laag van het epitheel zijn aangedaan, spreekt men over laaggradige AIN (LGAIN of AIN 1). Wanneer ook de bovenste twee derde laag van het epitheel is aangedaan, spreekt men van HGAIN (AIN 2 of AIN 3) (Darragh, 2011). HGAIN kan op den duur progressie tonen naar een plaveiselcelcarcinoom van de anus. De kans op progressie naar kanker is niet intensief onderzocht, maar er wordt vanuit gegaan dat dit een kleine minderheid is (zoals in de studie Dalla Pria, 2014, waar ze een percentage van 0,6% vonden), vergelijkbaar met of kleiner dan de kans op maligne ontaarding van cervicale hooggradige dysplasie (CIN2/CIN3) (Machalek, 2012). Het merendeel van de hooggradige AIN-laesies wordt veroorzaakt door oncogene HPV-typen, waarvan HPV-16 en -18 de belangrijkste zijn (Hoots, 2009). Hoewel HPV-16 in deze risicopopulatie nog steeds een belangrijke rol speelt, wordt meer dan de helft van de laesies veroorzaakt door andere HPV-typen (Richel, 2014).

Diagnostiek AIN

De gouden standaard voor AIN-diagnostiek is hogeresolutie-anoscopie, een combinatie van colposcopie en proctoscopie waarbij het anale slijmvlies onder vergroting, en na applicatie van 3-5%

azijnzuur (of lugol), wordt bestudeerd. De meeste hooggradige afwijkingen zijn subtiel en worden met het blote oog gemist. Van afwijkingen dienen altijd biopten genomen te worden voor histopathologisch onderzoek (Richel, 2013).

De werkgroep van Oncoline is van mening dat het op dit moment nog te vroeg is om hivpositieve MSM, of andere risicogroepen, standaardscreening op AIN aan te bieden (Oncoline, 2012).

Behandeling AIN

LGAIN wordt over het algemeen niet behandeld. Omdat er wel een verhoogd risico is op HGAIN worden patiënten na een jaar weer teruggezien. De voorkeursbehandeling van intra-anale HGAIN is electrocauterisatie (of vergelijkbare ablatie zoals infraroodcoagulatie). De behandeling dient plaats te vinden onder geleide van hogeresolutie-anoscopie. Vanwege het hoge recidiefpercentage moet behandeling vaak herhaald worden. Het huidige schema is driemaandelijkse follow-up en zo nodig herhaling van de ablatio. De voorkeursbehandeling voor peri-anale afwijkingen is imiquimod. (Richel, 2013).

Immunisatie

Vaccinatie voor blootstelling beschermt tegen HGAIN (Palefsky, 2011). Het is echter nog onduidelijk in hoeverre primaire preventie door middel van vaccinatie kan bijdragen in AIN-reductie in hivpositieve MSM (Wieland, 2015).

C2.4 Hepatitis C

Hepatitis C-virus (HCV) is een RNA-virus dat hepatocyten infecteert. HCV-infectie vindt voornamelijk plaats via bloed-bloedcontact, zoals bij het delen van naalden bij het injecteren van drugs. Sinds 2000 wordt er een toename gezien in HCV-infecties die via seksueel contact zijn overgedragen, met name onder hivpositieve MSM (Vanhommerig 2015). Onder hivnegatieve MSM worden sporadisch ook HCV-infecties vastgesteld, maar er zijn aanwijzingen dat er onder mensen die voor PrEP in aanmerking komen meer seksueel overgedragen HCV-infecties voorkomen (voorlopige data van het Amsterdam PrEP-project).

Tijdens de acute fase van een HCV-infectie treden er symptomen op bij ongeveer 20% van de geïnfecteerden. Deze klachten kunnen bestaan uit koorts, moeheid, misselijkheid of icterus. Bij 60-85% van de geïnfecteerden ontstaat een chronische HCV infectie, en deze personen blijven infectieus. Hivpositieve patiënten hebben een grotere kans op het ontstaan van een chronische infectie. Complicaties van een chronische infectie ontwikkelen zich meestal na vele jaren en bestaan uit levercirrose, leverfalen en een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom. Ook buiten de lever kunnen HCV-gerelateerde ziektes optreden, veroorzaakt door circulerende immuuncomplexen. Extrahepatische klachten bij HCV zijn met name lymfoproliferatieve aandoeningen of auto-immuunziekten, zoals cryoglobulinemie, glomerulonefritis, syndroom van Sjögren, huid- en reumatische klachten en hypothyroïdie.

Een doorgemaakte HCV-infectie biedt geen bescherming tegen het oplopen van een nieuwe HCV-infectie.

De hivbehandelrichtlijn adviseert om hivpositieve MSM met seksueel risico gedrag 2 keer per jaar met ALAT en/of antistoffen op een HCV-infectie te testen (NVHB, 2010). Daarnaast wordt, vanwege het vermoeden van een verhoogd risico op HCV-infectie bij hivnegatieve PrEP-gebruikers, geadviseerd om HCV driemaandelijks te testen voor en tijdens PrEP-gebruik door een antistoffenbepaling. Bij aanwezigheid van antistoffen tegen HCV dient te worden getest met HCV-RNA. Gezien de hoge kosten van de HCV-RNA-test wordt geadviseerd om bij MSM met een doorgemaakte HCV-infectie (en dus reeds positieve antistoffen) 1 keer per jaar te testen op HCV-RNA.

Behandeling van HCV-infectie is mogelijk en wordt gedaan door een internist-infectioloog (of een maag-darm-leverarts) met specifieke expertise op dit gebied.

C2.5 Biomedische preventie van hivinfecties

Postexpositieprofylaxe

Postexpositieprofylaxe (PEP) na een seksaccident kan worden geadviseerd na seksuele blootstelling aan hiv. PEP bestaat uit een combinatie van 3 antiretrovirale middelen die gedurende 4 weken moet worden geslikt. PEP moet zo snel mogelijk na de blootstelling gestart worden, uiterlijk na 72 uur.

Verschillende factoren bepalen of het tot een PEP-advies komt, namelijk de aard van de seksuele handeling, of de bron bekend hivpositief is, behandeld wordt en wat het resultaat daarvan is, of, bij een onbekende bron, of deze tot een risicogroep behoort. Dit is uitgewerkt in het LCI-draaiboek Seksaccidenten (LCI, 2013).

Pre-expositieprofylaxe

Voor de meest up-to-date informatie, zie de Nederlandse PrEP Richtlijn (laatst geraadpleegde versie voor deze richtlijn is van 8 september 2016) via http://nvhb.nl/richtlijnen. In deze richtlijn is onder andere opgenomen wie voor PrEP in aanmerking komt en wat een PrEP-consult inhoudt.

Pre-expositieprofylaxe (PrEP) is een nieuwe biomedische interventie om een hivinfectie te voorkomen. PrEP is het gebruik van antiretrovirale therapie (meestal een combinatietablet van tenofovirdisoproxilfumaraat, TDF, en emtricitabine, FTC) voor hivpreventie bij mensen die hivnegatief zijn en een verhoogde kans hebben op een hivinfectie.

Registratie van FTC/TDF als PrEP bij het EMA is verkregen in juli 2016. Dat houdt in dat FTC/TDF in Nederland voorgeschreven mag worden voor gebruik als PrEP. De werkzaamheid en veiligheid van TDF, al dan niet in combinatie met FTC, als PrEP werd ondertussen onomstotelijk bewezen voor diverse groepen, zoals MSM, heteroseksuelen en mensen die drugs injecteren, en voor zowel dagelijks als niet-dagelijks gebruik (Fonner, 2016). De combinatie van FTC/TDF is al sinds 2012 als hivpreventie-interventie goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten. Vergoeding van de kosten van FTC/TDF voor PrEP is in Nederland nog niet beschikbaar.

PrEP dient altijd in combinatie met bestaande preventiemaatregelen te worden toegepast, zoals counseling over kans op hiv en soa bij (anale) seks, condoomgebruik, risico's van drugsgebruik tijdens seks, en de noodzaak om zich frequent te laten testen op soa en op hiv. Ook kan gedacht worden aan begeleiding/verwijzing voor verslaving en overige psychische problematiek. Ten slotte is goede voorlichting over belang van therapietrouw de hoeksteen van een effectief PrEP-beleid want PrEP werkt alleen als het goed wordt ingenomen. Een bijkomend voordeel is dat PrEP-gebruikers betrokken worden bij frequente reguliere soazorg door de gebruikelijke combinatie van driemaandelijkse PrEP-controles met hiv- en soatesten en counseling.

PrEP is, volgens de WHO-richtlijn uit 2015, een geschikte additionele preventieoptie voor mensen die een "substantieel risico" op een hivinfectie lopen (WHO, 2015). De groepen die het hoogste risico hebben op een hivinfectie zijn MSM en transgender personen met extra risicofactoren zoals het hebben van anale seks zonder condoom met losse partners, een recente soa of een recente postexpositiekuur (PEP) na een seksueel risico-incident. Over het risico op een hivinfectie onder transgender personen is in Nederland weinig bekend. Internationale studies tonen aan dat er een verhoogd risico op een hivinfectie is onder met name transgender vrouwen (bij geboorte mannelijk geslacht toegekend) (Baral, 2013).

Vooral de onderstaande groepen kunnen dus baat hebben bij PrEP in de Nederlandse situatie (hierbij wordt aangenomen dat het risico op een hivinfectie persisteert):

- MSM of transgender personen die de afgelopen 6 maanden anale seks zonder condoom hadden met een mannelijke partner met onbekende hivstatus of met een bekend hivpositieve partner die een (veronderstelde) detecteerbare viral load had;
- MSM of transgender personen bij wie in de afgelopen 12 maanden een rectale soa gediagnosticeerd werd;
- MSM of transgender personen aan wie in de afgelopen 6 maanden een PEP-kuur voorgeschreven werd.

Voor verdere details over het voorschrijven van PrEP, verwijzen we naar de Nederlandse PrEP-richtlijn: http://nvhb.nl/wp-content/uploads/2017/01/PrEP-richtlijn-Nederland-8-september-2016-met-logos.pdf.

Literatuur

- Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 214-222.
- Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. *AIDS* 2014; 28: 861-867.
- Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 5-19.
- Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, Montaner JS, Coldman AJ, Cescon A, Au-Yeung CG, Wiseman SM, Hogg RS, Press NM. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015; 29: 305-311.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrant C, Smith R, Conrad A, Kleinman SH, Busch MP. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17: 1871-1879.
- Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Grant RM. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; 30: 1973-1983.
- Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 687-693.
- Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375-2383.
- IARC. *Biological agents, volume 100B: a review of human carcinogens*. IARC Monographs. International Agency for Research on Cancer, 2011.
- Joore IK, Reukers DF, Donker GA, Van Sighem AI, Op de Coul EL, Prins JM, Geerlings SE, Barth RE, Van Bergen JE, Van den Broek IV. Missed opportunities to offer HIV tests to high-risk groups during general practitioners' STI-related consultations: an observational study. *BMJ Open* 2016; 6: e009194.
- Joore IK, Van Roosmalen SL, Van Bergen JE, Van Dijk N. General practitioners' barriers and facilitators towards new provider-initiated HIV testing strategies: a qualitative study. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 459-466.
- LCI. *Draaiboek seksaccidenten*. Versie: januari 2013. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, 2013. https://lci.rivm.nl/draaiboeken/seksaccidenten.
- LCI. *Richtlijn hivinfectie*. Vastgesteld: juni 2014. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, 2015. https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hivinfectie.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, Hillman RJ, Petoumenos K, Roberts J, Tabrizi SN, Templeton DJ, Grulich AE. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.
- Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006; 20: 1447-1450.
- NVHB. *Richtlijn HIV*. Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren, 2010. http://richtlijnhiv.nvhb.nl/index.php.
- NVHB. *HIV pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland*. Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren, 2016. http://nvhb.nl/wp-content/uploads/2017/01/PrEP-richtlijn-Nederland-8-september-2016-met-logos.pdf.

- Oncoline. *Richtlijn anuscarcinoom*. Versie 2.0. Laatst gewijzigd: 2012-11-13. Oncoline, 2012.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576-1585
- Remien RH, Higgins JA, Correale J, Bauermeister J, Dubrow R, Bradley M, Steward WT, Seal DW, Sikkema KJ, Kerndt PR, Mayer KH, Truong HM, Casey CY, Ehrhardt AA, Morin SF. Lack of understanding of acute HIV infection among newly-infected persons; implications for prevention and public health: the NIMH multisite acute HIV infection study: II. *AIDS Behav* 2009; 13: 1046-1053.
- Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noessel CJ, Prins JM, de Vries HJ. High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1237-1242.
- Richel O, Quint KD, Lindeman J, van Noesel CJ, de Koning MN, van den Munckhof HA, de Vries HJ, Prins JM, Quint WG. One lesion, one virus: individual components of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men contain a single HPV type. *J Infect Dis* 2014; 210: 111-120.
- Sane J, Heijman T, Hogema B, Koot M, Van Veen M, Götz H, Fennema J, Op de Coul E. Identifying recently acquired HIV infections among newly diagnosed men who have sex with men attending STI clinics in The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 414-417.
- Simel DL, Easter J, Tomlinson G. Likelihood ratios, sensitivity, and specificity values can be back-calculated when the odds ratios are known. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 458-460.
- Trienekens SC, Van den Broek IV, Donker GA, Van Bergen JE, Van der Sande MA. Consultations for sexually transmitted infections in the general practice in the Netherlands: an opportunity to improve STI/HIV testing. *BMJ Open* 2013; 3: e003687.
- Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv115.
- Van Sighem A, Gras L, Smit C, Stolte I, Reiss P. *Monitoring report 2014: human immunodeficiency virus (hiv) infection in the Netherlands*. Stichting HIV monitoring, 2014.
- Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, Kiddugavu M, Lutalo T, Nalugoda F, Wabwire-mangen F, Meehan MP, Quinn TC. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda." *J Infect Dis* 2005; 191: 1403-1409.
- WHO. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV*. 1-9-2015. World Health Organization, 2015.
- Wieland U. Nona-valent hpv-vaccination could potentially prevent the majority of (pre)malignant anogenital lesions in hiv-positive men. Abstract presented at 30th International Papillomavirus Conference, Lisbon, Portugal, September 17-21, 2015.
- Wood E, Kerr T, Rowell G, Montaner JS, Phillips P, Korthuis PT, Simel DL. Does this adult patient have early HIV infection?: the Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2014; 312: 278-285.
- Yerly S, Hirschel B. Diagnosing acute HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 31-41.

C3. Soascreening bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen

C3.1 Inleiding

Dit hoofdstuk beschrijft met name de soascreening (bij een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar). Voor de volledige diagnostiek bij een vermoeden van seksueel misbruik wordt verwezen naar de in 2016 geautoriseerde NVK-richtlijn 'Diagnostiek bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen'. Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen over aanvullende diagnostiek werd gebruik gemaakt van de RCPCH-richtlijn 'The physical signs of child sexual abuse: an evidence-based review and guidance for best practice' (RCPCH, 2015). Voor algemene aanbevelingen omtrent kindermishandeling verwijzen wij u naar de Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraak (LESA) Kindermishandeling, die in juni 2016 is herzien.

C3.2 Prevalentie

De meest recente cijfers over de prevalentie van seksueel misbruik komen van de Nationaal Rapporteur Mensenhandel en Seksueel Geweld tegen Kinderen. Op basis van zelfrapportages in het bevolkingsonderzoek Seksuele gezondheid in Nederland (De Haas, 2012), en dan specifiek het deel dat gaat over seksueel grensoverschrijdend gedrag, schat de Nationaal Rapporteur dat 32% van de Nederlandse kinderen tussen 0-18 jaar ooit te maken heeft met een vorm van seksueel geweld. Meisjes (40,9%) blijken vaker slachtoffer te worden dan jongens (22,9%). Tien procent van de meisjes maakt ooit ongewilde manuele seks mee en 5% orale of genitale seks (De Haas, 2012; NRMSGK, 2014).

C3.3 Definitie

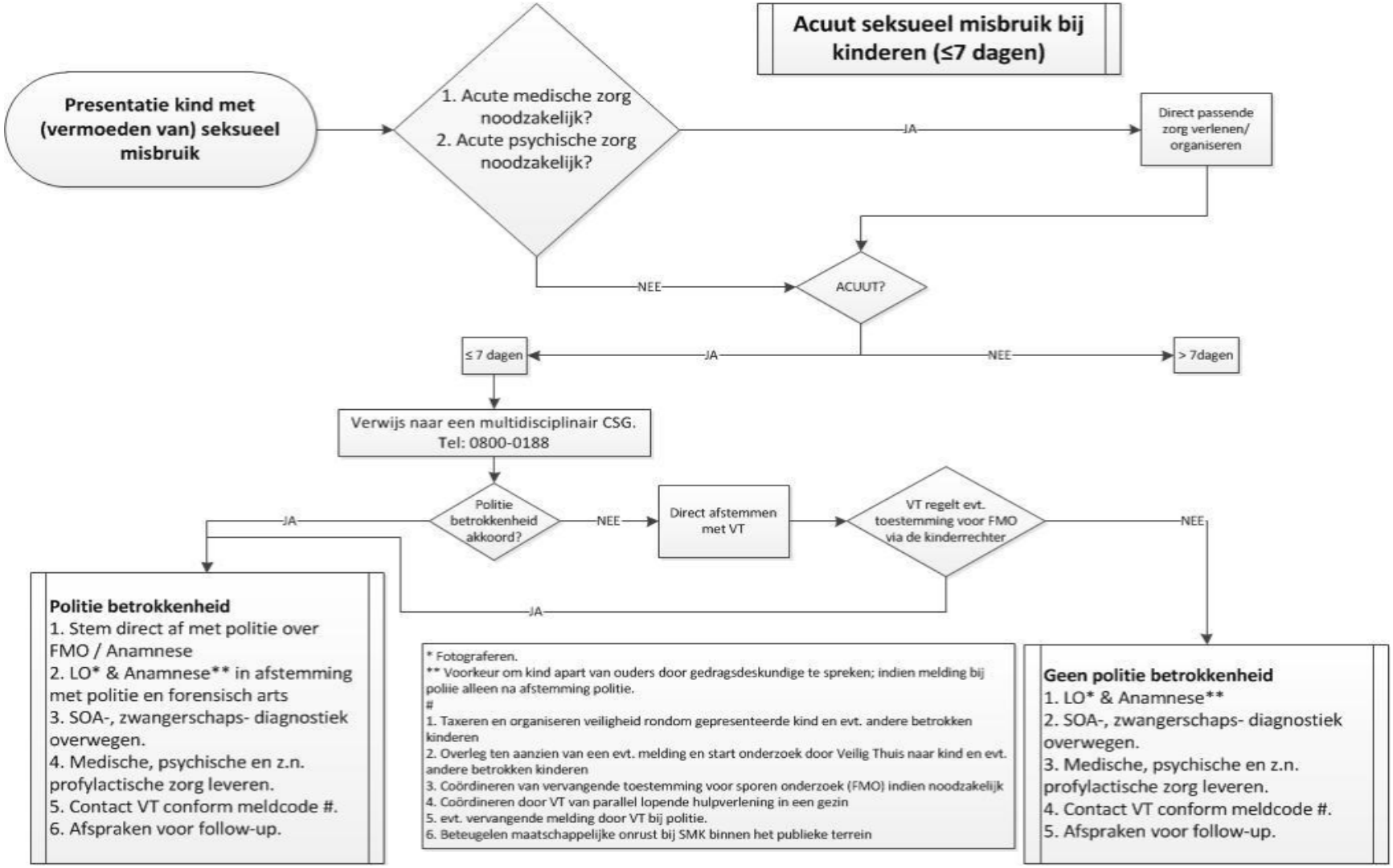
Seksueel misbruik van kinderen is aan de orde in de volgende gevallen:

- kind tot 12 jaar: elk seksueel contact, zowel seksueel binnendringen als betasten, al dan niet gepaard gaande met dwang of geweld (met uitzondering van seksueel spel tussen kinderen onder de 12 jaar van dezelfde leeftijd (minder dan 3 jaar verschil) en ontwikkelingsniveau);
- puber tussen 12-16 jaar: elk seksueel contact, zowel binnendringen als betasten, in beginsel al dan niet gepaard gaande met dwang of geweld, tenzij het een vrijwillige relatie tussen gelijkwaardige seksuele partners van ongeveer gelijke leeftijd betreft;
- adolescent tussen 16-18 jaar: elk seksueel contact, zowel binnendringen als betasten, waarbij:
  - sprake is van dwang/geweld;
  - sprake is van giften van geld of goederen;
  - de pleger een bijzondere hoedanigheid heeft (ouders, verzorgers, leerkrachten, hulpverleners etc.);
  - de minderjarige zich prostitueert of in seksshows werkt;
  - de minderjarige door een derde wordt gedwongen om seks met iemand te hebben;
- kind onder de 16 jaar: indien pornografische afbeeldingen worden getoond of als het kind aanwezig is geweest bij seks tussen anderen, of als een afspraak met het kind gemaakt wordt met het doel om seks te hebben;
- kind onder de 18 jaar: als van hen kinderpornografische afbeeldingen worden vervaardigd of een andere vorm van seksuele uitbating zoals kinderprostitutie plaatsvindt.

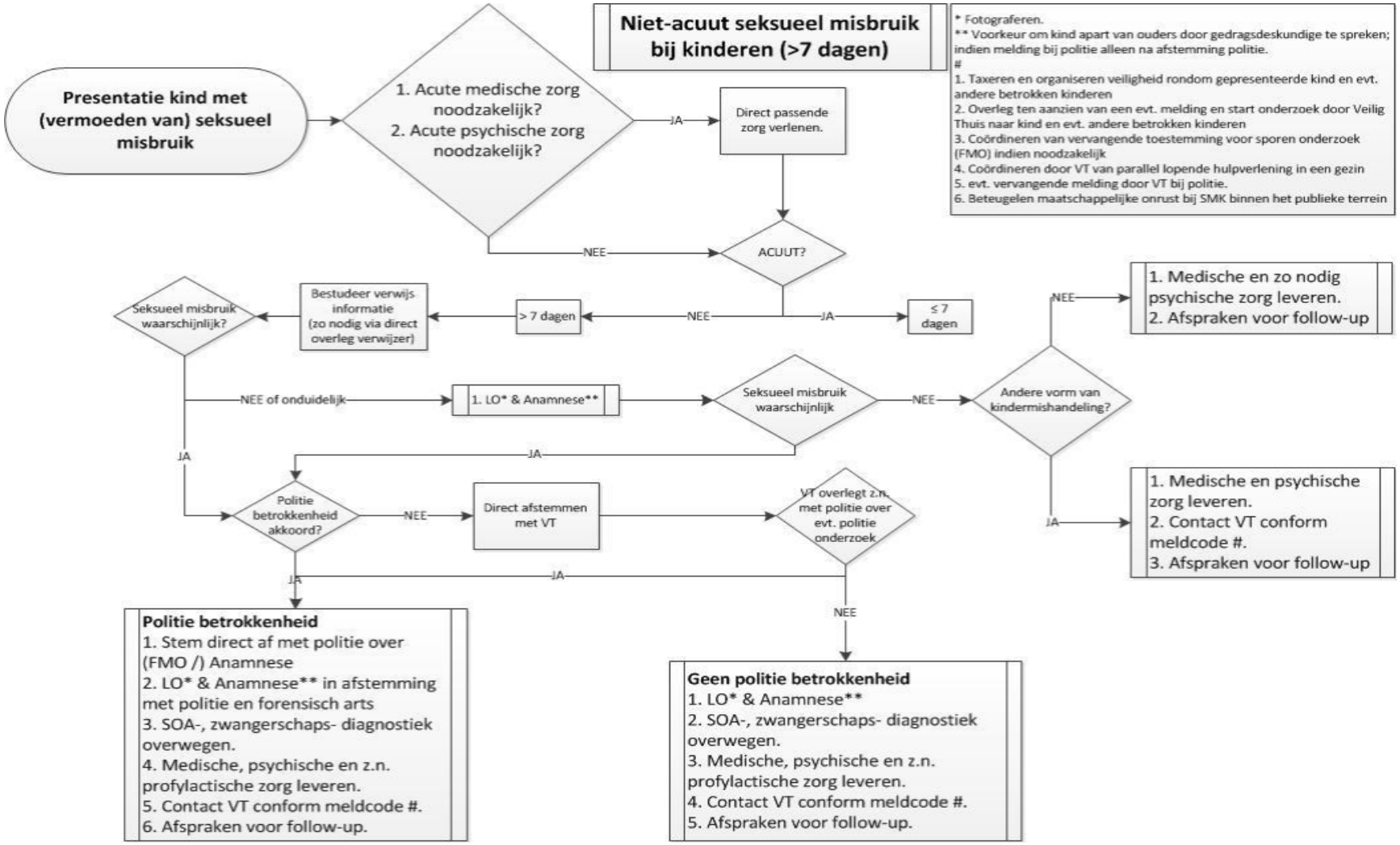
NB Met dwang wordt ook bedoeld de psychologische dwang ten gevolge van een afhankelijkheidsrelatie van de minderjarige ten opzichte van een volwassene.

Stroomdiagrammen

In de onderstaande stroomdiagrammen wordt schematisch weergegeven welke zorg in samenwerking met welke ketenpartners moet worden geleverd binnen en buiten deze termijn van 7 dagen.



Figuur C3-1. Stroomdiagram acuut seksueel misbruik (bron: NVK, 2016).
CSG= Centrum voor seksueel geweld; VT= Veilig Thuis; FMO= forensisch medisch onderzoek; LO= lichamelijk onderzoek; SOA= seksueel overdraagbare aandoeningen; SMK= seksueel misbruik bij kinderen



Figuur C3-2. Stroomdiagram niet-acuut seksueel misbruik (bron: NVK, 2016).
CSG= Centrum voor seksueel geweld; VT= Veilig Thuis; FMO= forensisch medisch onderzoek; LO= lichamelijk onderzoek; SOA= seksueel overdraagbare aandoeningen; SMK= seksueel misbruik bij kinderen

C3.4 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Toestemming voor anamnese en lichamelijk onderzoek en forensisch medisch onderzoek

Als een kind zich presenteert met een vermoeden van seksueel misbruik, zal moeten worden vastgesteld of het om acuut of niet-acuut seksueel misbruik gaat en worden de stappen doorlopen van bovenstaande stroomdiagrammen.

Belangrijk is zich te realiseren dat toestemming vereist is voor het medisch onderzoek als ook voor het forensisch medisch onderzoek. Toestemming is volgens de WGBO-regels:

- Onder de 12 jaar van beide gezaghebbende ouders, vanaf 12 tot 16 jaar van beide ouders en ook van het kind zelf, en vanaf 16 jaar van de adolescent zelf (en niet meer van ouders).
- NB Bij een ondertoezichtstelling (OTS) is het ouderlijk gezag niet ontnomen; de gezaghebbende ouders dienen derhalve nog steeds toestemming te geven. De gezinsvoogd moet dan ook worden ingelicht.
- Als het ouderlijk gezag is ontnomen (voogdij, voorlopige voogdij), moet toestemming worden gegeven door de wettelijke voogd.
- Als er geen toestemming wordt verkregen van (een van) de ouders, kan via Veilig Thuis en een doorgeleiding naar de Raad voor de Kinderbescherming via de kinderrechter om vervangende toestemming worden gevraagd, indien dit in het belang van het kind is en/of een van de ouders/voogd verdachte is.
- Bij acute noodzaak tot medisch handelen, handelt de arts zonder toestemming af te wachten. Ouders en kind kunnen en hoeven bij acuut seksueel misbruik niet per direct aangifte te doen, maar het is wel noodzakelijk dat zij toestemming geven voor politiebemoeienis en het forensisch medisch onderzoek alvorens een forensisch medisch onderzoek kan plaatsvinden. De behandelend arts verricht geen forensisch medisch (sporen)onderzoek. Als de toestemming wordt geweigerd, volgt overleg met Veilig Thuis over een eventuele vervangende melding van Veilig Thuis bij de politie. Veilig Thuis kan hiertoe beslissen wanneer dit in het belang van het kind is en/of een van de ouders/voogd verdachte is. Blijft staan dat nog steeds toestemming nodig is voor het forensisch medisch onderzoek.

Voor verdere beschrijving van forensisch medisch onderzoek wordt verwezen naar de NVK-richtlijn ‘Diagnostiek bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen’ (NVK, 2016).

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Anamnese en lichamelijk onderzoek bij kinderen en specifiek het anogenitaal onderzoek vereisen expertise. Ga na in uw ziekenhuis/regio naar welke kinderarts het kind moet worden verwezen. Het onderzoek bij acuut seksueel misbruik dient bij voorkeur in de context van het Centrum Seksueel Geweld (https://www.centrumseksueelgeweld) plaats te vinden, bij toestemming samen met de forensisch arts. (Voor meer informatie, zie: NVK, 2016.)

Forensisch Medische Expertise (FMEK)

Voor meer informatie over de inzet van forensisch medische expertise wordt verwezen naar: https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2014/04/01/inzet-forensisch-medische-expertise-voor-kinderen. Forensisch medische expertise kan gevonden worden bij regionaal werkzame forensisch artsen en bij het Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling (LECK), waar 24/7 gecombineerd advies kan worden verkregen van de LECK-kinderarts en LECK-forensisch arts (zie http://leck.nu).

Veilig Thuis

Conform de KNMG-meldcode dient bij elk vermoeden van seksueel misbruik advies te worden gevraagd aan Veilig Thuis van de regio waar de patiënt woont (zie https://www.knmg.nl/opleiding-herregistratie-carriere/medische-vervolgopleidingen/start-met-de-opleiding/hoe-werkt-het.htm). Dit is een verplichte stap in de meldcode. Omdat het een medische casus betreft, adviseren wij advies te vragen aan de vertrouwensarts van Veilig Thuis. In overleg met de vertrouwensarts kan worden overwogen al dan niet tot melding over te gaan en hoe dit op een juiste wijze uit te voeren.

Hulpverlening

Binnen het Centrum Seksueel Geweld is de hulpverlening geregeld. Er wordt een casemanager aangesteld die elk kind en gezin begeleidt, ondersteunt en vervolgt. Zo nodig wordt direct verwezen naar gespecialiseerde hulpverlening. Bij niet-acuut seksueel misbruik (meer dan 7 dagen na het incident) dient de arts het kind en gezin zelf te verwijzen. Het is belangrijk dat de arts hiervoor de regionale sociale kaart kent.

C3.5 Diagnostiek

Bij welke kinderen met een vermoeden van seksueel misbruik moet onderzoek plaatsvinden naar seksueel overdraagbare aandoeningen en welke factoren spelen daarbij een rol?

De beantwoording van deze vraag berust op informatie verkregen uit de RCPCH- en CDC-richtlijnen (RCPH, 2015; CDC, 2015). Bij alle kinderen met een vermoeden van of bewezen seksueel misbruik, bij kinderen met symptomen of klachten van een soa en bij kinderen met onbeschermd consensueel seksueel contact, moet soadiagnostiek worden overwogen. Dit geldt ook voor kinderen met anogenitaal letsel. Echter, omdat soa's niet gebruikelijk zijn bij (prepuberale) kinderen, wordt bij een vermoeden op seksueel misbruik geadviseerd om niet routinematig te testen op alle soa's (zie tabel C3-3), maar per kind te evalueren wat het risico van infectie is en wat de toegevoegde waarde van testen is. Kinderen waarbij al een soa is vastgesteld, moeten gescreend worden op andere soa's.

Moderne soatesten zijn gemakkelijker uit te voeren, geven geen tot nauwelijks ongemak bij het kind en zijn niet invasief. Bij de keuze voor het soort test moet de reden voor de diagnostiek worden meegenomen. Bij enige onzekerheid over de testen kan afstemmen met een microbioloog of gynaecoloog nuttig zijn, omdat de testen niet alleen van belang zijn voor de diagnostiek en eventuele behandeling, maar ook voor eventuele latere bewijslast.

Redenen voor diagnostiek kunnen derhalve zijn (RCPCH, 2015):

- vermoeden van soa bij een pleger;
- een aangetoonde infectie die behandeling vereist;
- ouder(s)/verzorger(s) en/of kind geruststellen;
- toegevoegd 'bewijs' verzamelen dat nuttig kan zijn in het kader van de bescherming van het kind (factoren die hierbij een rol spelen: leeftijd kind, wel of geen consensuele seksuele activiteit, beperkingen van de test, bekende soa bij verdachte);
- 'bewijs' verzamelen dat nodig kan zijn bij een strafproces;
- de mogelijke pleger kunnen linken aan een (ander) slachtoffer.

De werkgroep adviseert tevens soadiagnostiek als controle na behandeling in geval van een eerdere positieve soatest.

De CDC-richtlijn (CDC, 2015) raadt aan soadiagnostiek te overwegen indien:

- er sprake is geweest van penetratie of indien (genezen) letsel wordt aangetroffen dat past bij penetrerend trauma van de genitalia, anus of orofarynx;
- een kind seksueel misbruikt is door een vreemde, een pleger met bekende soa of een pleger behorend tot een hoogrisicogroep voor soa (drugsgebruik, homoseksueel, multipele sekspartners, voorgeschiedenis van soa);
- het kind een broer, zus of ander gezins- of familielid met een soa heeft;
- het kind leeft in een omgeving met hoge prevalentie van soa in de gemeenschap;
- het kind tekenen heeft van een soa (vaginale afscheiding, pijn, genitale jeuk, geur, mictie klachten, genitale laesies of ulcera);
- het kind of diens ouders soadiagnostiek verzoeken.

Het afnemen van de testen moet worden uitgevoerd door ervaren artsen, zodat onderzoek voor het kind zo min mogelijk belastend is. Als een soa wordt aangetoond, moet een specialist op het gebied van seksueel misbruik geconsulteerd worden.

Wat is de associatie tussen de verschillende soa's en seksueel misbruik?

Als bij een kind een soa wordt vastgesteld, moet de mogelijkheid van seksueel misbruik altijd worden overwogen en uitgesloten (zie tabel C3-1). Dit vereist grote zorgvuldigheid gezien de impact van een eventuele diagnose voor kind, ouders en mogelijke verdachte. Een soa alleen is niet bepalend voor een diagnose seksueel misbruik. Een combinatie van anamnese, beeld van een mogelijke dader, biologische waarschijnlijkheid, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek kan dat wel zijn.

De waarschijnlijkheid van seksueel contact als transmissieroute verschilt per soa en per leeftijd van het kind. Andere mogelijkheden voor transmissie zijn ook mogelijk. De meeste soa's kunnen gedurende de zwangerschap en/of bevalling worden overgedragen (verticale transmissie). Naarmate een kind ouder wordt, neemt de kans op seksueel misbruik bij het vaststellen een soa toe. Andere manieren voor transmissie zijn incidenteel beschreven, maar er zijn geen studies gevonden die naast het aantonen van de aanwezigheid van micro-organismen op niet-levend materiaal ook duidelijk hebben bewezen dat via dit materiaal besmetting van mensen kan optreden. Zo is bijvoorbeeld hetero-inoculatie van HSV of HPV beschreven bij intiem lichamelijk contact tussen kind en moeder of vader (Bacopoulou, 2016; Handley, 1997).

Een overzicht van alle mogelijke manieren van overdracht van soa valt buiten de scope van deze richtlijn maar is te vinden in onder andere het Medisch Handboek Kindermishandeling (Oranje, 2013). Voor uitgebreide informatie over specifieke pathogenen verwijzen wij u naar desbetreffende hoofdstukken in deze richtlijn.

Tabel C3-1. Associatie tussen soa en seksueel misbruik.

Soa	Verdenking	Advies
Hivinfectie[#]	Zeer hoog	Veilig Thuis
Chlamydia-infectie*	Zeer hoog	Veilig Thuis
Gonorroe*	Zeer hoog	Veilig Thuis
Syfilis*	Zeer hoog	Veilig Thuis
Genitale herpes	Hoog	Veilig Thuis**
Trichomoniasis*	Hoog	Veilig Thuis
Anogenitale wratten*	Verdacht	Overweeg advies Veilig Thuis***
Bacteriële vaginose	Geen uitsluitsel mogelijk	Follow-up

[#] Indien perinatale infectie of infectie door besmette bloedproducten niet aannemelijk is. * Verticale transmissie/ perinatale infectie is bij pasgeborenen/jonge kinderen tevens een mogelijke oorzaak en moet worden uitgesloten. ** Tenzij een aannemelijke verklaring voor auto-inoculatie bestaat. *** Meld indien er andere aanwijzingen zijn om te denken aan seksueel misbruik in anamnese, lichamelijk onderzoek of andere aangetoonde infecties.

Hivinfectie

Seksueel misbruik is een waarschijnlijke bron van hivinfectie bij kinderen bij wie de mogelijkheid van moeder-kindtransmissie of bloedcontaminatie is uitgesloten. Bij een hivpositief kind met een niet-geïnfecteerde moeder is seksueel misbruik zeer waarschijnlijk. Bij kinderen zonder andere risicofactoren voor een hivinfectie is seksueel misbruik een waarschijnlijke diagnose. Een positieve diagnose bij de moeder mag er niet toe leiden dat seksueel misbruik zonder meer wordt uitgesloten.

Chlamydia-infectie

Bij kinderen kan Ct-infectie via seksueel contact, maar ook perinataal worden overgedragen tijdens een vaginale partus of bij gebroken vliezen en een sectio caesarea. Seksueel contact is de meest waarschijnlijke transmissieroute bij (pre)puberale kinderen met Ct-infectie. Hoe ouder het kind, hoe groter de kans dat de infectie het gevolg van seksuele overdracht is. Bij puberale meisjes moet consensueel seksueel contact ook in de differentiaaldiagnose staan. Een genitale, rectale of orofaryngeale en soms een oftalmische diagnose Ct-infectie bij kinderen <13 jaar is reden voor direct advies bij Veilig Thuis. Bij kinderen >13 jaar is het afhankelijk van eventuele consensuele seksuele activiteit. Een positieve diagnose bij de moeder mag er zeker niet toe leiden dat seksueel misbruik van

het kind zonder meer wordt uitgesloten. Zowel moeder als kind kunnen pas na de bevalling pas zijn geïnfecteerd.

Er zijn verschillende type NAAT-testen beschikbaar en de ontwikkelingen op dit gebied gaan snel. Voor *chlamydia trachomatis* geldt dat de vooraf kans op infectie bij kinderen zeer laag is. Dit heeft tot gevolg dat positieve testen zeldzaam zijn en dat een positieve uitslag daardoor een hoger risico heeft fout-positief te zijn. Om te voorkomen dat men vaart op een fout-positieve test, wordt daarom bij kinderen wel geadviseerd een NAAT te herhalen met een andere sequentie, bij voorkeur met een tweede monster. Tegelijkertijd kan dan voor gonorroe een kweek worden afgenomen voor resistentiebepaling, zodat de behandeling kan worden aangepast indien nodig.

Gonorroe

Seksueel contact is de meest waarschijnlijke transmissieroute bij puberale en prepuberale kinderen met Ng-infectie. Bij neonaten is verticale transmissie de meest voor de hand liggende verklaring, maar ook bij neonaten moet men er altijd op bedacht zijn dat seksueel misbruik een oorzaak kan zijn. Er is onvoldoende bewijs over de leeftijd waarbij verticale transmissie kan worden uitgesloten. Bij een kind met een oftalmische gonorroe-infectie kan sprake zijn van auto-inoculatie. Daarom moet ook altijd getest worden op andere locaties: vestibulum (uitstrijk)/urethraal (urine), rectaal en oraal.

Als een kind zich presenteert met een bevestigde, niet-oftalmische gonorroe moet de mogelijkheid van seksueel contact worden overwogen en is seksueel misbruik (bij puberale kinderen in afwezigheid van consensueel seksueel contact) waarschijnlijk. Het aantonen van een Ng-infectie bij kinderen <13 jaar is reden voor direct advies bij Veilig Thuis. Bij kinderen >13 jaar is het afhankelijk van de situatie. Een positieve diagnose bij de moeder mag er niet toe leiden dat seksueel misbruik zonder meer wordt uitgesloten.

Syfilis

Syfilis is in een beperkt aantal studies aangetoond bij kinderen na seksueel misbruik en seksueel contact moet overwogen worden. Als een kind zich presenteert met syfilis, moet de informatie uit anamnese, lichamelijk onderzoek en syfilisserologie bij zowel kind als moeder worden gecombineerd om vast te stellen of het een verkregen of congenitale syfilis betreft. Ondanks het gebrek aan bewijs bij kinderen, moet bij het aantonen van syfilis, wanneer verticale of perinatale transmisse en bloedcontaminatie zijn uitgesloten, seksueel misbruik worden overwogen. De diagnose syfilisinfectie bij kinderen <13 jaar is reden voor direct advies bij Veilig Thuis, tenzij er bewijs is voor niet-seksuele overdracht. Bij kinderen >13 jaar is het afhankelijk van eventuele consensuele seksuele activiteit. Een positieve diagnose bij de moeder mag er niet toe leiden dat seksueel misbruik zonder meer wordt uitgesloten.

Genitale herpes

Er is weinig bewijs over de associatie van genitale herpes met seksueel misbruik. Bij kinderen met genitale herpes moet seksueel misbruik altijd overwogen worden. Auto-inoculatie moet altijd overwogen worden. De diagnose herpes genitalis bij prepuberale kinderen is reden voor direct advies bij Veilig Thuis.

Trichomoniasis

Seksueel misbruik is een waarschijnlijke oorzaak van een *Trichomonas vaginalis*-infectie bij meisjes. Er is onvoldoende bewijs voor een leeftijd waarboven verticale transmissie van Tv uitgesloten is. Bij meisjes met een bevestigde Tv-infectie is seksueel misbruik waarschijnlijk. Hoewel bewijs ontbreekt boven welke leeftijd verticale transmissie kan worden uitgesloten, is een Tv-infectie bij meisjes <2 maanden het mogelijke gevolg van verticale transmissie en kan de infectie aanwezig blijven door het effect van het maternale oestrogeen. Seksueel misbruik moet wel overwogen worden. De diagnose *Trichomonas vaginalis*-infectie bij kinderen in de leeftijdsgroep 6 weken-13 jaar is reden voor direct advies bij Veilig Thuis. Bij kinderen >13 jaar is het afhankelijk van de situatie.

Anogenitale wratten

Een significant deel van kinderen met anogenitale wratten is seksueel misbruikt. Er is geen bewijs voor een leeftijdsgrens waarboven verticale transmissie kan worden uitgesloten. Er is onvoldoende

bewijs voor de significantie van de associatie van orale wratten met seksueel misbruik. Bij elk kind dat zich presenteert met anogenitale wratten, moet seksueel misbruik overwogen worden. De diagnose anogenitale infectie bij kinderen <13 jaar is reden voor advies bij Veilig Thuis. Bij kinderen >13 jaar is het afhankelijk van eventuele consensuele seksuele activiteit.

Bacteriële vaginose

De prevalentie van bacteriële vaginose in prepuberale seksueel misbruikte meisjes is zeer laag. Het vaststellen van bacteriële vaginose is niet behulpzaam in de diagnostiek bij een vermoeden van seksueel misbruik. Afname van een bacteriële kweek kan overwogen worden bij een meisje met veel afscheiding, aangezien dit wellicht behandelconsequenties heeft. Er is echter geen literatuur over een relatie tussen bacteriële vaginose en seksueel misbruik.

Mycoplasma genitalium-*infectie*

Perinatale transmissie is mogelijk. Er is geen bewijs dat een Mg-infectie bij kinderen door seksueel contact wordt verkregen. Als een Mg-infectie wordt geconstateerd, moet overlegd worden over eventuele behandeling met een specialist op dit gebied.

Hepatitis B

Er is onvoldoende bewijs over de significantie van de associatie van hepatitis B met seksueel misbruik. Als hepatitis B bij een kind wordt aangetroffen en verticale of perinatale transmissie dan wel contaminatie met bloedproducten uitgesloten is, moet seksueel misbruik worden overwogen. Een positieve diagnose bij de moeder mag er niet toe leiden dat seksueel misbruik zonder meer wordt uitgesloten.

Hepatitis C

Er is onvoldoende bewijs voor de significantie van hepatitis C in relatie tot seksueel misbruik. Ondanks gebrek aan bewijs moet bij kinderen met hepatitis C, na uitsluiting van verticale of perinatale transmissie of contaminatie met bloed, seksueel misbruik worden overwogen. Een positieve diagnose bij de moeder mag er niet toe leiden dat seksueel misbruik zonder meer wordt uitgesloten.

Welke testen worden gebruikt om de verschillende soa's aan te tonen dan wel uit te sluiten?

Het is lastig te bepalen op welke locaties moet worden bemonsterd. Bij een sterk vermoeden van seksueel misbruik wordt aangeraden om van alle plaatsen (anus, urethra, vagina en orofarynx), ongeacht het verhaal van de patiënt, materiaal af te nemen. De patiënt is namelijk niet altijd betrouwbaar, omdat hij/zij niet alles kan, wil of durft te vertellen.

Kinderen bij wie al een soa is vastgesteld, moeten gescreend worden op andere soa.

Bij een vermoeden van of bewezen seksueel misbruik, bij symptomen of klachten van een soa en bij kinderen met onbeschermd consensueel seksueel contact moet altijd soadiagnostiek worden overwogen. Als het vermoeden niet sterk is, wordt aangeraden per casus te beslissen op welke soa men gaat testen en op welke locaties bemonsterd wordt.

Tabel C3-2 geeft informatie over de kwaliteit van de testmethoden.

Het is belangrijk bij seksueel actieve puberale kinderen een pre-existente chlamydia- of gonorroe-infectie uit te sluiten. Dit kan alleen als de patiënt zich kort na het misbruik presenteert.

Tabel C3-2. Kwaliteitsbeoordeling verschillende testmethoden onderverdeeld naar veroorzakend micro-organisme o.b.v. de literatuur.

Aandoening/syndroom (verwekker)	**Kwaliteit**	**Test**	**Voorkeurstest**
Chlamydia-infectie (*Chlamydia trachomatis*)	Goed	NAAT*	NAAT*
Gonorroe (*Neisseria gonorrhoeae*)	Goed	NAAT*	NAAT* i.c.m. kweek

Aandoening/syndroom (verwekker)	Kwaliteit	Test	Voorkeurstest
Bacteriële vaginose	Goed	*Prepuberaal*: elke aanwezigheid van clue cells, mixed anaeroben *Puberaal*: amselcriteria** #, nugentscore##	
Syfilis (*Treponema pallidum*)	Goed	Volledige serologie, NAAT	NAAT (wanneer beschikbaar)
Anogenitale wratten (HPV)	Goed	Macroscopische diagnose	
Herpessimplexvirusinfectie (HSV)	Goed	NAAT	NAAT (differentiatie tussen HSV-1 en -2)
Hepatitis B (HBV)	Goed	Serologie, NAAT	
Hepatitis C (HCV)	Goed	Serologie, NAAT	
Hiv (hiv-1/hiv-2)	Goed	Serologie, NAAT	4e generatie test (hiv-1/-2-antilichamen en p24-antigeen samen)
Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*)	Goed	Nattepreparaatmicroscopie, NAAT	NAAT (wanneer beschikbaar) Donkerveldmicroscopie

* Met 2e NAAT bevestigd. ** Met de amselcriteria (ten minste 3 van 4 positief), is bij 90% van de vrouwen een accurate diagnose bacteriële vaginose mogelijk; zie paragraaf A2.2. # Erg belangrijk criterium. ## Nugentscore: zie paragraaf A2.2.

Soatesten bij prepuberale meisjes

De volgende testen worden in de literatuur aangeraden (per casus afwegen):

- vestibulaire uitstrijk:
  - *kweek N. gonorrhoeae;* kweek moet gedaan worden als profylactische behandeling is gegeven of als aannemelijk wordt geacht dat hertesten niet mogelijk is bij een positieve NAAT (bijvoorbeeld bij risico niet nakomen vervolgafspraken);
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*;
  - optioneel: microscopie: *T. vaginalis*, candida, bacteriële vaginose, aerobe en anaeroben;
- urinemonster (alleen als kind of verzorger vestibulaire uitstrijk weigert):
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis;*
- rectale uitstrijk (bij (vermoeden van) rectaal misbruik);
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*;
  - kweek *N. gonorrhoeae;*
- faryngeale uitstrijk (bij (vermoeden van) oraal misbruik):
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*;
  - kweek *N. gonorrhoeae*.

Adviezen rondom afname:

- Vestibulaire uitstrijk: vermijd contact met het hymen.
- Transhymenale wattenstokjes zijn kleiner dan traditionele wattenstokjes en kunnen gebruikt worden in de hymenale opening als deze groot genoeg is om geen ongemak te veroorzaken. Meestal niet noodzakelijk.

- Eerstestraals urine (NAAT) voor *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis* kan worden afgenomen bij jongens, bij meisjes alleen als andere testen (vestibulaire uitstrijk) niet lukken.
- Gebruik altijd het juiste transportmedium!

Soatesten bij puberale meisjes

Zoals beschreven bij prepuberale meisjes, maar dan een vaginale in plaats van vestibulaire uitstrijk voor NAAT en kweek (afgenomen door arts of patiënt zelf). Een kweek voor *N. gonorrhoeae* moet ingezet worden als profylactische behandeling is gegeven of wanneer hertesten niet mogelijk is bij een positieve NAAT. Ook voor puberale meisjes kan een vaginale uitstrijk belastend of zelfs traumatisch zijn na misbruik. Een endocervicale uitstrijk is met de nieuwe generatie testen niet meer noodzakelijk. De drempel om onderzoek te verrichten met een speculum moet hoog zijn. Indien vaginale uitstrijk niet mogelijk is, is (gezien de hoge gevoeligheid van nieuwe generatie testen) een vestibulaire uitstrijk voldoende, en anders een urinemonster.

Adviezen rondom afname:

- Breng het wattenstokje ongeveer 3-4 cm in de vagina en draai het stokje rustig rond gedurende 10-30 seconden.
- Zelf-sampling kan overwogen worden bij puberale kinderen, niet bij pre-puberale kinderen.
- Gebruik altijd het juiste medium!

Soatesten bij jongens

De volgende testen zijn geïndiceerd:

- urethrale uitscheiding: uitstrijk van de meatus (prepuberale jongens), urethrale uitstrijk (puberale jongens):
  - microscopie voor ‘pus cells’;
  - kweek *N. gonorrhoeae*;
- urinemonster:
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*;
- rectale uitstrijk (bij (vermoeden van) rectaal misbruik):
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*;
  - kweek *N. gonorrhoeae*;
- faryngeale uitstrijk (bij (vermoeden van) oraal misbruik):
  - NAAT *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*.

Soatesten bij genitale blaren en ulcera, bij jongens en meisjes

In deze gevallen worden de volgende testen aangeraden:

- uitstrijk van de blaarbodem op HSV NAAT;
- uitstrijk op *T. pallidum* NAAT (indien mogelijk);
- uitstrijk voor bacteriële kweek;
- donkerveldmicroscopie op *T. pallidum* moet overwogen worden;
- syfilisserologie, met herhaling na 4-6 weken.

Soatesten bij genitale wratten

De waarde van typering van humaanpapillomavirus (HPV) is controversieel. Het is niet gerechtvaardigd dit routinematig te doen.

Tabel C3-3. Tijdstip afname (bron: NVK, 2016).

Groep	Criteria voor soadiagnostiek	Direct	2 weken	4-6 weken	8 weken	3 maanden
Prepuberale en puberale meisjes intolerant voor speculum	Soadiagnostiek overwegen bij kinderen met: - een vermoeden van of bewezen seksueel misbruik; - symptomen of klachten van een soa; - onbeschermd consensueel seksueel contact; - anogenitaal letsel.	*Vestibulaire uitstrijk en eerstestraals urine (20 ml):* - NAAT Ct, Ng; - NAAT Tv. *Op indicatie:* - orale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - anale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - open zweer-/blaar-/ulcera-uitstrijk: NAAT HSV, syfilis + serologie syfilis. *Indien hoog risico:* - serologie: nieuwe generatie test hiv, HBV, HCV, syfilis.	Herhaling uitstrijken zoals beschreven bij 'Direct'	Nieuwe generatie test hiv en serologie voor syfilis indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv, HBV en HCV indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv indien hoog risico.
Puberale meisjes (eventueel tolerant voor speculum)		*Vulvovaginale of vestibulaire uitstrijk:* - NAAT Ct, Ng; - NAAT Tv. *Op indicatie:* - orale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - anale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - open zweer-/blaar-/ulcera-uitstrijk: NAAT HSV, syfilis + serologie syfilis; - afscheiding: hoogvaginale uitstrijk (indien speculumonderzoek wordt verricht: cervixuitstrijk). *Indien hoog risico:* - serologie: nieuwe generatie test hiv, HBV, HCV, syfilis.	Herhaling uitstrijken zoals beschreven bij 'Direct'	Nieuwe generatie test hiv en serologie voor syfilis indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv, HBV en HCV indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv indien hoog risico.

Groep	Criteria voor soadiagnostiek	Direct	2 weken	4-6 weken	8 weken	3 maanden
Prepuberale en puberale jongens		*Eerstestraals urine (20 ml):* - NAAT: Ct, Ng. *Op indicatie:* - orale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - anale uitstrijk: NAAT Ct, Ng; - open zweer-/blaar-/ulcera-uitstrijk: NAAT HSV, syfilis + serologie syfilis; - afscheiding meatale uitstrijk (prepuberaal) of tip urethra-uitstrijk (puberaal): NAAT Ct, Ng.	Herhaling uitstrijken zoals beschreven bij 'Direct'.	Nieuwe generatie test hiv en serologie voor syfilis indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv, HBV en HCV indien hoog risico en onbehandeld.	Nieuwe generatie test hiv indien hoog risico.

Algemeen:
- Indien NAAT positief voor Ct en/of Ng tweede NAAT met een andere sequentie inzetten (liefst uit hetzelfde monster) en kweek afnemen voor resistentiebepaling van Ng. Op indicatie na ten minste 4 weken herhalen.
- Er is geen indicatie voor speculumonderzoek met primair doel afnemen van soadiagnostiek. Speculumonderzoek is nooit bij prepuberale meisjes geïndiceerd.
- Overleg met lokale arts-microbioloog over de beschikbare laboratoriumtesten en het lokale laboratorium over afname medium en transport medium voor lokale protocollen.

Op welke momenten dienen de testen te worden afgenomen?

Aanbevolen wordt, wanneer men besluit te testen op soa, ook te bemonsteren op T0 (na afweging van de risicofactoren). De testen op *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis en T. vaginalis* moeten worden herhaald 2 weken na het incident, ook wanneer een kind zich al binnen 2 weken (T0) heeft gepresenteerd (in verband met de incubatietijd). Serologie voor hiv op T0 en na 4 en 12 weken (indien PEP gestart wordt geldt ander schema); voor syfilis op T0 en na 4 en 8 weken; en voor HBV en HCV op T0 en na 8 weken, afhankelijk van de risicofactoren. Zie verder tabel C3-3.

C3.6 Profylaxe

Wanneer moet profylactische soabehandeling overwogen worden?

Het risico om een soa op te lopen is laag. Risico verschilt per type van misbruik en is afhankelijk van:

- of er geweld gebruikt is;
- of er anogenitaal letsel met bloeding aanwezig was;
- karakteristieken van de vermoedelijke pleger en het aantal mogelijke plegers;
- de prevalentie van specifieke soa's in de populatie en de transmissie van een bepaalde soa.

Wanneer eenmaal medicatie is gegeven, kan het moeilijk zijn nog een positieve uitslag te verkrijgen, wat belangrijk is voor de 'bewijsvoering tijdens een rechtszaak'. De CDC adviseert het volgende: profylactische behandeling van een soa wordt bij kinderen niet aangeraden omdat 1) de incidentie van soa bij kinderen laag is na seksueel misbruik, 2) prepuberale meisjes een lagere kans hebben op een opstijgende infectie dan adolescente of volwassen vrouwen, en 3) follow-upafspraken bij kinderen beter worden nagekomen (CDC, 2015). Indien ouder(s) of verzorger(s) erg ongerust zijn over een mogelijke soa-infectie, kan echter overwogen worden blind te behandelen na afname van soadiagnostiek.

Gonorroe en chlamydia

Profylactische behandeling wordt niet routinematig aangeraden. Overweeg profylaxe indien:

- testen op Ng en Ct niet zijn afgenomen of worden geweigerd;
- het onwaarschijnlijk is dat het kind terug komt voor follow-updiagnostiek en/of uitslagen;
- het risico op infectie hoog is: er is een infectie bij de verdachte pleger aangetoond of er waren meerdere plegers.

Syfilis

Profylaxe moet overwogen worden indien de vermoedelijke pleger bekend is met besmettelijke syfilis. Er moet een afweging worden gemaakt tussen het verkrijgen van forensisch bewijs (seroconversie bij het kind) en de noodzaak infectie te voorkomen en een stigma door een positieve syfilisserologie.

- Profylaxe: Penicilline G 50,000 E i.m. tot max. volwassen dosis van 2,4 miljoen E in een enkele dosis.

Hepatitis B

Actieve hepatitis B-vaccinatie moet overwogen worden indien het kind niet eerder is gevaccineerd en <6 weken na het laatste vermoedelijke misbruik wordt gepresenteerd. Er is enig bewijs bij volwassenen dat aantoont dat een HBV-infectie hiermee voorkomen kan worden. Dit heeft een hogere slagingskans na eenmalig seksueel misbruik.

- Standaardschema: 0, 1, 6 maanden.
- Vaccinatieschema kan versneld doorlopen worden (0, 7, 21 dagen), of 0, 1, 2 maanden met een booster na 12 maanden.
- Het schema moet gekozen worden afhankelijk van leeftijd (versneld bij adolescenten) en het risico op blootstelling.
- Passieve vaccinatie (het toedienen van hepatitis B-immunoglobulinen) moet overwogen worden indien de vermoedelijke pleger hepatitis B-eAg/sAg-positief is en het kind liefst binnen 48-72 uur gezien wordt, maar in ieder geval binnen 7 dagen na het incident.

Details over vaccinatie zijn terug te vinden op https://www.cdc.gov/hepatitis.

Hepatitis C

Enkele studies bij volwassenen tonen aan dat na een hoogrisico-incident (bijvoorbeeld parenterale blootstelling aan een HCV-positieve bron), indien infectie is aangetoond, vroege behandeling mogelijk effectief kan zijn. Er zijn geen vaccinaties beschikbaar.

Herpes genitalis

Er is nog geen vaccin beschikbaar.

Genitale wratten

Vaccinatie om een aantal stammen van HPV te voorkomen, is geregistreerd en wordt gebruikt bij jongens en meisjes van 9-26 jaar. Als deze vaccinatie voorafgaand aan een infectie met het bepaalde type HPV wordt toegediend, is dit effectief in het voorkomen van cervixcarcinoom, anuskanker en genitale wratten. De rol van het vaccin na seksueel misbruik is nog niet bekend.

Hiv

De RCPCH-richtlijn verwijst naar https://www.bashh.org, de CHIVA-richtlijn (laatste update: Foster, 2015) en de aanbeveling van de British HIV Association (EAGA, 2014). Aanbevolen wordt contact op te nemen met een van de landelijke pediatrische hivbehandelcentra voor indicatiestelling en PEP-advies. Het risico op hiv is over het algemeen laag, maar profylactische behandeling moet overwogen worden bij elk kind dat zich <72 uur na incident/na het meest recente misbruik presenteert, vooral wanneer onbeschermd anogenitale penetratie heeft plaatsgevonden. Risicofactoren moeten meegewogen worden. Het merendeel van de kinderen zal het niet nodig hebben. Een beslissing moet worden genomen volgens de BASHH guidelines for adults and CHIVA guidelines (https://www.bashh.org). De beslissing om te behandelen moet afgewogen worden op basis van het risico om een infectie op te lopen tegenover het risico van de behandeling en op basis van de kans op therapietrouw. Factoren die meegenomen moeten worden in de overweging zijn: type van seksuele activiteit, bijkomend geweld, hivstatus van vermoedelijke pleger (indien bekend), de prevalentie in de populatie waartoe de vermoedelijke pleger behoort, vermoedelijk i.v. drugsgebruik van de pleger, de seksuele voorkeur van de pleger. Behandeling moet zo snel mogelijk gegeven worden, maar in elk geval binnen 72 uur, met nauwkeurige monitoring van toxiciteit en compliantie gedurende de therapie, in samenspraak met een kinderarts-hivspecialist. Combinatie antiretrovirale therapie (cART) bevat 3 middelen, die gedurende 4 weken moeten worden gegeven. Serologie op hiv moet worden afgenomen voor aanvang van de behandeling; resultaten hoeven nog niet bekend te zijn voor aanvang. Serologie moet herhaald worden 4 en 8 weken na afronden van de behandeling, vanwege mogelijk verlate seroconversie na behandeling.

C3.7 Overige aanbevelingen

- Afhankelijk van het risico op seksueel misbruik bij het aantreffen van een soa moet advies gevraagd worden aan Veilig Thuis. In het algemeen geldt dat in geval van een verdenking van seksueel misbruik (anoniem) overleg met Veilig Thuis een verplichte stap in de meldcode is.
- Het is belangrijk dat bij afname van soadiagnostiek, een zwangerschapstest en profylactische behandeling altijd aan de privacy van de patiënt wordt gedacht. Denk ook aan de rekeningen en automatisch opgestelde brieven die verstuurd worden. Op verzoek van de patiënt mag worden afgezien van informed consent bij de gezaghebber indien het kind tussen de 12-15 jaar is en in uitzonderingen indien het kind <12 jaar oud is. Overleg met medisch jurist en ethicus indien noodzakelijk.
- Wanneer orale noodanticonceptie geen optie is, moet de (kinder)gynaecoloog in consult worden gevraagd voor het inbrengen van een IUD. Zie http://nvog-documenten.nl voor de meest up-to-date adviezen die van toepassing zijn op de Nederlandse situatie.
- Om zowel onnodig testen als onnodige terughoudendheid bij testen te voorkomen, raden wij aan altijd te overleggen met een infectioloog of een soaspecialist (zoals (kinder)gynaecoloog). Het is aan te bevelen contact op te nemen met de arts-microbioloog van het betreffende ziekenhuis (voor het opstellen van lokale protocollen) over welke soatesten er in het betreffende ziekenhuis beschikbaar zijn.

- Idealiter gaat de voorkeur uit naar het testen van verdachten/plegers in plaats van het kind, om zo het kind niet onnodig te belasten. Indien de verdachte/pleger negatief test op soa is er geen indicatie het kind te testen of profylactisch te behandelen, tenzij er reden is om aan te nemen dat de verdachte recent besmet zou kunnen zijn en nog in de windowfase kan zitten. In de praktijk zijn deze situaties zeldzaam.
- Testen en eventueel behandelen van consensuele en niet-consensuele seksuele partners moet overwogen worden, inclusief familieleden wanneer sprake is van een positieve soatest. Ouders moeten worden getest indien er kans is op verticale of seksuele transmissie. In het algemeen kan voor dit laatste de huisarts ingeschakeld worden.
- Overleg indien van toepassing met de forensisch arts over de mogelijkheid dat het resultaat van een soatest wordt gebruikt als bewijs. Uitslagen van medisch onderzoek kunnen in Nederland gebruikt worden voor juridisch onderzoek. Alleen bij het veiligstellen van DNA-sporen is de zogenaamde 'chain of evidence' van belang.
- Als een soa-infectie wordt aangetroffen, moet met (puberale) kinderen ook de mogelijkheid van infectie door consensueel seksueel contact besproken worden, eventueel in afwezigheid van de ouders.

Literatuur

- Alink L, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg M, Pannebakker F, Vogels T, Euser S. *Kindermishandeling in Nederland anno 2010: de tweede nationale prevalentiestudie mishandeling van kinderen en jeugdigen (NPM-2010)*. Casimir Publishers, 2011.
- Barth J, Bermetz L, Heim E, Trelle S, Tonia T. The current prevalence of child sexual abuse worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* 2013; 58: 469-483.
- Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi C, Stefanaki C, Deligeoroglou E, Theodoridou K, Chrousos GP, Michos A. Genital HPV in children and adolescents: does sexual activity make a difference? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29: 228-233.
- CDC. *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.
- De Haas S, van Berlo W, Bakker F, Vanwesenbeeck I. Prevalence and characteristics of sexual violence in the Netherlands: the risk of revictimization and pregnancy: results from a national population survey. *Violence Vict* 2012; 27: 592-608.
- EAGA (Expert Advisory Group on AIDS). *Change to the recommended regimen for post-exposure prophylaxis (PEP).* September 2014. British HIV Association, 2014. http://www.bhiva.org/change-to-the-recommended-regimen-for-PEP.aspx.
- Euser S, Alink LR, Tharner A, van IJzerdoorn IMH, Bakermans-Kranenburg MJ. The prevalence of child sexual abuse in out-of-home care: increased risk for children with a mild intellectual disability. *J Appl Res Intell Disabil* 2016; 29: 83-92.
- Foster C, Tudor-Williams G, Bamford A. *Post-exposure prophylaxis (PEP) guidelines for children and adolescents potentially exposed to blood-borne viruses*. Date reviewed: June 2015. Children's HIV Association, 2015.
- Hahne SJ, de Melker HE, Kretzschmar M, Mollema L, van der Klis FR, van der Sande MA, Boot HJ. Prevalence of hepatitis B virus infection in The Netherlands in 1996 and 2007. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1469-1480.
- Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, Evans MF, McGee JO, O'Leary J. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 339-343.
- NRMSGK. *Op goede grond: de aanpak van seksueel geweld tegen kinderen*. Nationaal Rapporteur Mensenhandel en Seksueel Geweld tegen Kinderen, 2014.

- NVK. *Richtlijn diagnostiek bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen*. Mei 2016. Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde, 2016. https://www.nvk.nl/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/1693/default.aspx.
- Oranje AP, Miedema CJ, Bilo RAC. Seksueel overdraagbare aandoeningen. In: Van de Putte EM, Lukkassen IMA, Russel IMB, Teeuw AH. *Medisch handboek kindermishandeling*. Springer, 2013.
- RCPCH. *The physical signs of child physical abuse: an evidence- based review and guidance for best practice*. Royal College of Paediatrics and Child Health, 2015.

C4. Partnerwaarschuwing

C4.1 Inleiding

Een soaconsult omvat 3 delen: curatie (voorafgegaan door diagnostiek), counseling en partnerwaarschuwing. Dit is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Soa's kunnen zich manifesteren op veel lichaamslocaties en soadiagnoses in de 2e lijn worden gesteld bij diverse specialisten: dermatologen, gynaecologen, urologen, internisten, infectiologen, maag-darm-leverartsen, oogartsen, neurologen en reumatologen.

Er zijn uitgebreide draaiboeken (onder andere het LCI-draaiboek partnermanagement uit 2015) over partnerwaarschuwing op de soapoliklinieken van de GGD. Het is niet de bedoeling om in dit hoofdstuk een herhaling te geven van deze informatie, maar meer in te gaan op wat partnerwaarschuwing precies inhoudt, wat de specifieke aandachtspunten zijn voor partnerwaarschuwing en wanneer door te verwijzen naar de GGD.

Partnerwaarschuwing is het waarschuwen van seksuele contacten van mensen bij wie een soa is vastgesteld. Het beoogt deze groep mensen te bereiken en hen bewust te maken van het gelopen risico en het risico anderen te infecteren. De vaste partner van de indexpatiënt mag tijdens dit traject niet vergeten worden. Vaak roept het inlichten van partners pijnlijke vragen op en spelen emoties als angst, schaamte en boosheid een rol. De gewaarschuwden moeten zelf de keuze maken of zij zich laten testen en eventueel laten behandelen.

Voorwaarden voor partnerwaarschuwing:

- De diagnose van een soa moet met zekerheid zijn gesteld (de laboratoriumuitslag moet beschikbaar zijn).
- De soa moet te behandelen zijn.
- Onbehandeld kan de soa verdere complicaties veroorzaken bij de partner.
- Er moeten samenwerkingsafspraken worden gemaakt met andere betrokken professionals (GGD, huisartsen, verpleegkundig consulenten/specialisten hiv, gynaecologen etc.).

Partnerwaarschuwing heeft als doel:

- het voorkomen van (verdere) verspreiding van de soa;
- (vroeg)behandeling ter voorkoming van mogelijke complicaties;
- het voorkomen van herinfecties bij de indexpatiënt (zgn. 'pingponginfecties');
- het belang van veilig seksueel contact duidelijk maken.

C4.2 Methoden

Er zijn verschillende methoden van partnerwaarschuwing. Welke methode in een bepaalde situatie kan worden toegepast is afhankelijk van:

- de wens van de indexpatiënt;
- de informatie van de indexpatiënt over de te waarschuwen partner(s);
- de relatie van de indexpatiënt met de te waarschuwen partner(s);
- de bereikbaarheid van de te waarschuwen partner(s);
- de soa waarvoor gewaarschuwd wordt.

Het attenderen op partnerwaarschuwing is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts, maar kan worden gedelegeerd naar een directe medewerker zoals een verpleegkundige. Bij de GGD werken sociaal verpleegkundigen die gespecialiseerd zijn in het verrichten van partnerwaarschuwing. Zij kunnen worden ingeschakeld, ook als de diagnose niet bij de GGD is vastgesteld. Alvorens partnerwaarschuwing plaatsvindt is altijd toestemming van de indexpatiënt vereist. Welke partners gewaarschuwd moeten worden, hangt af van de gevonden soa bij de indexpatiënt en de aanwezigheid van klachten (zie tabel C4-1). Een eerder afgenomen serummonster kan uitsluitsel

geven over het moment van seroconversie en daarmee de termijn waarbinnen de partners moeten worden gewaarschuwd verkorten. Dit geldt ook voor andere serologisch vast te stellen infecties zoals syfilis en hepatitis B en C.

Wanneer niet wordt doorverwezen naar de GGD, zijn er zijn 2 vormen van partnerwaarschuwing die in de 2e lijn het meest bruikbaar zijn. Partnerwaarschuwing door de indexpatiënt en partnerwaarschuwing door de hulpverlener. Voor overige methoden van partnerwaarschuwing, zoals netwerkwaarschuwing of waarschuwing met behulp van een contract, zie het LCI-draaiboek partnermanagement.

Partnerwaarschuwing door de indexpatiënt (patient referral)

De indexpatiënt neemt zelf de verantwoordelijkheid om zijn/haar seksuele partner(s) te waarschuwen. Dit is de meest toegepaste methode, maar niet per definitie de meest effectieve methode (Fenton, 1998; Mathews, 2003; Hogben, 2004). Het is van belang dat de hulpverlener de indexpatiënt met de soa bijstaat en uitleg geeft over de manier waarop de sekspartners het beste gewaarschuwd kunnen worden (LCI, 2015). Hierbij kan gebruik worden gemaakt van contactstroken of online.

Partnerwaarschuwing door de hulpverlener (provider referral)

Indien de indexpatiënt aangeeft de partner niet zelf te willen waarschuwen, kan de hulpverlener het eventueel overnemen, met toestemming van de indexpatiënt. De hulpverlener kan gebruik maken van brief, e-mail, telefoon of sociale media Hierbij is het van belang dat de indexpatiënt anoniem blijft.

Hulpmiddelen voor partnerwaarschuwing

Middelen die partnerwaarschuwing kunnen ondersteunen, zijn:

- contactstroken;
- online partnerwaarschuwing.

Contactstroken

De hulpverlener geeft een contactstrook mee aan de indexpatiënt. Op de strook worden de gediagnosticeerde soa en de noodzaak van diagnostiek en behandeling genoemd. Er worden geen gegevens van de indexpatiënt (ook geen gecodeerde) op de contactstrook vermeld. De indexpatiënt geeft of stuurt de contactstroken aan zijn/haar partners. Op basis van de gegevens op de contactstrook kan de hulpverlener bij wie de gewaarschuwde partner zich meldt soadiagnostiek afnemen.

Online partnerwaarschuwing.

De hulpverlener kan op de site https://partnerwaarschuwing.nl een code aanmaken die wordt meegegeven aan de patiënt. Hij of zij kan vervolgens inloggen op de website en waarschuwt partners via een standaard-e-mail of -sms, indien gewenst anoniem. De partner ontvangt een bericht met een eigen code en kan daarmee zien voor welke soa hij of zij gewaarschuwd is. Zie voor meer informatie https://partnerwaarschuwing.nl/partnerwaarschuwing-voor-professionals.

C4.3 Gesprek met de indexpatiënt over partnerwaarschuwing

Het kort bespreekbaar maken van het belang van partnerwaarschuwing met de cliënt tijdens het pre-testgesprek, helpt de cliënt om zich voor te bereiden op het waarschuwen van de partner. De diagnose en het behandeladvies met bijbehorende informatie worden besproken door de behandelaar. Hierna wordt partnerwaarschuwing verder besproken door de behandelaar of een gespecialiseerd verpleegkundige, waarbij:

- aanvullende informatie over de betreffende soa wordt gegeven en de wijze waarop soa's voorkomen kunnen worden;
- de partners worden vastgesteld die in aanmerking komen voor partnerwaarschuwing op basis van de soa, seksueel gedrag en de mogelijkheden tot waarschuwing (zie tabel C4-1).
- uitleg wordt gegeven over vormen van partnerwaarschuwing;
- afspraken worden gemaakt met de cliënt, ook over een eventueel vervolggesprek (indien dit nog niet is gebeurd, kan het proces door de GGD worden overgenomen);

- samenwerkingsafspraken tussen verschillende disciplines/specialisten en de GGD worden gemaakt;
- partnerwaarschuwing wordt uitgevoerd.

Advies seksuele onthouding

- Het advies van onthouden van seksueel contact wordt bepaald door een aantal factoren, onder andere de duur van besmettelijkheid na de behandeling met antibiotica. Deze is vaak korter dan de geadviseerde periode. Voor alle soa's geldt dat er bij voorkeur geen seksueel contact is met de huidige partner totdat deze getest en behandeld is (zie tabel C4-1).

C4.4 Partnerwaarschuwing bij hivinfectie

Een cliënt met de diagnose hivinfectie wordt doorverwezen naar een erkend hivbehandelcentrum (zie ook https://www.hiv-monitoring.nl/nederlands/medische-professionals/hiv-behandelcentra). In elk hivbehandelcentrum is een verpleegkundig consulent/specialist hiv werkzaam waarmee partnerwaarschuwing moet worden kortgesloten.

De rol van verpleegkundig consulent/specialist hiv is het ondersteunen bij partnerwaarschuwing door de indexpatiënt of het zelf uitvoeren van partnerwaarschuwing. Als partnerwaarschuwing niet lukt, kan de GGD ingeschakeld worden. Gezien het chronische karakter van een hivinfectie dient ook in vervolggesprekken partnerwaarschuwing bij hernieuwd risicovolle contacten aandacht te krijgen.

C4.5 Grenzen aan het hulpverlenerschap

Het uitgangspunt binnen de soabestrijding is dat in geval van seksueel contact tussen 2 individuen het een verantwoordelijkheid van beiden is om de eigen gezondheid te beschermen en de mogelijke nadelige consequentie van het contact te voorkomen. Uiteraard geldt dit niet indien er sprake is van machtsongelijkheid en/of seksueel misbruik. Van de indexpatiënt mag medewerking verwacht worden aan het waarschuwen van zijn/haar seksuele partner(s). Er moet met nadruk gesteld worden dat deze verantwoordelijkheid alleen bij de indexpatiënt ligt en niet bij de hulpverlener. De hulpverlener heeft een ondersteunende rol in dit proces. Voor meer informatie wat betreft de partnerwaarschuwing, zie het LCI-draaiboek partnermanagement.

Voor een overzicht van wie te waarschuwen en over welke periode, de besmettelijkheid na behandeling en advies over seksuele onthouding, zie tabel C4-1 voor alle verwekkers, en tabel C4-2 voor klinische syndromen. Deze tabellen zijn overgenomen uit het LCI-draaiboek partnermanagement (in het draaiboek zijn ook achtergronden voor de keuzes beschreven).

Tabel C4-1. Partnermanagement per soa. Wie en periode van waarschuwen, besmettelijkheid na behandeling, advies seksuele onthouding en management sekspartners.

Soa & windowfase	**Partnerwaarschuwing & nazorg: WIE en PERIODE (uitgaand van incubatietijd)**	**Besmettelijkheid na behandeling**	**Advies seksuele onthouding*** ***meldingsplicht GGD***	**Management van sekspartner: onderzoek, epidemiologisch meebehandelen, follow-up**
Chlamydia trachomatis (Ct) 1-3 weken	Symptomatische Ct bij man (urethritis): alle partners sinds begin klachten en de 4-6 weken[#] daarvoor. Asymptomatische Ct bij man en Ct bij alle vrouwen: alle partners van de laatste 6 maanden. Als laatste partners >6 maanden geleden verder terug gaan. Advies heteroseksuelen: opnieuw Ct-test laten doen na 4-6 maanden. Hertestbeleid om nieuwe (her)infectie op te sporen. Voor MSM geldt een halfjaarlijks soa-testadvies.	DNA aanwezig tot 4-6 weken na behandeling; dit DNA is waarschijnlijk niet besmettelijk.	Azitromycine 1000 mg eenmalig; 7 dagen geen seks na behandeling. Doxycycline 100 mg 2 dd 7 dagen; geen seks totdat 7-daagse behandeling klaar is.	Huidige sekspartners testen en direct behandelen. Recente (ex-)sekspartners <60 dagen: testen en overwegen om blind mee te behandelen (frequentie sekscontact/aard sekscontact). Sekspartners >60 dagen geleden: testen en pas behandelen bij bewezen soa.
Lymphogranuloma venereum (LGV) 1-5 weken	Symptomatische LGV (doorgaans proctitis): alle partners uit voorafgaande 4-6 weken voorafgaand aan begin klachten. Asymptomatische LGV: alle partners uit de 6 maanden voor aanvang van de klachten en/of het vaststellen van de diagnose. Laatste seksuele contact >6 maanden geleden: verder teruggaan in de tijd.	LGV proctitis tot 16 dagen na start behandeling aangetoond (De Vries 2009).	Doxycycline 100 mg 2 dd 21 dagen; geen seks tot einde behandeling.	Verificatie diagnose bij indexcliënt. Partner testen. Huidige en ex-partner: doxycycline 100 mg 2 dd 21 dagen, kan gestopt als LGV negatief/niet aantoonbaar. Partners met LGV-verdachte klachten zoals proctitis: doxycycline 100 mg 2 dd, gedurende 21 dagen. NB Gewaarschuwden voor LGV met chlamydia extragenitaal: doortesten LGV.

Soa & windowfase	Partnerwaarschuwing & nazorg: WIE en PERIODE (uitgaand van incubatietijd)	Besmettelijkheid na behandeling	Advies seksuele onthouding* *meldingsplicht GGD*	Management van sekspartner: onderzoek, epidemiologisch meebehandelen, follow-up
Gonorroe 2 dagen-3 weken (bij vrouwen asymptomatische persisterende infecties aangetoond tot 6 maanden (LCI))	Symptomatische gonorroe mannen: alle partners sinds begin klachten en de 4-6 weken[#] daarvoor. Asymptomatische gonorroe en vrouwen: alle partners van de laatste 6 maanden.	Waarschijnlijk 24 uur na behandeling met ceftriaxoninjectie.	7 dagen geen seks na R/ceftriaxon.	Bij voorkeur geverifieerde diagnose bij indexcliënt. Huidige sekspartners testen en blind meebehandelen (bij geverifieerde diagnose indexcliënt). Asymptomatische ex-partners maanden geleden: testen en behandelen indien positief. Symptomatische partners behandelen conform protocol urethritis.
Syfilis I 10-90 dagen (3 weken)	Alle partners sinds begin van de klachten en de 3 maanden daarvoor.	Zie advies onthouding.	In geval van penicilline: geen seksueel contact tot 7 dagen na het einde van de behandeling en het ulcus genezen is/klachtenvrij. In geval van doxycycline: 7 dagen na stopppen.[##]	Diagnose indexcliënt verifiëren. Ex-sekspartners van >90 dagen geleden testen en behandelen indien positief. Blootstelling aan indexcliënt met L1, L2 of LLR in de laatste 90 dagen: sekspartner kan nog negatief zijn en dient presumptief behandeld te worden en serologisch vervolgd (huidig en ex/los en vast). Als huidige sekspartner niet meebehandeld wil worden, kan 3-wekelijks screeningstest gedaan worden tot week 12. Lichamelijk onderzoek (ulcus? roseolen? exantheem?). NB Negatieve partners hertesten 6 weken en 12 weken na laatste sekscontact.
Syfilis II 4-8 (6) weken na syfilis I klachten; tot 6-12 maanden na besmetting	Alle partners sinds begin van de klachten en de 6 maanden daarvoor. Bij eerdere negatieve syfilisscreening: alle sekspartners tot 3 maanden voorafgaand aan laatste negatieve test.			
Syfilis latens recens (seroconversie in laatste 12 maanden)	Alle partners van de afgelopen 12 maanden. Bij eerdere negatieve syfilisscreening: alle sekspartners tot 3 maanden voorafgaand aan laatste negatieve test.			
Syfilis latens van onbepaalde duur VDRL/RPR ≥1:8 besmettelijk	Alle partners van de afgelopen 24 maanden.			
Syfilis latens tarda en syfilis III (niet-besmettelijke syfilis)	Bij langdurige relatie: waarschuw partner en eventuele kinderen van vrouwelijke cliënten (LCI, 2015).	Onwaarschijnlijk dat er 1 jaar na besmetting nog besmettelijke laesies zijn	Daarom geen adviezen m.b.t. seksuele onthouding.	Huidige partner testen, behandelen op basis van de testuitslag.

Soa & windowfase	Partnerwaarschuwing & nazorg: WIE en PERIODE (uitgaand van incubatietijd)	Besmettelijkheid na behandeling	Advies seksuele onthouding* *meldingsplicht GGD*	Management van sekspartner: onderzoek, epidemiologisch meebehandelen, follow-up
Hiv seroconversie zelden na 3 maanden, veelal seroconversie binnen 45 dagen, P24 antigen aantoonbaar vanaf 15 dagen na besmetting (Fiebig 2003, Hoornenborg 2014)	Bij eerdere negatieve hivtest: **alle** sekspartners tot 3 maanden voorafgaand aan laatste negatieve test. Zonder eerdere negatieve hivtest: huidige sekspartner(s) en ex-partners van **minstens** 1 jaar terug, indien mogelijk nog eerder terug. Bij klachten van acuut retroviraal syndroom kan de periode ingekort worden tot 3 maanden. Bij waarschuwing langer dan 1 jaar terug: partners waarmee duidelijk risico is gelopen.		Seksueel contact met condoom met losse en vaste partners. Bespreken bij acute hiv-infectie of seroconversie laatste 6 maanden: hoge besmettelijkheid.	Bij elke hivdiagnose (ook sneltest positief) navragen of er seksueel contact <72 uur is; bij mogelijke overdracht van hiv PEP adviseren. Uitvragen klachten van retroviraal syndroom, lichamelijk onderzoek. Bij hivgewaarschuwden met negatieve combotest advies hertesten 3-4 weken na laatste contact en einde windowfase (3 maanden) of eerder bij klachten passend bij acuut retroviraal syndroom (griepachtig, huidklachten); zie Draaiboek Consult Seksuele gezondheid, hoofdstuk testbeleid.
Hepatitis B 40-160 dagen	Acute hepatitis B: partners laatste 6 maanden. Chronische HBV: tot minstens 1 jaar terug (uitvoer afdeling IZB). Meldingsplichtig aan afdeling infectieziektebestrijding GGD.	Besmettelijk 6 weken voor geelzucht.		Melding aan afdeling Infectieziektebestrijding GGD, daar advies t.a.v. testen en vaccinatie risicocontacten.
Hepatitis A 15-45 dagen	Meldingsplichtig (spoed!) aan afdeling infectieziektebestrijding GGD. Besmettelijk 2 weken voor tot een week na geelzucht. Zonder geelzucht: risicoanamnese. Waarschuwen tot 6 weken voor begin icterus of diagnose indien geen klachten	Besmettelijk 2 weken voor tot 1 week na geelzucht.		Melding aan afdeling Infectieziektebestrijding GGD, daar advies testen en vaccinatie risicocontacten.

Soa & windowfase	Partnerwaarschuwing & nazorg: WIE en PERIODE (uitgaand van incubatietijd)	Besmettelijkheid na behandeling	Advies seksuele onthouding* *meldingsplicht GGD*	Management van sekspartner: onderzoek, epidemiologisch meebehandelen, follow-up
Hepatitis C 90% seroconversie binnen 3 maanden, maar tot 9 maanden Seroconversie bij hivpositieven vertraagd	MSM-contacten (anaal, oraal, vingeren, rectaal penetratie) 2 weken voor geelzucht, indien geen icterus minimaal 6, indien mogelijk 9 maanden terug (of 3 maanden voor laatste negatieve test).	Gedurende infectie tot succesvolle behandeling (niet aantoonbare viral load).		Recente infecties meldingsplichtig aan afdeling infectieziektebestrijding GGD. Screening gewaarschuwden met anti-HCV, bij hivpos. overweeg leverfuncties en op indicatie HCV RNA (Thomson, 2009).
Herpes genitalis (HSV) 2-10 dagen	Partnerwaarschuwing is niet zinvol, het informeren van vaste partners wel.		Zichtbare laesies: geen seksueel contact.	Het feit dat herpes vaak overgedragen wordt door asymptomatische dragers maakt effectieve preventie bijzonder lastig.
Condyloma acuminata (HPV)	Partnerwaarschuwing is niet zinvol, het informeren van vaste partners wel			
Trichomoniasis 5-28 dagen	Alle partners voorafgaande 4 weken.		Geen seksueel contact tot 1 week na metronidazol-behandeling (2 gram stat).	Bij geverifieerde diagnose testen en meebehandelen, ongeacht klachten.
Scabiës 2-6 weken	Alle sekspartners sinds klachten en 2 maanden ervoor (LCI, 2014). Ook alle gezinsleden/huisgenoten, personen met >15 minuten huidcontact, bed gedeeld.			Meebehandelen alle gewaarschuwden tegelijk met indexcliënt plus hygiënische maatregelen. NB Bij grotere groepen, betrokkenheid van instellingen: schakel GGD-afdeling Infectieziektebestrijding in.
Pediculosis Pubis onbekend, minimaal 5 dagen	Alle partners 2 maanden terug.			Huidige sekspartner (McClean, 2013).
Chancroïd 3-10 dagen	Partners van 10 dagen voor klachten.			Alle partners zekerheidsbehandeling.

* Bij voorkeur seksuele onthouding, indien niet mogelijk beschermd seksueel contact. Altijd tot klachten over zijn en tot partner behandeld is los van genoemde periodes.

[#] Ter info: gezien incubatietijd Ct en Ng lijkt 4 weken voldoende. In deze MDR-soa staat 4-6 weken; BASHH: 4 weken, CDC: 2 maanden.

[##] Geen literatuur hierover gevonden. Zelfde periode aanhouden als bij penicilline.

Tabel C4-2. Partnermanagement per syndroom.

Syndroom & incubatieperiode	**Partnerwaarschuwing & nazorg: WIE en PERIODE (uitgaand van incubatietijd)**	**Advies seksuele onthouding***	**Epidemiologisch meebehandelen van sekspartners**
Urethritis (Ct/Ng/NGU)	Alle partners uit 4-6 weken[#] voorafgaand aan het begin van de klachten. Ook zonder labuitslag waarschuwen laatste sekspartner.	Geen seksueel contact totdat klachten verdwenen zijn en in elk geval tot 1 week na de laatste pilinname.	Sekspartners laatste 4-6 weken testen en behandelen op basis van testuitslag. Dit reeds bespreken bij eerste consult bij behandeling klinische urethritis. Overweeg behandeling huidige partner (vrouw) onafhankelijk van laboratoriumuitslag voor chlamydia-infectie.
Proctitis	*Symptomatisch*: alle partners uit 4-6 weken voorafgaand aan het begin van de klachten. *Asymptomatisch*: afhankelijk van gevonden soa (zie daar)	Geen seksueel contact totdat klachten verdwenen zijn, in elk geval tot einde antibiotische therapie.	Partners uit laatste 4-6 weken voor gevonden soa meebehandelen.
Epididymo-orchitis incubatieperiode onbekend	*Symptomatisch Ct/Ng*: alle partners uit 4-6 weken voorafgaand aan het begin van de klachten. Indien geen verwekker aangetoond: afgelopen 6 maanden.	Geen seksueel contact totdat klachten verdwenen zijn, in elk geval tot einde antibiotische therapie.	Overweeg: behandeling huidige partner (vrouw) onafhankelijk van laboratorium uitslag voor chlamydia-infectie.
PID incubatieperiode onbekend	Indien soa aangetoond: alle partners van de 4-6 weken voor het begin van de klachten. Indien geen verwekker aangetoond: afgelopen 6 maanden.	Geen seksueel contact totdat klachten verdwenen zijn, in elk geval tot einde antibiotische therapie.	Meebehandelen huidige partner minimaal voor chlamydia, overweeg ook empirische behandeling van gonorroe bij huidige partner onafhankelijk van labresultaat.

* Bij voorkeur seksuele onthouding, indien niet mogelijk beschermd seksueel contact. Altijd tot klachten over zijn en tot partner behandeld is los van genoemde periodes.
[#] BASHH: Ct 4 weken, Ng 2 weken. Omdat het om Ct en Ng kan gaan periode gelijk trekken. In belang opsporing in elk geval 4 weken.

Samenvatting

Er zijn verschillende vormen van partnerwaarschuwing.

De volgende vormen zijn mogelijk in de 2e lijn (door behandelaar en/of gespecialiseerd verpleegkundige):

- partnerwaarschuwing door de indexpatiënt (met behulp van contactstrook);
- partnerwaarschuwing door de hulpverlener zelf.

Bij partnerwaarschuwing in de 2e lijn kan de GGD worden ingeschakeld voor ondersteuning.

Denk bij MSM en bezoekers van parenclubs aan mogelijke bronnen in netwerken en schakel de GGD in.

Als een soa is gediagnosticeerd, moet het volgende worden gedaan (zie ook tabel C4-1):

- de periode vaststellen waarin sekspartners besmet kunnen zijn om te bepalen welke partners gewaarschuwd moeten worden;
- bepalen op welke wijze partnerwaarschuwing plaatsvindt;
- besluiten welke preventieve maatregelen worden genomen en welke afspraken moeten worden gemaakt.

Wanneer een hivinfectie in de 2e lijn is gediagnosticeerd, wordt partnerwaarschuwing kortgesloten met een verpleegkundig consulent/specialist hiv.

Literatuur

- De Vries HJ, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morré SA. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e53-e56.
- Fenton KA, Chippindale S, Cowan FM. Partner notification techniques. *Dermatol Clin* 1998; 16: 669-672.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrant C, Smith R, Conrad A, Kleinman SH, Busch MP. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17: 1871-1879.
- Hawkes S, Mabey D, Mayaud P. Partner notification for the control of sexually transmitted infections. *BMJ* 2003; 327: 633-634.
- Hogben M, St Lawrence JS, Montaño DE, Kasprzyk D, Leichliter JS, Phillips WR. Physicians' opinions about partner notification methods: case reporting, patient referral, and provider referral. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 30-34.
- Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 454-461.
- Hoornenborg E, de Bree GJ. HIV-testen bij mannen die seks hebben met mannen:de implicaties van frequenter testen en een nieuwe HIV-teststrategie. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2014; 9: 91-96.
- LCI. *Draaiboek soa en hiv partnermanagement*. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, 2015. https://lci.rivm.nl/draaiboeken/soa-en-hiv-partnermanagement.
- Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Guttmacher S. Partner notification. *Clin Evid* 2002; 7: 1445-1451.
- Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Lombard C, Guttmacher S, Oxman A, Schmid G. Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases. *Cochrane Library* 2003; issue3.

- McClean H, Radcliffe K, Sullivan A, Ahmed-Jushuf I. 2012 BASHH statement on partner notification for sexually transmissible infections. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 253-261.
- Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23: 89-93.