

RIVM rapport 441500 011

SOA en AIDS in Nederland

Redactie: M.J.W. van de Laar, R.J. Beuker,
J. Rijlaarsdam, Y.T.H.P. van Duynhoven

december 2000

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van Inspectie Gezondheidszorg, in het kader van project 441500, “Epidemiologie en surveillance van SOA”, mijlpaal december 2000.

Abstract

This current status covers the most important sexually transmitted diseases (STD) from the public health perspective. These include gonorrhoea, syphilis, infection with *Chlamydia trachomatis*, genital infection with the human papilloma virus (HPV), hepatitis B, genital herpes, infection due to the human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical features and microbiological aspects of the sexually transmitted pathogens are discussed, along with the pathogenesis of the diseases. In view of their significance for public health, the infection's transmission and level of contagiousness are evaluated for modelling an infection's spread. The currently used diagnostics and achievements in microbiological testing have been reviewed in relation to their epidemiological qualifications. Various therapeutic measures per disease have been highlighted. In referring to the occurrence of STD in the Netherlands, a discussion is included on the available data on incidence and prevalence of several STD risk factors, and figures on morbidity and mortality. Comparisons with international data have been made. The organisation, financing and current status of STD control in the Netherlands is overviewed. The most important developments in STD and AIDS are outlined briefly.

The incidence of gonorrhoea and syphilis seems to have stabilised in the last few years, although recent increases in gonorrhoea and syphilis were reported by several cities in Europe, including Amsterdam. The present surveillance systems do not allow accurate determination of the current magnitude of the national STD problem. Due to a revision of the legislation, STD are no longer included in the notification system. No national data is available for chlamydial infection, but several recent prevalence studies indicate high rates. In 2001 the Health Council will decide on national screening of chlamydial infection. The data on HPV and herpes are based on the STD registration at municipal health services. Results from a population-based seroprevalence study showed 1 out of 12 Dutch inhabitants to have serological evidence of a prior genital herpes. The incidence of hepatitis B viral infection has stabilised over the years. In 2001 the Health Council will advise on the vaccination policy against hepatitis B. Since the introduction of an effective antiretroviral therapy, the AIDS registration is regarded as insufficient for monitoring HIV epidemics, so HIV registration needs to be considered. New surveillance systems for STD and HIV need to be developed in the near future. The Ministry of Health will decide on this matter in 2001.

Voorwoord

“SOA en AIDS in Nederland” is een actualisering van de in 1993 en 1996 verschenen RIVM rapporten 441500.001 en 441500.006. Dit rapport heeft als doel om verschillende aspecten van seksueel overdraagbare aandoeningen (en de aangrijpingspunten voor onderzoek) te integreren en in kaart te brengen. Deze aspecten worden beschreven, elk vanuit de specifieke deskundigheid van de epidemioloog en de microbioloog. Net als in het tweede rapport zijn in dit rapport een aantal hoofdstukken door onderzoekspartners in den lande geschreven. Hierbij is aan hen redactionele vrijheid gegeven hun kennis en visie ten aanzien van het specifieke onderwerp te beschrijven. Sommige paragrafen zijn daarom iets uitgebreider dan andere.

Dit rapport geeft voor zeven verschillende seksueel overdraagbare aandoeningen (inclusief HIV/AIDS) een overzicht van de beschikbare gegevens over het vóórkomen in Nederland, van recente ontwikkelingen op diagnostisch en epidemiologisch terrein en van huidige en gewenste interventie- en preventiemaatregelen.

Voor hun bijdrage aan de totstandkoming van het rapport willen wij een aantal personen bedanken. Dhr. J.M. Ossewaarde (RIVM-LIO) danken wij voor zijn ondersteuning bij het benaderen van externe auteurs. Dhr. A.H.P. Luijben (RIVM-VTV) danken wij voor het beschikbaar stellen van de gegevens van de Landelijke Medische Registratie. Voor het aanleveren van gegevens over gonokokken-resistentie willen wij dhr. A.J. de Neeling en mevrouw M.G. Van Santen-Verheuvél (RIVM-LIO) bedanken. Dhr. J.G. Loeber (RIVM-LIS) willen wij bedanken voor het beschikbaar stellen van gegevens over de zwangerschapsscreening hepatitis B. Tot slot willen wij dhr. E.M. van der Snoek van de GGD Rotterdam bedanken voor het aanleveren van gegevens over de SOA-polikliniek Rotterdam.

Dr. Ir. M.J.W. van de Laar, epidemioloog,
Projectleider SOA/hepatitis/AIDS,
Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie

Auteurs

Drs. R.J. Beuker, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. C.A.B. Boucher, viroloog, Microbiologisch Diagnostisch Centrum Virologie, AZU, Utrecht

Dr. A.J.C. van den Brule, moleculair bioloog, afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. A.J.J. Coenen, directeur Stichting soa-bestrijding, Utrecht

Dr. Y.T.H.P. van Duynhoven, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. Ir. M.J.W. van de Laar, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. R.A. de Man, gastroenteroloog, Sectie Leverziekten en Levertransplantaties, AZR, Rotterdam

Prof. Dr. C.J.L.M. Meijer, klinisch patholoog, afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. E.L.M. Op de Coul, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. P.G. Peerbooms, microbioloog, streeklaboratorium, GG&GD Amsterdam

Ir. J. Rijlaarsdam, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. A.J. Scheffer, viroloog, afdeling medische microbiologie RUG, Groningen

Dr. J.F.P. Schellekens, medisch microbioloog, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening, RIVM, Bilthoven

Dr. J. Schirm, viroloog, streeklaboratorium, Groningen

Dr. P.J.F. Snijders, moleculair bioloog, afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. I.K. Veldhuijzen, epidemioloog, Centrum voor Infectieziektenepidemiologie, RIVM, Bilthoven

Dr. R. Verkooyen, microbioloog, AZR, Rotterdam

Dr. P.C. van Voorst Vader, dermatoloog, afdeling dermato-venereologie, AZG, Groningen

Dr. S. Welling-Wester, viroloog, afdeling medische microbiologie RUG, Groningen

Inhoud

| | |
|---|-----------|
| Afkortingen | 9 |
| Samenvatting | 11 |
| 1. Inleiding | 13 |
| 1.1 Aanleiding en doelstelling | 13 |
| 1.2 Materiaal en methode | 14 |
| 1.2.1 Overzicht SOA-registratiesystemen | 15 |
| 1.2.2 Ontwikkelingen in de SOA-surveillance | 18 |
| 1.3 Opbouw van het rapport | 20 |
| 1.4 Referenties | 22 |
| 2. Gonorroe | 23 |
| 2.1 Het ziektebeeld van gonorroe | 23 |
| 2.1.1 Microbiologie en pathogenese | 23 |
| 2.1.2 Klinische verschijnselen | 27 |
| 2.1.3 Diagnostiek van gonorroe | 29 |
| 2.1.4 Behandeling van gonorroe | 30 |
| 2.2 Het voorkomen van gonorroe in Nederland | 32 |
| 2.2.1 Incidentie en prevalentie | 32 |
| 2.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 35 |
| 2.2.3 Risicofactoren voor gonorroe | 36 |
| 2.2.4 Vergelijking met het buitenland | 38 |
| 2.3 Samenvatting en conclusies | 41 |
| 2.4 Referenties | 42 |
| 3. Syfilis | 49 |
| 3.1 Het ziektebeeld van syfilis | 49 |
| 3.1.1 Microbiologie en pathogenese | 49 |
| 3.1.2 Klinische verschijnselen | 51 |
| 3.1.3 Diagnostiek van syfilis | 53 |
| 3.1.4 Behandeling van syfilis | 57 |
| 3.2 Het voorkomen van syfilis in Nederland | 60 |
| 3.2.1 Incidentie en prevalentie | 60 |
| 3.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 62 |
| 3.2.3 Risicofactoren voor syfilis | 62 |
| 3.2.4 Vergelijking met het buitenland | 64 |
| 3.3 Samenvatting en conclusies | 66 |
| 3.4 Referenties | 67 |

| | |
|--|------------|
| 4. Chlamydia trachomatis | 71 |
| 4.1 Het ziektebeeld van chlamydia | 71 |
| 4.1.1 Microbiologie en pathogenese | 71 |
| 4.1.2 Klinische verschijnselen | 73 |
| 4.1.3 Diagnostiek van chlamydia | 75 |
| 4.1.4 Behandeling van chlamydia | 80 |
| 4.2 Het voorkomen van chlamydia in Nederland | 82 |
| 4.2.1 Incidentie en prevalentie | 82 |
| 4.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 84 |
| 4.2.3 Risicofactoren voor chlamydia | 85 |
| 4.2.4 Vergelijking met het buitenland | 87 |
| 4.3 Samenvatting en conclusies | 89 |
| 4.4 Referenties | 90 |
| 5. Genitale infecties met humaan papillomavirus (HPV) | 97 |
| 5.1 Het ziektebeeld van genitale HPV-infecties | 97 |
| 5.1.1 Virologie en pathogenese | 97 |
| 5.1.2 Klinische verschijnselen | 100 |
| 5.1.3 Diagnostiek van HPV-infecties | 102 |
| 5.1.4 Behandeling van HPV-infecties | 105 |
| 5.2 Het voorkomen van genitale HPV-infecties in Nederland | 106 |
| 5.2.1 Incidentie en prevalentie | 106 |
| 5.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 107 |
| 5.2.3 Risicofactoren voor genitale HPV-infecties | 107 |
| 5.2.4 Vergelijking met het buitenland | 109 |
| 5.3 Samenvatting en conclusies | 110 |
| 5.4 Referenties | 111 |
| 6. Hepatitis B | 115 |
| 6.1 Het ziektebeeld van hepatitis B | 115 |
| 6.1.1 Microbiologie en pathogenese | 115 |
| 6.1.2 Klinische verschijnselen | 119 |
| 6.1.3 Diagnostiek van hepatitis B | 120 |
| 6.1.4 Behandeling van hepatitis B | 122 |
| 6.2 Het voorkomen van hepatitis B in Nederland | 123 |
| 6.2.1 Incidentie en prevalentie | 123 |
| 6.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 125 |
| 6.2.3 Risicofactoren voor hepatitis B | 126 |
| 6.2.4 Vergelijking met het buitenland | 128 |
| 6.3 Samenvatting en conclusies | 130 |
| 6.4 Referenties | 131 |

| | |
|---|------------|
| 7. Herpes genitalis | 135 |
| 7.1 Het ziektebeeld van herpes genitalis | 135 |
| 7.1.1 Microbiologie en pathogenese | 135 |
| 7.1.2 Klinische verschijnselen | 139 |
| 7.1.3 Diagnostiek van herpes genitalis | 141 |
| 7.1.4 Behandeling van herpes genitalis | 143 |
| 7.2 Het voorkomen van herpes genitalis in Nederland | 145 |
| 7.2.1 Incidentie en prevalentie | 145 |
| 7.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 147 |
| 7.2.3 Risicofactoren voor herpes genitalis | 147 |
| 7.2.4 Vergelijking met het buitenland | 148 |
| 7.3 Samenvatting en conclusies | 150 |
| 7.4 Referenties | 151 |
| 8. HIV-infecties en AIDS | 157 |
| 8.1 Het ziektebeeld van HIV-infecties en AIDS | 157 |
| 8.1.1 Microbiologie en pathogenese | 157 |
| 8.1.2 Klinische verschijnselen | 160 |
| 8.1.3 Diagnostiek van HIV-infecties en AIDS | 161 |
| 8.1.4 Behandeling van HIV-infecties en AIDS | 163 |
| 8.2 Het voorkomen van HIV-infecties en AIDS in Nederland | 167 |
| 8.2.1 Incidentie en prevalentie | 167 |
| 8.2.2 Morbiditeit en mortaliteit | 170 |
| 8.2.3 Risicofactoren voor HIV-infecties en AIDS | 171 |
| 8.2.4 Vergelijking met het buitenland | 173 |
| 8.3 Samenvatting en conclusies | 175 |
| 8.4 Referenties | 176 |
| 9. Preventie en beleid in de Nederlandse SOA-bestrijding | 191 |
| 9.1 De organisatie van de Nederlandse SOA-bestrijding | 191 |
| 9.1.1 Decentralisatie | 191 |
| 9.1.2 Afstemming curatie en preventie | 192 |
| 9.1.3 Actoren in de Nederlandse SOA-bestrijding | 193 |
| 9.2 Gedragsgerichte preventie van SOA: het stimuleren van veilig vrijen | 194 |
| 9.2.1 Massamediale campagnes | 194 |
| 9.2.2 Preventie-activiteiten gericht op jongeren | 197 |
| 9.2.3 Preventie gericht op mannen die seks hebben met mannen | 197 |
| 9.2.4 Preventie gericht op prostitue(e)s | 198 |
| 9.3 Preventie door vaccinatie, screening en bron- en contactopsporing | 200 |
| 9.3.1 Vaccinatie tegen Hepatitis B | 200 |
| 9.3.2 Screening | 201 |
| 9.3.3 Bron- en contactopsporing | 202 |
| 9.4 Kwaliteitsbeleid | 203 |
| 9.5 Tot Slot | 204 |
| 9.6 Referenties | 205 |
| 10. Beschouwing | 207 |
| Bijlage 1 Verzendlijst | 211 |

Afkortingen

| | |
|------------|--|
| AIDS | Acquired Immunodeficiency Syndrome |
| antiHBc | antistoffen tegen Hepatitis B-core-antigeen |
| antiHBcIgG | antistoffen tegen Hepatitis B-core-antigeen klasse IgG |
| antiHBcIgM | antistoffen tegen Hepatitis B-core-antigeen klasse IgM |
| antiHBc | antistoffen tegen Hepatitis B-e-antigeen |
| antiHBs | antistoffen tegen Hepatitis B-oppervlakte-antigeen |
| AZT | Zidovudine |
| CAH | Chronisch Actieve Hepatitis |
| CBO | Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CIN | Cervicale Intraepitheliale Neoplasie |
| CMR | Continue Morbiditeits Registratie |
| CPH | Chronisch Persisterende Hepatitis |
| CT | Chlamydia trachomatis |
| EIA | Enzyme Immuno Assay |
| ELISA | Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay |
| EUG | Extra-Uteriene Graviditeit |
| GG&GD | Gemeentelijke Geneeskundige en GezondheidsDienst |
| GGD | Gemeentelijke Gezondheidsdienst |
| HBcAg | Hepatitis B-core-antigeen |
| HBeAg | Hepatitis B-e-antigeen |
| HBsAg | Hepatitis B-oppervlakte-antigeen |
| HBV | Hepatitis B virus |
| HCC | Hepatocellulair Carcinoom |
| HCV | Hepatitis C virus |
| HDV | Hepatitis D virus |
| HEV | Hepatitis E virus |
| HIV | Humaan Immunodeficiëntie Virus |
| HPV | Humaan PapillomaVirus |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IGZ | Inspectie voor de Gezondheidszorg |
| ISIS | Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem |
| LCR | Ligase Chain Reaction |
| LMR | Landelijke Medische Registratie |
| LPS | Lipopolysaccharide |
| MIC | Minimum Inhibitory Concentration |
| NGU | Niet-Gonorroïsche Urethritis |
| NIVEL | Nederlands Instituut voor onderzoek van de Gezondheidszorg |
| NSCK | Nederlands Signalerings Centrum voor Kindergeneeskunde |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (polymerase ketting reactie) |
| PID | Pelvic Inflammatory Disease |
| PVG | Penicillinase Vormende Gonokok |

| | |
|------|---|
| RIVM | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu |
| SDA | Strand Displacement amplification |
| SIG | Stichting Informatie voor de Gezondheidszorg |
| SOA | Seksueel Overdraagbare Aandoeningen |
| SV | Sociaal-Verpleegkundige |
| TRG | Tetracycline Resistente Gonokokken |
| VDRL | Venereal Diseases Research Laboratory |
| VWS | Ministerie voor Volksgezondheid Wetenschap en Sport |
| WCPV | Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid |
| WHO | World Health Organization |

Samenvatting

Dit rapport geeft een overzicht van de huidige stand van zaken met betrekking tot de voor de volksgezondheid belangrijkste seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA): gonorrhoe, syfilis, infectie met *Chlamydia trachomatis*, genitale infecties met humaan papillomavirus (HPV), hepatitis B, herpes genitalis, HIV-infectie en AIDS.

Deze SOA worden in een apart hoofdstuk beschreven, waarbij ingegaan wordt op een aantal aspecten. In enkele paragrafen wordt ingegaan op het ziektebeeld, de microbiologie van de ziekteverwekker en de pathogenese van de aandoening. Aandacht is besteed aan de transmissie en de besmettelijkheid van de aandoeningen omdat dit een belangrijke factor is in het kader van de volksgezondheid. Ook wordt ingegaan op de therapeutische mogelijkheden die er zijn per aandoening. In de paragrafen over het voorkomen van SOA in Nederland wordt een overzicht gegeven van de in Nederland beschikbare gegevens en wordt aandacht besteed aan de gerelateerde morbiditeit, mortaliteit en wordt een vergelijking gemaakt met de buitenlandse situatie. In een apart hoofdstuk wordt ingegaan op de organisatie en financiering van de bestrijding van SOA in Nederland en ontwikkelingen op dit terrein. Tot slot worden de belangrijkste ontwikkelingen in een beschouwend hoofdstuk beschreven.

De trends in gonorrhoe en syfilis zijn de laatste jaren gestabiliseerd. Recent zijn echter verontrustende toenames gerapporteerd in verschillende steden in Europa, waaronder ook Amsterdam. Door verandering in de wetgeving is de aangifteplicht voor deze SOA vervallen, waardoor het onduidelijk is of deze trend ook landelijk zichtbaar is. Met betrekking tot chlamydia zijn er geen landelijke continue gegevens beschikbaar. Recent zijn wel diverse prevalentiestudies verricht in huisartsenpraktijken in Amsterdam. Op grond van onder meer deze gegevens is de kosteneffectiviteit van screening onderzocht. In 2001 zal de Gezondheidsraad adviseren over het landelijke beleid ten aanzien van chlamydia screening. De gegevens over HPV en herpes in Nederland zijn alleen gebaseerd op de SOA-registratie en de jaarverslagen van de SOA-poliklinieken. Voorlopige resultaten uit seroprevalentieonderzoek in een steekproef uit de Nederlandse bevolking laat zien dat gemiddeld één op de twaalf Nederlanders een HSV-2-infectie heeft doorgemaakt. Voor hepatitis B bestaat al een aantal jaren een stabiele situatie. In 2001 wordt een advies inzake de universele vaccinatie van hepatitis B door de Gezondheidsraad verwacht. Door het beschikbaar komen van de combinatietherapieën voor HIV-infecties is de klinische diagnose AIDS vervaagd en is de waarde van de AIDS-registratie beperkt. Het lijkt daarom gewenst een monitoring te ontwikkelen gebaseerd op HIV-infecties. Voor zowel SOA als HIV bestaat de uitdaging om op korte termijn een nieuw surveillance-systeem te implementeren. Een standpunt van het ministerie van VWS hierover wordt in het voorjaar van 2001 verwacht.

1. Inleiding

M.J.W. van de Laar, J. Rijlaarsdam

1.1 Aanleiding en doelstelling

Vroeger was de venerologie beperkt tot vijf klassieke geslachtsziekten (syfilis, gonorrhoe, ulcus molle, lymphogranuloma venereum, donovanosis). In de afgelopen twee decennia zijn er steeds meer aandoeningen bijgekomen waarvan gebleken is dat zij ook seksueel overdraagbaar zijn. Hiertoe behoren onder andere infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT), herpes simplex virus (HSV), humaan papillomavirus (HPV), hepatitis B virus (HBV) en het humaan immunodeficiëntie virus (HIV). In *tabel 1.1* wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste seksueel overdraagbare micro-organismen.

Tabel 1.1. Belangrijkste seksueel overdraagbare micro-organismen

Bacteriën

Chlamydia trachomatis
Neisseria gonorrhoeae
Gardnerella vaginalis
Treponema pallidum
Haemophilus ducreyi
Calymmatobacterium granulomatis
 Groep B haemolytische streptokok

Mycoplasma

Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma hominis

Parasieten

Sarcoptes scabiei
Phirtus pubis

Virussen

Herpes simplex virus type 1 en 2
 Humaan papillomavirus
 Hepatitis B virus
 Cytomegalovirus
 Humaan Immunodeficientie virus
Molluscum contagiosum virus

Protozoa

Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Trichomonas vaginalis

Schimmels

Candida albicans

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) zijn een volksgezondheidsprobleem door de hoge incidentie en prevalentie, het lethale verloop van de aandoening (HIV/AIDS), het grote aantal asymptomatische infecties (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HPV, HSV), de ernstige complicaties veroorzaakt door opstijgende infecties bij vrouwen (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*) zoals pelvic inflammatory disease (PID), buitenbaarmoederlijke zwangerschappen, infertiliteit en chronische buikpijn, de transmissie van infecties tijdens de zwangerschap of de geboorte (*T. pallidum*, HSV-2, HBV), de chronische persisterende infecties (HSV, HPV, HIV), de rol bij de ontwikkeling van kanker in de cervix (HPV) en de lever (HBV) en de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie (*N. gonorrhoeae*).^{1 2} Anno 2000 zijn betrouwbare gegevens over de omvang van het volksgezondheidsprobleem gebrekkig. Om een adequate SOA-bestrijding mogelijk te maken is echter kennis nodig over de omvang en aard van het probleem. Wel is duidelijk dat de laatste twee decennia op epidemiologisch gebied veel veranderd is. Sinds de jaren tachtig is het voorkomen van syfilis en gonorrhoe drastisch gedaald en zijn Chlamydia en de virale SOA opgekomen als de meest voorkomende aandoeningen. Ook binnen de HIV-epidemie is veel veranderd door de ontwikkeling en het beschikbaar komen van anti-retrovirale middelen.³

De aanleiding voor dit rapport was de behoefte om de beschikbare gegevens over SOA en AIDS in Nederland te inventariseren en te integreren. Het doel is om inzicht te krijgen in:

- het voorkomen van de verschillende SOA en AIDS in Nederland en in trends van SOA en AIDS over de afgelopen jaren;
- de overeenkomsten en de verschillen in het natuurlijk beloop van SOA en AIDS;
- de ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek en behandeling van SOA en AIDS en in de mogelijkheden voor afstemming op die gebieden;
- de bestaande beleidsmaatregelen in ons land ten aanzien van SOA en AIDS;
- de huidige preventieve en interventie maatregelen en hun invloed op het voorkomen van SOA en AIDS.

Dit rapport is een volledige actualisering van het in 1993 verschenen rapport “Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland”, RIVM rapport 441500.001 (augustus 1993) en de in 1997 verschenen update, RIVM rapport 441500.006 (september 1997).

Dit rapport beoogt een integraal overzicht van de huidige stand van zaken met betrekking tot SOA en AIDS in Nederland te geven. Dit rapport is beperkt tot zeven voor de volksgezondheid meest relevante aandoeningen, te weten gonorrhoe, syfilis, infecties met *C. trachomatis* (chlamydia), genitale infecties met humaan papillomavirus (HPV-infecties), hepatitis B, infecties met herpes simplex virus (herpes genitalis) en HIV-infecties en AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

Er wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis met betrekking tot de verwekkers van deze aandoeningen, het ziektebeeld van deze aandoeningen (klinisch beeld, complicaties, diagnostiek en behandeling), het voorkomen van deze SOA in Nederland (epidemiologie, determinanten, morbiditeit en mortaliteit) en vergelijking met het buitenland. Tevens wordt aandacht besteed aan de verschillende mogelijkheden tot preventie en interventie. Bestaande beleidsmaatregelen op het gebied van de SOA-bestrijding worden besproken en gewenste ontwikkelingen hierin worden aangegeven. In dit rapport worden geen aanbevelingen voor onderzoek gedaan; er wordt volstaan met een summiere opsomming van speerpunten van aandacht in de slotalinea's.

1.2 Materiaal en methode

Dit rapport is samengesteld op basis van literatuuronderzoek en beschikbare gegevens uit verschillende registraties met betrekking tot SOA in Nederland. Elk hoofdstuk beschrijft één seksueel overdraagbare aandoening. De hoofdstukken zijn geschreven door verschillende auteurs die deskundig zijn op het terrein van een specifieke SOA. De aard van de hoofdstukken is daardoor niet precies hetzelfde, soms is meer aandacht aan de epidemiologie en soms is meer aandacht aan de microbiologie besteed.

Een beperkt aantal gegevensbronnen ten behoeve van het voorkomen van SOA is beschikbaar en wordt hieronder kort besproken. Deze gegevensbronnen zijn niet voor elke SOA bruikbaar; in het rapport is voor elke SOA de meest volledige bron van gegevens gebruikt, hoewel de validiteit en betrouwbaarheid van die bronnen meestal onbekend zijn. Bij de vergelijking van verschillende gegevens over SOA moet daarom de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen.

1.2.1 Overzicht SOA-registratiesystemen

Aangifte bij de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ)

Sinds 1 januari 1976 bestaat een anonieme aangifteplicht voor gonorrhoe en primaire & secundaire syfilis (groep C) en een nominatieve aangifteplicht voor acute hepatitis B (groep B) aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). De gegevens voor syfilis en gonorrhoe zijn tot april 1999 beschikbaar. Sindsdien zijn door een wetwijziging gonorrhoe en syfilis niet meer aangifteplichtig. De aangiftecijfers zijn beschikbaar op datum van aangifte naar geslacht, leeftijd en woonplaats en voor hepatitis B ook naar de meest waarschijnlijke bron van besmetting. Sinds 1997 worden de gegevens in samenwerking met het RIVM elektronisch verzameld en teruggekoppeld via het internet (ISIS GGD).^{4 5} De aangifte is bedoeld om continue informatie met betrekking tot de incidentie en het beloop hiervan in de tijd te verzamelen en terug te koppelen. Het gebruik van aangiftecijfers is echter beperkt doordat niet alle gevallen als zodanig worden herkend of na diagnose worden aangegeven. Uit een onderzoek naar de onderrapportage van gonorrhoe in 1985 werd geschat dat slechts ongeveer een derde van alle gediagnosticeerde gevallen van gonorrhoe in Nederland bij de IGZ gemeld werd. Variatie in compleetheid bleek afhankelijk te zijn van behandelend specialisme en regio.⁶ De huidige omvang van de onderrapportage is niet bekend. Ook bij beperkte compleetheid kunnen de gegevens gebruikt worden om inzicht te krijgen in trends.

Voor AIDS bestaat er een vrijwillige en anonieme aangifte aan de IGZ. Naar de mate van onderrapportage wordt een onderzoek uitgevoerd.⁷ Waarschijnlijk is de onderrapportage lager dan voor de andere bovengenoemde SOA gezien het fatale beloop en de actieve surveillance. Naast leeftijd, geslacht en woonplaats worden in geval van een AIDS-diagnose nog enkele aanvullende gegevens van de patiënt geregistreerd zoals: meest waarschijnlijke transmissieroute, nationaliteit en AIDS-indicerende diagnose.

Surveillance van antibioticum-gevoeligheid bij gonokokken op het RIVM

In de periode 1977 tot en met 1990 werden, in opdracht van de IGZ, alle isolaten van penicillinase vormende gonokokken (PVG) door 30 deelnemende streeklaboratoria naar het RIVM gestuurd voor bepaling van de 'Minimum Inhibitory Concentration' (MIC) van penicilline en andere klinisch relevante antibiotica en nadere auxo-, serotypering en plasmide-karakterisering. Deze surveillance is opgezet voor de therapie-advisering bij gonorrhoe en bevat naast microbiologische informatie enkele patiëntengegevens als geslacht, leeftijd, nationaliteit en plaats van besmetting. Om de prevalentie van PVG als percentage van alle gonorrhoe gevallen te kunnen schatten werd het totaal aantal gonokokken-isolaten en het aantal geïsoleerde PVG bij de betreffende laboratoria nagevraagd met behulp van een jaarlijkse enquête. Vanaf 1991 werd deze surveillance gewijzigd in een steekproef van isolaten: vijf laboratoria uit de drie grote steden (Amsterdam, Rotterdam, Den Haag) stuurden alle gonokokken-isolaten (gevoelige zowel als ongevoelige) van de laatste maand van elk kwartaal in voor gevoeligheidsonderzoek.⁸ Sinds 1995 werden de auxo- en serotypering niet meer uitgevoerd en ook de landelijke enquête naar het aantal positieve PVG-isolaten werd gestopt. In 1997 is nogmaals de enquête uitgevoerd bij de streeklaboratoria vanwege een evaluatie van de huidige methode van surveillance.⁹ Medio 1999 is de surveillance van therapie-resistente gonokokken in de vijf peillaboratoria stopgezet zodat momenteel geen beeld meer verkregen kan worden in het resistentiepatroon bij *N. gonorrhoeae*. Mogelijk dat ISIS in de toekomst (bij landelijke dekking) hierover informatie kan leveren.

Registratie van de niet-curatieve SOA-bestrijding (SOA- registratie)

In 1984 is de registratie niet-curatieve SOA-bestrijding (hierna genoemd de SOA-registratie) op nationaal niveau opgezet. Deze vrijwillige registratie wordt uitgevoerd door sociaal-verpleegkundigen werkzaam in de geslachtsziektenbestrijding bij GGD'en en drempelvrije SOA-poliklinieken. Het oorspronkelijke doel van deze registratie was, naast het verkrijgen van inzicht in de aantallen en achtergrond van personen die met een SOA-hulpvraag of een HIV-testverzoek een GGD of polikliniek voor geslachtsziekten bezoeken, om het verwijzingsbeleid, de verschillende patiëntenstromen en de effectiviteit van bron- en contactopsporing te kunnen bestuderen. Na de evaluatie door TNO (Instituut voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek) in 1992 en de invoering van een nieuwe registratiekaart in 1995 is de registratie beperkt tot de verzameling van achtergrondgegevens van cliënten, die met een SOA-hulpvraag en/of HIV-test verzoek een GGD of SOA-polikliniek bezoeken en het noteren van de eventueel gestelde SOA (incl. HIV-testuitslag).¹⁰ Achtergrondgegevens betreffen naast leeftijd, geslacht en woonplaats, nationaliteit, risicogroep (prostituees, prostituanten, mannen met homoseksuele contacten, druggebruikers) en eventuele voorgeschiedenis van SOA. Het gebruik van de gegevens uit de SOA-registratie wordt bemoeilijkt door onbekende patiëntselectie en door lokale verschillen in de interpretatie van de registratievoorschriften en het aantal meetpunten (n=53).¹¹

De participatie van GGD'en aan de SOA-registratie is de afgelopen jaren toegenomen.^{12 13} Ondanks de mogelijke vertekening in de dataverzameling is deze registratie van SOA waardevol, omdat het de enige op nationaal niveau is met achtergrondgegevens van patiënten en bovendien niet beperkt is tot enkele SOA. Trends in het voorkomen van de diverse SOA en bijbehorende determinanten kunnen uit de verzamelde gegevens gevolgd worden.

De instellingen waar de patiëntgegevens vandaan komen, verschillen in opzet. Zo zijn er GGD'en waar alleen activiteiten rond preventie en bron- en contactopsporing plaatsvinden, zonder curatieve component. Daarnaast is er een tiental GGD'en waar tevens curatieve SOA-zorg wordt geboden (zoals diagnostiek en therapie van SOA). Tenslotte zijn er de drempelvrije SOA-poliklinieken waar anonieme laagdrempelige SOA-zorg wordt geboden. Deze diversiteit brengt aanzienlijke verschillen in de patiëntpopulaties van deze instellingen met zich mee.¹⁴

Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS)

Dit algemene Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) van het RIVM bevindt zich thans in de implementatiefase en heeft tot doel actuele informatie te verschaffen met betrekking tot het voorkomen van infectieziekten in Nederland. Dit gebeurt door informatie van de diverse laboratoria (ISIS lab) en de aangifte (ISIS GGD) te integreren. Gegevens van diverse pathogenen en van alle 31 aangifteplichtige ziekten worden elektronisch verzameld, geanalyseerd en systematisch teruggekoppeld zodat beleidsvorming, interventie in de vorm van 'outbreak management' en nader wetenschappelijk onderzoek mogelijk is.¹⁵ Op dit moment is ISIS lab in 10 regio's operationeel. Er wordt gestreefd naar een systeem met uiteindelijk 25 laboratoria op nationaal niveau in 2002. Door de uniforme wijze van dataverzameling zouden de gegevens van ISIS geschikt zijn om nationale trends in het voorkomen van SOA te volgen.

Een beperking hierbij is dat niet alle SOA op basis van een laboratoriumuitslag worden gediagnosticeerd, maar op geleide van het klinisch beeld. Ook blijken diagnostische procedures te verschillen bij de verschillende behandelaars, zodat er sprake is van een vertekening in het voorkomen, door selectie in de dataverzameling. ISIS GGD omvat alle aangiften van infectieziekten van GGD'en in Nederland.⁴ Wat betreft de SOA is sinds april 1999 alleen hepatitis B aangifteplichtig (zie boven).

Registratie door drempelvrije SOA-poliklinieken

In Nederland bestaan zes drempelvrije SOA-poliklinieken (Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt, Havenziekenhuis Rotterdam, Universitair Medisch Centrum Utrecht, GG&GD Amsterdam, Westeinde Ziekenhuis Den Haag, Ziekenhuis Leyenburg Den Haag). Kenmerkend van deze drempelvrije poliklinieken is dat zij zich bevinden in grote steden in de Randstad waar het grootste aantal personen met SOA gezien wordt en dat zij vrij, kosteloos en anoniem toegankelijk zijn voor personen die onderzocht willen worden op SOA.

Vanaf 1981 wordt het aantal nieuwe consulten en gediagnosticeerde SOA met patiënten karakteristieken gepresenteerd in jaarverslagen door de SOA-polikliniek van de GG&GD Amsterdam.¹⁶ Sinds een aantal jaren verschijnt ook een jaarverslag van de SOA-poliklinieken in Utrecht en Rotterdam. Achtergrondgegevens betreffen leeftijd, geslacht, aard van de seksuele contacten, prostitutie, druggebruik, nationaliteit, SOA in anamnese en plaats van infectie. Doordat de opbouw van het Amsterdamse jaarverslag elk jaar hetzelfde is, kunnen gemakkelijk trendoverzichten gemaakt worden. De gegevens geven een goed inzicht in de patiëntenpopulatie die de SOA-polikliniek in Amsterdam bezoekt. De gegevens kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar de gehele bevolking in Amsterdam en de rest van Nederland. Gegevens over de drempelvrije SOA-poliklinieken en een aantal laag-drempelige SOA-klinieken worden jaarlijks gerapporteerd in het SOA-bulletin; dit beperkt zich echter alleen tot het aantal bezoekers van de poliklinieken en het totaal aantal patiënten met gediagnosticeerde chlamydia, gonorrhoe en syfilis.

Er bestaat geen uniform registratiesysteem voor consulten op SOA poliklinieken. Sommige poliklinieken hebben eigen (van elkaar verschillende) geautomatiseerde registratiesystemen, en anderen hebben geen specifieke geautomatiseerde SOA-registratie. Onderlinge vergelijkbaarheid wordt hierdoor bemoeilijkt.

Huisartsenpeilstations

In de Continue Morbiditeitsregistratie Peilstations Nederland (CMR) van het Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) wordt door huisartsen het voorkomen van maximaal 15 verrichtingen of gebeurtenissen wekelijks geregistreerd. De peilstations zijn verspreid over het land en de patiënten zijn representatief voor de gehele Nederlandse bevolking. Niet alle ziekten worden continu in de registratie opgenomen, zodat trends niet voor alle aandoeningen beschikbaar zijn. De registratie is veelal gebaseerd op klinische beelden zonder - in geval van infectieziekten - specificatie van het microbiologisch agens. Doordat de 'algemene bevolking' uitgangspunt is, is deze registratie alleen geschikt voor ziekten met een relatief hoge prevalentie. Urethritis is in de periode 1992-2000 geregistreerd, PID (pelvic inflammatory disease) in de periode 1993-1998 en hepatitis B in 1993-1995. In de huidige registratie wordt alleen urethritis geregistreerd. Leeftijd en geslacht zijn de enige patiëntenkarakteristieken.¹⁷

In Amsterdam is een lokaal huisartsen-peilstation onder 30 huisartspraktijken sinds 1978 actief. PID is geregistreerd in de periode 1983-1990.¹⁸ In Rotterdam bestaat sinds medio jaren 60 een netwerk van circa 15-20 peilstationpraktijken, die specifiek voor infectieziektesurveillance zijn opgericht. In deze regionale peilstationregistratie zijn ziektebeelden als "urethritis (met waarschijnlijkheidsdiagnose)" en "HIV-consult" opgenomen.

Landelijke Medische Registratie (Prismant)

Aan de Landelijke Medische Registratie (LMR) van de Stichting Informatie Gezondheidszorg (Prismant, voorheen Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, SIG) worden ontslagdiagnoses en aantal verpleegdagen door ziekenhuizen gerapporteerd. Dit geschiedt volgens de ICD-codering (International Classification of Diseases). Niet altijd wordt het infectieuze agens

gerapporteerd, bijvoorbeeld in geval van PID. Gonorrhoe, syfilis en hepatitis B worden in tegenstelling tot bij de CMR wel als zodanig geregistreerd. Onderscheid wordt gemaakt tussen hoofd- en nevendiagnose, verder zijn de gegevens beschikbaar naar geslacht, leeftijd en datum van ontslag.

Virologische maandstaten

Maandelijks rapporteren de virologische laboratoria (23) aan het RIVM het aantal positieve bevindingen (de 'virologische maandstaten') van een groot aantal overwegend virale infectieziekten, waaronder infecties met herpes simplex virus (tot 1989), *Chlamydia trachomatis* en hepatitis B virus. De gegevens uit deze maandstaten betreffen leeftijd en geslacht, origine van het materiaal (genitaal, oraal), klinische gegevens, methode van diagnostiek en de plaats van het laboratorium. Het aantal aangevraagde diagnostische testen wordt niet geregistreerd, zodat het percentage positieve uitslagen niet berekend kan worden. Verder wordt geen onderscheid gemaakt tussen een nieuwe versus een recidiverende infectie, wat bijvoorbeeld in geval van herpes simplex van belang kan zijn. Gegevens uit de maandstaten zijn beschikbaar over de periode 1964 tot heden; in elektronische vorm vanaf 1981.

Wekelijks worden deze meldingen op het RIVM samengevoegd tot een landelijk overzicht. Iedere vier weken verschijnt dit overzicht in het Infectieziekten Bulletin. De gegevens zijn eigendom van de Werkgroep klinische virologie.

Screening van zwangeren

De screening van zwangere vrouwen wordt uitgevoerd door huisartsen, gynaecologen en verloskundigen. Zwangeren worden gescreend op hepatitis B, syfilis en op indicatie ook op HIV. De gegevens van de hepatitis B onderzoeken worden sinds 1998 verzameld door de provinciale ent-administraties (PEA). De beschikbaarheid van de gegevens verschilt per PEA, soms zijn alle (zowel positieve als negatieve) uitslagen bekend en soms zijn alleen positieve uitslagen van hepatitis B bekend.

Screening van bloeddonoren

Bloed wordt bij de bloedbanken gecontroleerd op hepatitis B, syfilis, HIV en hepatitis C. Deze gegevens worden jaarlijks gepubliceerd in een jaarverslag van de bloedbanken.

1.2.2 Ontwikkelingen in de SOA-surveillance

Huidige stand van zaken

In *tabel 1.2* wordt een samenvatting gegeven van de belangrijkste gegevensbronnen voor de SOA-surveillance. De surveillance voor de 'klassieke SOA', te weten gonorrhoe en syfilis, werd in het algemeen beschouwd als het meest volledig op nationaal niveau vanaf 1976 tot april 1999. Ervan uitgaande dat de mate van onderrapportage niet veranderde in de loop van de tijd, konden de gegevens gebruikt worden voor trendoverzichten.

Tabel 1.2. Gegevensbronnen voor surveillance van SOA in Nederland, 2000.

| informatiebron | GO | SY | CT | CA | HBV | HSV | HIV | overige SOA |
|------------------------|----|----|----|----|-----|-----|-----|-------------------------------------|
| landelijk | | | | | | | | |
| Aangifte (IGZ) | - | - | - | - | + | - | - | AIDS (vrijwillig). |
| SOA-registratie* | + | + | + | + | + | + | + | BV, SC, TR, CN, UM, LV, DO, NGU. |
| ISIS (laboratorium)*** | + | + | + | - | + | - | + | |
| virolog. maandstaten | - | - | + | - | + | + | + | HSV tot 1989 |
| NIVEL | - | - | - | - | - | - | - | Urethritis |
| Prismant | + | + | + | - | + | - | - | EUG en PID |
| Screening zwangeren | - | + | - | - | + | - | - | HIV op indicatie |
| Screening bloeddonoren | - | + | - | - | + | - | + | |
| regionaal | | | | | | | | |
| drempelvrije | + | + | + | + | + | + | + | BV, SC, TR, CN, UM, LV, DO, NGU |
| SOA-poliklinieken** | | | | | | | | |

GO=Gonorrhoe; SY=Syfilis; CT=Chlamydia trachomatis; CA=Condylomata acuminata; HBV=Hepatitis B; HSV=herpes genitalis; BV=bacteriele vaginosis; SC=Scabies; TR=Trichomoniasis; CN=Candidiasis; UM=Ulcus molle; LV=Lymphogranuloma venereum; DO=Donovanosis; NGU=non-gonorrhoeïsche Urethritis; HIV=Human immunodeficiency virus

*niet alle deelnemende GGD'en geven informatie over alle SOA.

**alleen voor GG&GD Amsterdam zijn gepubliceerde gegevens beschikbaar.

***voor HBV en HIV nog geen bewerkte gegevens beschikbaar.

Betrouwbare nationale gegevens met betrekking tot het voorkomen van de virale SOA, herpes simplex virus en humaanpapilloma virus en *Chlamydia trachomatis* zijn niet beschikbaar. Voor deze infecties is de SOA-registratie een alternatief, hoewel deze registratie alleen patiënten betreft die een (drempelvrije) SOA-polikliniek of GGD consulteren. Het is onduidelijk of trends in voorkomen een veranderende zorg of daadwerkelijke veranderingen in het voorkomen weergeven. Verder vormt het gebrek aan uniformiteit in de registratie-procedure bij de verschillende GGD'en een probleem ten aanzien van de interpretatie van de cijfers. Echter, de registratie van achtergrondgegevens van patiënten is op nationaal niveau uniek, zodat ontwikkelingen in subgroepen van homoseksuelen mannen en prostituees, die in totaaloverzichten gemaskeerd zijn, bestudeerd kunnen worden.

In 1997 werd de verwerking van de gegevens uit de SOA-registratie van de Stichting soa-bestrijding aan het RIVM overgedragen. Als voorbereiding op dit proces is de SOA-registratiekaart geëvalueerd.¹³ In 1999 en 2000 is de SOA-registratie ook besproken en geëvalueerd door de Werkgroep herziening SOA-surveillance (zie laatste alinea).¹⁹ In de komende jaren zal ISIS op nationaal niveau geïmplementeerd worden. Nationale gegevens over SOA (waarvoor diagnostiek is verricht) komen dan beschikbaar zonder dat een selectie van gezondheidszorginstellingen is opgetreden, zoals bij de SOA-registratie en de jaarverslagen van SOA-poliklinieken. Doordat ISIS zowel positieve als negatieve testuitslagen bevat, kunnen trends in het voorkomen van SOA als percentage positieve testen uitgedrukt worden; derhalve wordt gecorrigeerd voor een toename in testaanvragen wegens grotere alertheid, toegenomen aandacht, grotere bekendheid of de introductie van screeningsprogramma's (bijvoorbeeld voor *Chlamydia trachomatis*). Preventie-programma's kunnen dan tevens op langere termijn worden geëvalueerd.

Andere SOA waarvoor ISIS waarschijnlijk een belangrijke bron van informatie zal kunnen zijn, betreffen HIV-infectie, hepatitis B en syfilis. Gegevens met betrekking tot HIV-testuitslagen worden belangrijker bij het volgen van de 'HIV/AIDS-epidemie' door de verbeterde retrovirale therapie (zie hoofdstuk 8). De incubatietijd kan waarschijnlijk door deze therapie zodanig verlengd worden dat AIDS als klinisch eindpunt komt te vervagen en de AIDS-registratie van de IGZ daardoor zijn surveillance-functie gaat verliezen. Voor SOA die vaak worden gediagnosticeerd zonder laboratoriumdiagnostiek, zoals herpes genitalis, condylomata acuminata en gonorrhoe, heeft ISIS geen

meerwaarde en blijft informatie van de SOA-registratie en de syndroom-georiënteerde CMR onontbeerlijk voor het observeren van trends.

Toekomstige ontwikkelingen

Sinds de wijziging van de Wet op de Bestrijding Infectieziekten (april 1999) zijn syfilis en gonorrhoe geen aangifteplichtige ziekten meer. Hierdoor berust het inzicht momenteel in het voorkomen van SOA alleen op de jaarverslagen van de SOA-poliklinieken en de SOA-registratie. Om te komen tot een breed gedragen concept van toekomstige SOA-surveillance is in 1999 op verzoek van IGZ de werkgroep "herziening SOA-surveillance" opgericht bestaande uit vertegenwoordigers van betrokken instellingen en beroepsgroepen. Door evaluatie van bestaande registratiesystemen, de SOA-registratie, de registratie in drempelvrije poliklinieken en ISIS, heeft de werkgroep in kaart gebracht welke informatie nodig is voor een adequate SOA-surveillance. Het gaat hierbij om actuele informatie die bruikbaar is bij de planning, uitvoering en evaluatie van activiteiten in de SOA-bestrijding in Nederland. In september 2000 heeft de Werkgroep een unaniem advies uitgebracht aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg.¹⁹ Het advies van de Werkgroep omvat een SOA-peilstation, bestaande uit de zes drempelvrije poliklinieken en een beperkt aantal GGD'en buiten de randstad, aangevuld met gegevens uit ISIS en de aangifte, voor de monitoring van SOA diagnoses en enkele kerngegevens. Het surveillancesysteem alléén kan geen betrouwbare schatting van incidentie of prevalentie opleveren. Omdat deze informatie van cruciaal belang is, zowel bij de interpretatie van gegevens uit de SOA-surveillance als bij het opstellen van beleid, is het noodzakelijk dat er periodiek een onderzoek wordt verricht naar het voorkomen van SOA in Nederland. Dit periodieke onderzoek dient tevens als ijking voor het nieuwe surveillancesysteem.

Inzicht in de epidemiologie van HIV-infecties in Nederland wordt verkregen door kleinschalig seroprevalentieonderzoek in verschillende risicogroepen, in combinatie met een vrijwillige en anonieme melding van nieuwe patiënten met AIDS bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Op basis van de AIDS-registratie kon in het verleden met behulp van de terugrekenmethode de HIV-prevalentie worden geschat. Als gevolg van de beschikbaarheid van antiretrovirale therapie en daardoor de vervaging van de klinische diagnose AIDS zijn deze schattingen niet meer betrouwbaar. Hierdoor heeft de AIDS-registratie veel aan waarde verloren als surveillance-instrument voor het volgen van de HIV-epidemie. In de toekomst zal deze registratie vervangen moeten worden door een HIV-registratie. De commissie HIV-surveillance, samengesteld door de Raad voor Gezondheidsonderzoek, zal naar verwachting in januari 2001 advies uitbrengen over de vormgeving van de toekomstige HIV/AIDS-surveillance.

1.3 Opbouw van het rapport

In de hoofdstukken 2 tot en met 8 wordt aandacht besteed aan achtereenvolgens gonorrhoe, syfilis, infecties met *C. trachomatis* (chlamydia), genitale infecties met humaan papillomavirus (HPV-infecties), hepatitis B, herpes genitalis (HSV-infecties) en HIV-infecties en AIDS. De hoofdstukken hebben telkens eenzelfde opbouw om de vergelijking tussen SOA te vergemakkelijken. Hierbij wordt uiteraard ingegaan op voor die SOA specifieke aspecten, zoals resistentie-vorming bij gonorrhoe, het complexe ziektebeeld van syfilis en de interactie met HIV-infectie, de oncogeniteit van bepaalde HPV-types, het beschikbaar zijn van een vaccin tegen hepatitis B en het chronische dragerschap, het recidiverende karakter van HSV-infecties en, tot slot, de lange en variabele incubatietijd bij HIV-infecties en de therapeutische mogelijkheden van HIV.

Zoals al is gebleken uit de beschrijving van de gegevensbronnen is over gonorrhoe en syfilis relatief meer informatie beschikbaar dan over de andere SOA. Ook zijn bij deze ziektes weinig veranderingen opgetreden in de wijze van diagnostiek. Bij chlamydia-infecties speelt juist de verandering in diagnostische methoden een belangrijke rol. Het voorkomen van chlamydia kan hierdoor, en door de bekendheid via de campagnes, beïnvloed zijn. Ook over het voorkomen van AIDS is relatief veel bekend door de vrijwillige aangifte bij de IGZ. Informatie over het voorkomen van HIV-infecties is afkomstig uit onderzoek in verschillende bevolkingsgroepen, maar is niet extrapoleerbaar voor de algemene bevolking van Nederland.

De specifieke SOA-hoofdstukken gaan in op het klinisch beeld (de verwekker, pathogenese, klinische verschijnselen, diagnostiek, behandeling) en het voorkomen in Nederland (incidentie, prevalentie, morbiditeit en mortaliteit, risicofactoren). Tot slot zal per SOA een korte vergelijking met ontwikkelingen in het buitenland worden gemaakt. Per SOA wordt vervolgens een samenvatting gegeven van de belangrijkste aspecten van die SOA. De preventie, interventie en beleidsmaatregelen zijn in tegenstelling tot de eerdere versies van dit rapport opgenomen in een apart hoofdstuk.

1.4 Referenties

- 1 Laar MJW van de (ed.). Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland. Bilthoven: RIVM rapport 441500 001. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1993.
- 2 Sexually transmitted diseases in the Netherlands. In: Laar MJW van de. Proefschrift: On the epidemiology of sexually transmitted diseases in the Netherlands, Amsterdam, University of Amsterdam, 1997:3-37.
- 3 Bergen JEAM van. Nieuwe mogelijkheden in de soa-bestrijding. SOA Bull, 1999;(20):44-47.
- 4 Laar MJW van de, Water HPA van de. Gonorrhoe en syfilis in de regio Amsterdam. Leiden;NIPG-TNO, 1987.
- 5 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem. [Online] Available at <http://www.isis.rivm.nl>, 2000.
- 6 Miltenburg HMThM, Paalman MEM, Reus JThNM. Gonorrhoe in Nederland. Utrecht, Stichting soa-bestrijding, 1988.
- 7 Berns MPH, Houweling H, Laar MJW van de. Onderrapportage van AIDS in Nederland. Bilthoven: RIVM Rapport in voorbereiding. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 8 Laar MJW van de, Duynhoven YTHP van, Santen M van, Dessens M, Klinger B van. Surveillance of antibiotic resistance of Neisseria gonorrhoeae in the Netherlands, 1977-95. Genitourin Med 1997;73(6):510-7.
- 9 Goettsch WG, Neeling AJ de, Klinger B van, Laar MJW van de. Surveillance van antibioticumresistentie bij Neisseria gonorrhoeae in Nederland. Inf Bull 1999;10(6)
- 10 Davidse W, Treurniet HF. Registratie Seksueel Overdraagbare Aandoeningen. Leiden: NIPG-TNO, 1992.
- 11 Toonen M, van de Laar MJW, van Pelt W, Tillemans GJ. Evaluatie van het nieuwe registratie-formulier niet-curatieve SOA-bestrijding. Bilthoven: RIVM-Rapport 441500 004, 1996.
- 12 Laar MJW van de, Rijlaarsdam J, Coenen AJJ. Registratie van SOA en HIV consulten bij GGD's en SOA-poliklinieken: Jaarverslag 1997 en 1998. Bilthoven: RIVM Rapport: 441500008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 13 Reintjes R, Termorshuizen F, Laar MJW van de. Surveillance of STD in the Netherlands: evaluation of the STD registration at Municipal Health Services. Bilthoven: RIVM Rapport: 441500005. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
- 14 Rijlaarsdam J. Ongepubliceerde data. Bilthoven. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 15 Sprenger MJW, Pelt W van. Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem. Bilthoven, RIVM rapport 214670001, 1994.
- 16 GG&GD Amsterdam, dienst geslachtsziektenbestrijding, 1981-1998.
- 17 Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland. Jaarverslag 1999. NIVEL, 2000.
- 18 Coutinho RA, Rijswijk AJ, Hoek JAR van den, Leentvaar-Kuijpers A. Decreasing incidence of PID in Amsterdam. Genitourin Med 1992;68:353-55.
- 19 Rijlaarsdam J, Bosman A, Laar MJW van de. SOA-surveillance in Nederland. Bilthoven: RIVM Rapport 441500 010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.

2. Gonorroe

2.1 Het ziektebeeld van gonorroe

P.G. Peerbooms

2.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker

De bacterie *Neisseria gonorrhoeae* is één van de verwekkers van seksueel overdraagbare urethritis, cervicitis, salpingitis, bacteriëmie en artritis. De gonokok is een Gram-negatieve, niet-beweeglijke en niet-sporenvormende diplokok en werd aangetoond in 1879 door Neisser en voor het eerst gekweekt door Leistikov in 1882. Een effectieve antimicrobiële therapie werd in 1930 mogelijk met sulfonamiden.¹

Bouw van de gonokok en virulentiefactoren

De gonokok bezit een voor gramnegatieve bacteriën typische oppervlaktestructuur die achtereenvolgens omvat de cytoplasmamembraan, een peptidoglycaanlaag, de periplasmatische ruimte en de buitenmembraan.

Een belangrijk onderdeel van de buitenkant van deze bacterie is het lipo-oligosaccharide (LOS) dat in tegenstelling tot het lipopolysaccharide (LPS) van de meeste andere gramnegatieve bacteriën geen zijketens omvat; sialering van dit LOS maskeert de antigene determinanten op dit molecuul.^{2 3} Andere belangrijke bestanddelen in de buitenmembraan zijn de type IV- pili (TFP), de opacity-eiwitten (OPA) en de porine-eiwitten (por). De pili van de gonokok zijn belangrijk voor de aanhechting van de gonokok aan epitheelcellen en opname in deze cellen, een eerste stap in de pathogenese van gonorroe^{4 5}; door uitwisseling van DNA tussen het functionele pilus-gen (pilE) en zogenaamde silent pilus-genen (pilS) is de gonokok in staat een grote variatie in de antigene samenstelling van de pili te genereren waarmee de immuunrespons wordt ontweken.^{4 5 6} De porine-eiwitten, vroeger aangeduid als proteïne I, spelen een rol bij de opname van in water oplosbare stoffen in de bacterie, maar zijn ook van belang in de pathogenese door interactie met de membraan van gastheercellen^{7 8} invasie van epitheelcellen⁹ en vormen de basis voor de serotypering van gonokokken.¹⁰ Er zijn twee belangrijke antigene subtypen, porA en porB, vroeger aangeduid als P1A en P1B; de porA-stammen worden vaker aangetroffen bij gedissemineerde infecties.

De OPA-eiwitten, vroeger aangeduid als proteïne II, zijn sterk positief geladen eiwitten in de buitenmembraan die een rol spelen bij de opname van vreemd DNA door de gonokok (transformatie)¹¹ en tevens bij de interactie met epitheelcellen en leukocyten.¹² Elke gonokokkenstam is in staat verschillende OPA-eiwitten tot expressie te brengen.

Andere eiwitten van de gonokok die in verband gebracht zijn met de pathogenese zijn eiwitten die betrokken zijn bij de opname van ijzer van transferrine of lactoferrine^{13 14} IgA1-protease¹⁵ en het reduction-modifiable protein (vroeger proteïne III), dat een rol speelt bij de resistentie tegen de bactericide werking van serum.¹⁶ In toenemende mate wordt duidelijk hoe diverse bestanddelen van de

gonokok interacties aangaan met bestanddelen en receptoren op humane cellen en welke rol deze interacties spelen in de pathogenese.^{5 15 17 18 19}

Typeringsmethoden

Voor onderzoek naar de epidemiologie van gonorrhoe wordt vaak gebruik gemaakt van typeringsmethoden om inzicht te krijgen in de transmissie van gonokokken binnen diverse groepen. In de loop van de jaren zijn diverse typeringsmethoden ontwikkeld.

De auxotypering is gebaseerd op de mogelijkheid om stammen op verschillende (chemisch gedefinieerde) media te laten groeien en aldus de behoefte aan specifieke voedingsstoffen te bepalen.²⁰ De gonokokken hebben een zeer grote biosynthetische diversiteit hetgeen waarschijnlijk de variëteit aan biochemische structuren van de gastheer weerspiegelt. Sommige auxotypes zijn biologisch en epidemiologisch van belang zoals het type dat niet zonder arginine, hypoxanthine, en uracil kan groeien (AHU-). Dit type is in hoge mate geassocieerd met asymptomatische urethritis bij de man. De auxotypering is arbeidsintensief en wordt niet veel meer toegepast in de dagelijkse praktijk.

De serotypering wordt uitgevoerd met monoklonale antistoffen die specifiek zijn voor verschillende epitopen op het porine-eiwit in de buitenmembraan (PI).¹⁰ Hierin zijn twee distincte serogroepen te onderscheiden: A en B, die nog verder onderverdeeld kunnen worden. In combinatie met de auxotypering zijn op het moment al meer dan 70 zogenaamde A/S klassen beschreven. Deze A/S classificatie kan in combinatie met epidemiologische gegevens worden gebruikt om de introductie en verspreiding van gonokokkenstammen te volgen. Ook kan deze classificatie een bijdrage leveren aan de evaluatie van de verschillende bestrijdingsmethodieken.²¹

De karakterisering van plasmiden (extrachromosomale stukjes DNA) is vooral van belang vanwege hun rol bij de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica hetgeen voor het eerst bij penicillinase vormende gonokokken (PVG) werd ontdekt. Op een (klein) plasmide (3,2 - 4,4 mD) ligt een gen dat verantwoordelijk is voor de productie van beta-lactamase, een enzym dat de beta-lactam ring afbreekt en penicilline onwerkzaam maakt. Van dit plasmide bestaan verschillende varianten (o.a. Afrika- en Toronto-type) die ontstaan zijn door deleties van gedeelten van het oorspronkelijke plasmide (Azië-type).²² Daarnaast komt een veel groter (24,5 mD) plasmide voor dat verantwoordelijk is voor overdracht van erfelijk materiaal tussen gonokokken middels conjugatie. In dit plasmide is ook voor het eerst een transposon aangetroffen dat codeert voor high-level tetracycline-resistentie.²³ Daarnaast kunnen nog andere plasmiden voorkomen, waaronder een cryptisch plasmide (2,6 mD) dat bij alle stammen wordt aangetroffen.²⁴ Het plasmidenpatroon kan met behulp van gel-electroforese worden bepaald. Deze techniek is niet moeilijk maar wordt weinig toegepast in de praktijk. De plasmidentypering heeft een beperkte epidemiologische waarde vanwege het beperkte aantal patronen en de instabiliteit van plasmiden.

Vanwege het beperkte discriminerend vermogen van bovengenoemde typeringsmethoden en/of de beperkte beschikbaarheid ervan is in de jaren 90 ook veel aandacht gekomen voor typeringsmethoden die gebaseerd zijn op variaties in de genetische opmaak van de gonokok; een aantal methoden die gebruikt worden voor de typering van gonokokken zijn onder andere RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA markers), ARDRA (Amplified Ribosomal-DNA-Restriction Analysis), OPA-typering, PGFE (Pulsed Field Gel Electroforese) en AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism); bijzonderheden met betrekking tot deze methoden en hun discriminerend vermogen zijn onder andere gepubliceerd door Van Looveren et al..²⁵ Door hun hoge discriminerend vermogen zijn moleculair-biologische typeringsmethoden bijzonder geschikt voor epidemiologische doeleinden; een complicerende factor kan zijn dat stammen mogelijk door uitwisseling van DNA met andere gonokokken door transformatie of conjugatie van profiel veranderen.

Pathogenese

De eerste stap in de pathogenese van gonorrhoe is aanhechting van de bacterie aan de epitheelcellen met behulp van pili en invasie van de cel, waarbij ook de OPA- en de por-eiwitten een rol spelen.^{26 7} Zowel de lokale als de systemische immuunrespons bij een infectie met de gonokok zijn zeer beperkt en geven geen aanleiding tot een blijvende immuniteit tegen (her)infectie met hetzelfde of andere antigene types van de gonokok.^{27 28} Bovendien produceert de gonokok een IgA-protease dat de bacterie mogelijk beschermt tegen de lokale immuunrespons. Infecties met gonokokken zijn vaak lokaal, maar sommige stammen kunnen een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Ook deze infecties resulteren niet in blijvende bescherming en immuniteit. Het falen van het immuunsysteem om na infectie een langdurige of blijvende bescherming te genereren kan toegeschreven worden aan bijzondere eigenschappen van de gonokok. Enerzijds kunnen antistoffen, gevormd tegen het ene type, onvoldoende aangrijpen op het andere type. Anderzijds kan de betrokken gonokok gedurende infectie de antigene structuur veranderen, vooral van de pili, waardoor inmiddels gevormde antistoffen niet meer of onvoldoende kunnen aangrijpen.

Ontwikkeling van resistentie

Gonokokken zijn van nature zeer gevoelig voor penicilline en andere beta-lactam antibiotica. Sinds de jaren 50 is de gevoeligheid van de gonokok voor penicilline, maar ook voor andere oudere antimicrobiële geneesmiddelen, zoals de sulfonamiden, afgenomen door selectie van mutanten met een geringere doorgankelijkheid van de celwand en door veranderingen in de affiniteit van penicilline-bindende eiwitten. De geleidelijke gevoeligheidsvermindering voor penicilline kon door verhoging van de dosering gedurende tientallen jaren worden gecompenseerd. In het begin van de jaren 70 had een aanzienlijk maar variabel percentage van de gonokokkenstammen een resistentie ontwikkeld tegen een lage dosis penicilline.

In 1976 werden de eerste stammen geïsoleerd met een absolute ongevoeligheid voor penicilline ten gevolge van de productie van beta-lactamase.²⁹ Dergelijke stammen verschenen ongeveer gelijktijdig in verschillende delen van de wereld.³⁰ Deze penicillinase vormende gonokokken (PVG) zijn thans in veel delen van de wereld endemisch geworden. De prevalentie van PVG vertoont duidelijke geografische verschillen. In Nederland steeg de prevalentie van PVG tot 30% in 1990.³¹ In de daaropvolgende periode steeg de prevalentie niet verder maar schommelde rond 20%; eind jaren 90 daalde het percentage zelfs naar minder dan 10%. In 1985 werden ook de eerste gonokokkenstammen met een plasmide gecodeerde resistentie tegen tetracycline geïsoleerd.³² In 1989 was in Nederland 42% van de PVG ook resistent tegen tetracycline.³³ Uit de jaarlijkse peilingen van het RIVM waarbij een maand per kwartaal alle isolaten van 5 peillaboratoria worden verzameld voor bepaling van hun antibiotische gevoeligheid blijkt dat in de jaren 90 het percentage tetracycline-resistente stammen zich gestabiliseerd heeft rond de 20%.^{34 35 36}

Chinolon resistentie is een ontwikkeling uit de jaren 90. Mede door de toenemende resistentie voor penicillines en tetracyclines en door de effectiviteit van de eenmalige orale dosering werden de fluoroquinolonen en cefalosporines eerste keuze middelen voor de behandeling van gonorrhoe.³⁷ Al snel verschenen de eerste publicaties over chinolon-resistentie bij gonokokken.^{38 39} Door achtereenvolgende mutaties in het topoisomerase II-gen (gyrase) en het topo-isomerase IV-gen (ParC) neemt de resistentie tegen de chinolonen stapsgewijs toe⁴⁰: stammen met een MIC van 0,12-0,5 mg/l worden als intermediair resistent beschouwd terwijl stammen met een MIC van 1 mg/l en hoger als resistent beschouwd moeten worden; deze resistentie is ook duidelijk gecorreleerd met therapie-falen.⁴¹ Uit publicaties blijkt dat de resistentiepercentages tegen chinolonen regionaal al zijn opgelopen tot meer dan 50%.⁴² De hoge percentages chinolon-resistentie onder gonokokken berusten naast transmissie van resistente stammen ook op de "de novo" ontwikkeling van deze resistentie zoals blijkt uit de grote variatie in A/S-types die

gevonden worden bij resistente stammen.⁴⁰ Uit epidemiologische studies is gebleken dat vooral het profylactisch gebruik van chinolonen door prostituees geassocieerd is met hoge resistentiepercentages.⁴³ Continue surveillance van het resistentieniveau van gonokokken is dan ook noodzakelijk, zeker nu in toenemende mate de diagnose van gonorroe gesteld wordt met niet-kweek methoden.

Transmissie

N. gonorrhoeae infecteert in de meeste gevallen eerst het epitheel van de tractus urogenitalis. Minder frequent komt primaire infectie voor van het rectum, de keel en, bij perinatale transmissie, de ogen van de pasgeborene. De gonokok kan uitsluitend via seksueel contact of perinataal worden overgebracht en de infectie blijft meestal gelokaliseerd tot de initieel geïnfecteerde lokalisaties. Opstijgende infecties komen echter regelmatig voor bij vrouwen en veroorzaken het grootste deel van de ernstige morbiditeit door gonorroe.

De transmissiekans van een gonorroïsche infectie is afhankelijk zowel van de plaats van besmetting als van het aantal seksuele contacten. De transmissiekans van een geïnfecteerde vrouw naar een man gedurende één (vaginaal) seksueel contact wordt geschat tussen 20 en 30%.⁴⁴ De kans dat bij eenmalig seksueel contact een geïnfecteerde man zijn vrouwelijke partner besmet is ongeveer 50-70%.⁴⁵ Bij meerdere seksuele contacten met dezelfde geïnfecteerde partner zullen deze kansen toenemen tot ongeveer 50% voor mannen en 90% voor vrouwen.⁴⁶ Bij voortdurende expositie aan een geïnfecteerde partner wordt de transmissiekans 100%. De transmissiekansen worden veelal bepaald in onderzoek waarbij een groep individuen seksueel contact heeft met een groep andere individuen met een bekende prevalentie van gonorroe (in de meeste gevallen betreft dit prostituees).⁴⁷ De transmissiekans in andere typen van seksuele contacten (oraal, rectaal) is minder goed bekend: transmissie via insertief of receptief rectaal contact wordt redelijk hoog geschat. De transmissie van een orale infectie tijdens fellatio of cunnilingus wordt zeer klein geschat.⁴⁸ Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van de anti-conceptiepil de transmissiekans verhoogt, hoewel dit niet wordt bevestigd door gegevens uit SOA-poliklinieken. Het gebruik van spermiciden en condooms verlaagt duidelijk de kans op transmissie.

De incubatietijd voor een acute urethritis bij mannen veroorzaakt door een infectie met *N. gonorrhoeae* is kort, variërend van 2-14 dagen of langer, hoewel de meerderheid van de mannen binnen 2-5 dagen symptomen zal ontwikkelen. Bij vrouwen is de incubatietijd minder goed vast te stellen en varieert waarschijnlijk meer dan bij mannen vanwege het veel voorkomende asymptomatische verloop van de infectie. Echter, de meeste vrouwen die symptomen ontwikkelen zullen dat binnen 10 dagen (3-45 dagen) na de besmetting doen.⁴⁹

De gemiddelde infectieduur wordt geschat op 3-45 dagen voor vrouwen met klachten, 3-12 maanden voor asymptomatische vrouwen, 3-30 dagen voor mannen met klachten en 3-6 maanden voor asymptomatische mannen.⁵⁰ Overigens wordt geschat dat gonorroe ongeveer bij 30-60% van de vrouwen zonder klachten verloopt⁵¹, bij mannen bedraagt dit percentage 10%.⁵² Het is onduidelijk of de besmettelijkheid van asymptomatische individuen anders is dan bij individuen met klachten, zo ook de 'invasiviteit' van een dergelijke infectie.

Personen die veelvuldig onbeschermd seksueel contact hebben met nieuwe partners zijn essentieel voor het instandhouden van de epidemie en worden aangeduid als "core group transmitters"; opsporing en behandeling van deze core group is essentieel voor de preventie van gonorroe.⁵³

Gonorroe en transmissie van HIV

De interactie tussen SOA en HIV is complex met wederzijdse beïnvloeding.⁵⁴ Seksuele transmissie van HIV zou worden vergemakkelijkt door de aanwezigheid van andere seksueel overdraagbare micro-organismen, terwijl een HIV-infectie en de daarop volgende immunodeficiëntie het natuurlijk verloop, de diagnostiek en de reactie op therapie van andere SOA kan veranderen.⁵⁵ Anderzijds kan de

infectieusiteit van HIV worden vergroot door de aanwezigheid van andere SOA.⁵⁶ Deze interactie is niet alleen van belang voor ulcererende SOA (zoals syfilis)⁵⁷ maar ook voor niet-ulcererende SOA (zoals gonorrhoe en infecties met *Chlamydia trachomatis*).⁵⁸ Uit een onderzoek naar HIV en SOA bij prostituees in Kinshasa bleek dat de aanwezigheid van gonorrhoe, chlamydia en trichomoniasis duidelijk verband hielden met de seroconversie van HIV.⁵⁸ Op basis van logistische modellen bleek dat de kans op seroconversie voor HIV bij gelijktijdige infectie met gonorrhoe, chlamydia en trichomonas was verhoogd met respectievelijk 4,8, 3,6 en 1,9 (odds ratios). Ook werd een positief verband gevonden tussen anale gonorrhoe en seroconversie van HIV bij homoseksuele mannen in New York.⁵⁹

In een literatuurstudie naar de rol van gonorrhoe bij de seksuele transmissie van HIV-infectie werd bij 9 van de 13 prospectieve studies een statistisch significante relatie gevonden tussen gonorrhoe en HIV seroconversie.⁵⁶ Studies naar de transmissie van man naar vrouw gaven schattingen van het risico op HIV-infectie als men gonorrhoe heeft tussen 2,2 en 5,0. Twee studies onder homoseksuele mannen gaven bij univariate analyses schattingen van 3,0 en 4,7 bij rectale gonorrhoe.^{60 61} Bij multivariate analyses, waarbij gecorrigeerd werd voor seksueel gedrag, waren de meeste relaties niet langer significant, behalve bij rectale gonorrhoe (OR 3,2).⁶¹ Bij beide studies werd gonorrhoe gerapporteerd door de patiënt zelf.

2.1.2 Klinische verschijnselen

Infecties zonder complicaties

Infectie met *N. gonorrhoeae* bij mannen veroorzaakt urethritis, proctitis en epididymitis. De belangrijkste symptomen bestaan uit dysurie en/of urethrale afscheiding.¹ Ongeveer een kwart van de patiënten vertoont lichte symptomen die nauwelijks afwijken van non-gonorroïsche urethritis. De ernst van de klachten wordt gedeeltelijk bepaald door de infecterende stam. Zonder behandeling zal ongeveer 95% van de urethritiden in zes maanden asymptomatisch worden. Dragerschap kan hierna voorkomen maar is zeer zeldzaam.

Bij vrouwen kan de cervix geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae*, ook de urethra en/of het rectum zijn vaak geïnfecteerd. Klachten bij vrouwen kunnen bestaan uit pijn of branderigheid bij het plassen, een verhoogde afscheiding en tussentijds bloedverlies. Bij een groot deel van de geïnfecteerde vrouwen (30-60%) treden nauwelijks of geen symptomen op, maar ze zijn wel infectieus.⁵⁰ Symptomen kunnen alleen of in combinatie voorkomen en kunnen licht of ernstig zijn. Het klinisch beeld wordt vaak vertekend door het niet-specifieke klachtenpatroon en de prevalenties van dubbelinfecties met *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, herpes simplex virus en andere infectieuze agentia.

Uit een onderzoek naar het natuurlijke verloop van de infectie bij symptomatische vrouwen in het penicilline tijdperk blijkt dat een gonokokken-infectie kan persisteren ondanks een negatieve kweek. Rectale infectie treedt op in 35-50% van de cervicitis-gevallen. De prevalentie van rectale infecties is positief geassocieerd met de duur van de cervicale infectie. Dit zou betekenen dat de infectie het gevolg is van besmetting door vaginale afscheiding. Rectale infecties bij mannen komen vrijwel alleen voor na receptief anaal contact.

Orale infectie met *N. gonorrhoeae* treedt op door oro-genitaal seksueel contact en treedt vaker op bij fellatio dan bij cunnilingus. Het komt vaker voor bij homoseksueel actieve mannen (ca. 10-25%) dan bij heteroseksuele mannen (3-7%) met gonorrhoe. Bij vrouwelijke gonorrhoe-patiënten blijkt 10-20% een orale infectie te hebben.⁴⁸

Infecties met complicaties

Bij 10-30% van de vrouwen met gonorrhoe kunnen door opstijging vanuit de cervix ontstekingen in het kleine bekken (pelvic inflammatory disease: PID) optreden, zich uitend in baarmoederontsteking (endometritis), eileiderontsteking (salpingitis), ontsteking van de buikholte van het kleine bekken (pelveoperitonitis), oöphoritis en tubo-ovariëel abces.^{62 63 64} Een ontsteking van de eileiders kan leiden tot onvruchtbaarheid⁶⁵ en verhoogt het risico op buitenbaarmoederlijke zwangerschap. PID kan leiden tot chronische pijn in het kleine bekken. PID kan ook onopgemerkt verlopen (asymptotisch) zodat deze pas wordt ontdekt bij infertiliteitsonderzoek. PID kan ook worden veroorzaakt door andere bacteriën zoals *C. trachomatis*. Bij ongeveer 10-20% van de patiënten met PID kunnen gonokokken worden geïsoleerd. Salpingitis ten gevolge van gonorrhoe verloopt veelal heviger dan die ten gevolge van *C. trachomatis*. De kans op infertiliteit na een door gonorrhoe of infectie met *C. trachomatis* veroorzaakte salpingitis zou ongeveer gelijk zijn (22%).⁶⁶ Er bestaan grote regionale verschillen in het percentage aan gonorrhoe toe te schrijven PID-gevallen. Door de daling van gonorrhoe lijkt ook het aantal door *N. gonorrhoeae* veroorzaakte PID in de laatste jaren proportioneel te zijn afgenomen, zoals is beschreven voor Zweden.⁶⁷

Ten behoeve van een correcte interpretatie van onderzoeksresultaten naar de relatie tussen verschillende SOA en PID zijn enkele factoren van belang, zoals:

- de diagnose PID wordt niet gesteld op algemeen geaccepteerde criteria en is voor verschillende landen en regio's dus moeilijk te vergelijken.
- het voorkomen van PID wordt niet of nauwelijks geregistreerd.
- bij microbiologisch etiologisch onderzoek wordt vaak alleen gekweekt uit de cervix en niet uit de hoger gelegen tractus genitalis.
- er wordt vaak gezocht naar één infectieus agens terwijl dubbelinfecties niet ongebruikelijk zijn.

Bij mannen worden relatief minder complicaties (epididymitis en acute of chronische prostatitis) gezien. Vóór de introductie van antibiotica, kwam epididymitis bij ongeveer 20% van de geïnfecteerde patiënten voor. Tegenwoordig zijn bij mannen jonger dan 35 jaar *N. gonorrhoeae* en/of *C. trachomatis* de belangrijkste verwekkers van epididymitis. Klachten bij acute epididymitis bestaan uit eenzijdige testiculaire pijn en zwelling. Bij de meeste mannen wordt gelijktijdig ook urethritis gediagnosticeerd.

In 0,5 tot 3% van de gevallen van onbehandelde gonorrhoe treedt een systemische complicatie op, veelal bestaande uit het acute arthritis-dermatitis syndroom.¹ De klinische verschijnselen komen voort uit een gonorroïsche bacteriëmie en manifesteren zich als acute arthritis (gewrichtsontsteking), tendosynovitis (peeschede-ontsteking), pustuleuze dermatitis (huidontsteking) of een combinatie van deze verschijnselen.

Infectie tijdens de zwangerschap

De gevolgen van een onbehandelde gonorroïsche infectie van de moeder op de gezondheid van de foetus en de pasgeborene zijn niet eenduidig. Gonorrhoe tijdens de zwangerschap kan tot infecties van de hoger gelegen tractus genitalis en, minder vaak, tot PID leiden. De kans op opstijgende infecties kan door biologische veranderingen tijdens de zwangerschap veranderen. De gevolgen hiervan zijn afhankelijk van de progressie van de zwangerschap. Uit onderzoek blijkt dat symptomatische infecties bij zwangere vrouwen hebben geleid tot abortus en het vroegtijdig breken van de vliezen in een kwart van de gevallen.⁶⁸ In andere onderzoeken zijn de gevolgen van onbehandelde infecties voor de uitkomst van de late zwangerschap bestudeerd. Amstey⁶⁹ heeft retrospectief de uitkomsten van zwangerschappen met en zonder gonorrhoe vergeleken: 11% van de zwangerschappen met gonorrhoe eindigde in abortus, bij 8% trad perinatale sterfte op, bij 22% vroeggeboorte, bij 26% braken de vliezen voortijdig en bij maar 64% was het beloop van de zwangerschap normaal. De gevolgen voor de pasgeborene waren duidelijk beter

bij een zwangerschap zonder gonorrhoe. Behandeling van gonorrhoe had weinig effect op de uitkomst van de zwangerschap. In een overzicht van zwangerschapsuitkomsten komt Gutman⁷⁰ tot de volgende percentages: in 2 tot 35% treedt een abortus op, perinatale sterfte treedt op bij 2 tot 11%, premature geboorte bij 13 tot 67%, en een vroegtijdig breken van de vliezen bij 21 tot 75%. Bij 35 tot 77% van de zwangerschappen is een normaal verloop gerapporteerd. Bij 2-30% van de pasgeborenen die niet meteen met zilvernitraat zijn behandeld ontwikkelen zich complicaties zoals ophthalmia en conjunctivitis (ontsteking aan het oog).^{71 72 73} Bij behandelde pasgeborenen zijn deze percentages 0 tot 5%.⁷⁴ Infectie van de pharynx treedt op bij ongeveer 35% van de pasgeborenen met ophthalmia.⁷⁵

2.1.3 Diagnostiek van gonorrhoe

De diagnose gonorrhoe kan worden bevestigd door het aantonen van de verwekker *N. gonorrhoeae* door middel van een kweek en/of microscopisch preparaat. Hoewel met een microscopisch preparaat snel en gemakkelijk een voorlopige diagnose kan worden gesteld, heeft de kweek om een aantal redenen de voorkeur. Met een microscopisch preparaat kunnen asymptomatische individuen gemakkelijk gemist worden; ook voor cervix-uitstrijken is de gevoeligheid van het Grampreparaat laag (40-60 %).⁷⁶ Een kweek is meer gevoelig en specifiek en biedt bovendien de mogelijkheid om resistentie-onderzoek te doen. De kweek wordt als gouden standaard gebruikt in het evalueren van de effectiviteit van nieuwe diagnostische methoden. Het nadeel van de kweek is dat de uitslag niet meteen bekend is en niet gericht met een behandeling kan worden begonnen; dit leidt vaak tot 'blinde' behandeling. Ook kan de gevoeligheid van de kweek sterk teruglopen, indien het materiaal niet dezelfde dag in een laboratorium kan worden afgeleverd. De gonokok is een bacterie die niet tegen uitdroging bestand is; directe beënting van geschikte media is dan ook wenselijk voor de kweek van de gonokok of, indien dit niet haalbaar is, snel transport naar het laboratorium in speciale transportmedia. De bacterie stelt hoge groei-eisen aan het medium dat naast diverse aminozuren en vitamines ook bloed of serum dient te bevatten; toevoeging van verschillende antibiotica is vereist om begeleidende flora te remmen om overgroei van de gonokok te voorkomen.

In het verleden zijn diagnostische testen ontwikkeld op basis van antigeen detectie met enzyme-immuno-assays; vanwege de beperkte gevoeligheid van deze testen is hiervoor geen plaats meer in de huidige diagnostiek. Recent zijn verschillende methoden ontwikkeld om de gonokokken te detecteren met behulp van DNA-hybridisatietechnieken en DNA- of RNA-amplificatietechnieken. Diverse testen zijn nu commercieel verkrijgbaar en in het algemeen is hun gevoeligheid tenminste gelijk aan of hoger dan die van de kweek.^{77 78 79 80 81} Een groot voordeel van deze methoden is ook dat de afhankelijkheid van een snel transport naar het laboratorium niet meer bestaat. Ook de mogelijkheid om het onderzoek naar gonorrhoe en chlamydia te combineren en de mogelijkheid om ander materiaal zoals vaginale swabs en urine te gebruiken zijn aantrekkelijk. Wel dient nog nader onderzoek plaats te vinden naar de specificiteit van sommige testen, omdat er mogelijk sprake zou zijn van vals-positieve uitslagen met sommige commensale *Neisseria*'s.⁸² Een nadeel van de DNA-based testen is ook dat onderzoek van de isolaten op hun antibiotische gevoeligheid onmogelijk is.

Voor serologische diagnostiek van gonorrhoe is in de dagelijkse praktijk geen plaats vanwege de slechte beschikbaarheid van de diagnostiek, de lage sensitiviteit van de toegepaste methoden (complement bindingsreactie: ca. 25%; pili-ELISA: ca. 70%) en lage specificiteit; de specificiteit voor actuele, i.e. actieve, infectie is laag deels ten gevolge van mogelijke kruisreacties met antilichamen tegen endogene *Neisseria* species en deels ten gevolge van het persisteren van specifieke antilichamen na een eerder doorgemaakte gonorrhoe.

Routine controle na behandeling wordt niet aanbevolen tenzij er sprake is van therapie-falen, er twijfel bestaat aan therapie-trouw of om re-infectie uit te sluiten. De beste controle voor de effectiviteit van de behandeling bij therapiefalen is het opnieuw uitvoeren van diagnostiek met behulp van een kweek, zeker indien de initiële diagnose niet op kweek was gebaseerd om daarmee inzicht te krijgen in de antibiotische gevoeligheid van het isolaat.⁸³

Ten behoeve van de surveillance van resistentie-ontwikkeling bij *N. gonorrhoeae* werd op het RIVM de antibioticumgevoeligheid van de ingestuurde isolaten onderzocht. Deze surveillance is medio 1999 gestaakt met als gevolg dat er geen inzicht meer bestaat in de resistentiepatronen van *N. gonorrhoeae*.

2.1.4 Behandeling van gonorroe

De behandeling van een ongecompliceerde infectie met *N. gonorrhoeae* is op zich eenvoudig maar wordt bemoeilijkt door toenemende resistentie tegen penicillines, tetracyclines en chinolonen. Voordat PVG werden geïsoleerd bestond de behandeling uit een eenmalige intramusculaire dosis (van 4,8 miljoen E) penicilline respectievelijk 3 gram amoxicillin oraal in combinatie met 1 gram probenecide. De keus voor antibiotica in de behandeling van gonorroe hangt in grote mate af van de lokale resistentiepatronen en de aanwezigheid van een dubbele- of multipole infectie met andere SOA, zoals *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* of *Treponema pallidum*. Op het moment komen penicillines niet meer als eerste keus behandeling in aanmerking in Nederland. Een eenmalige dosis heeft in het algemeen de voorkeur vanwege de therapie-trouw van de patiënt.

Het Centers for Disease Control (CDC) in Atlanta, V.S. geven universele behandelvoorschriften die zijn aangepast op basis van de surveillance van antibioticumresistentie bij gonokokken.⁸⁴ In Nederland zijn richtlijnen voor de behandeling opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie in samenwerking met de andere betrokken beroepsverenigingen en de Stichting soa-bestrijding.⁸³ Als eerste keus wordt het derde generatie cefalosporine ceftriaxon aanbevolen (eenmalig 250 mg intramusculair). Het belangrijkste alternatief is een eenmalige orale dosis van ciprofloxacine 500 mg. Bij zwangerschap heeft behandeling met ceftriaxon de voorkeur.^{43 83} Indien men een infectie met *C. trachomatis* (blind of op grond van laboratoriumonderzoek) wil mee behandelen wordt aan bovenstaande middelen een eenmalige dosis azithromycine (1 gram oraal) of een 7-daagse kuur doxycycline (2 keer 100 mg per dag) toegevoegd, waarmee kan worden gestart zes uur na de éénmalige therapie voor gonorroe.⁸³ Ook het orale cefalosporine cefixim in een eenmalige orale dosis van 400 mg is een geschikt alternatief voor de behandeling van gonorroe.⁸⁵

Epidemiologische behandeling van de partner is gerechtvaardigd indien het niet mogelijk is de partner te onderzoeken. Onder epidemiologische behandeling wordt verstaan, het behandelen van een persoon op vermoeden van een SOA voordat de definitieve diagnose wordt gesteld op basis van epidemiologische gegevens en laboratoriumonderzoek en soms zonder dat laboratoriumonderzoek wordt verricht.

In het algemeen wordt partnerwaarschuwing en -behandeling aanbevolen om herbesmetting en verdere verspreiding te voorkomen en symptoomloze seksuele partners op te sporen. Partnerwaarschuwing wordt in de concensustekst over SOA door de Stichting soa-bestrijding aanbevolen indien de diagnose met zekerheid gesteld is, de aandoening behandelbaar is en indien de onbehandelde SOA ernstige gevolgen voor betrokkene kan hebben.⁸⁶ Dit geldt dus zeker voor gonorroe.

Behandelende artsen

Huisartsen nemen bij de behandeling van gonorroe een belangrijke plaats in. Uit het SOA-dichtheidsonderzoek, dat in 1985 werd uitgevoerd, bleek dat 61% van de patiënten met gonorroe door huisartsen

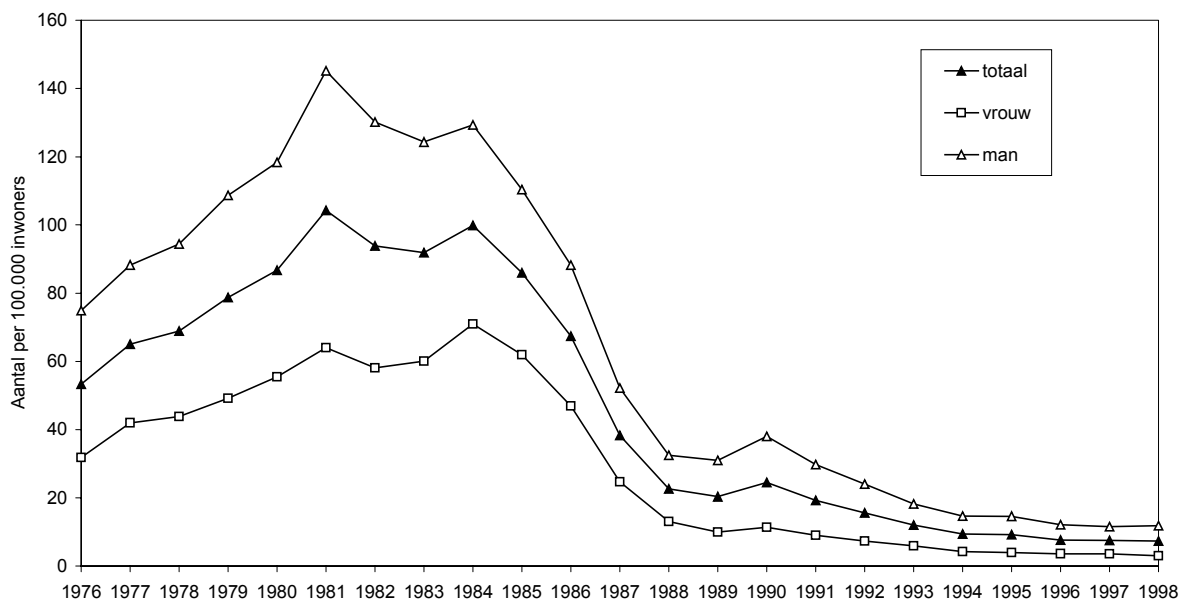
werden behandeld, 15,8% op SOA-poliklinieken, 5,4% door SOA-huisartsen (huisartsen met een speciaal spreekuur voor SOA), 8,7% door dermatologen, 3,2% door gynaecologen, 2,8% door SOA-artsen en 3% door overige instanties.⁸⁷ Het aandeel per behandelaars-categorie hing nauw samen met de urbanisatiegraad. In de grote steden behandelden huisartsen ongeveer de helft van het aantal gevallen, en de poliklinieken 20-25%. Op het platteland namen de huisartsen ruim 90% van de gonorrhoe voor hun rekening. Het aantal behandelde gonorrhoe-gevallen per behandelaar in 1985 bleek te variëren: ruim 65% van de huisartsen behandelde minder dan 10 gonorrhoe-gevallen per jaar. Bij een onderzoek in de provincie Limburg in 1997 bleek dat 92% van de patiënten met gonorrhoe behandeld werd door de huisarts.⁸⁸ In 1985 was dit 78% in die regio. Uit dit onderzoek bleken ook verschillen te bestaan ten aanzien van de diagnostiek van gonorrhoe. In Limburg (1997) behandelde 25% van de huisartsen uitsluitend op grond van het klinische beeld, een toename ten opzichte van de gegevens uit die regio in 1985: 18%. Bij acht laboratoria aangesloten aan ISIS werd 70% van de testen voor gonorrhoe in 1999/2000 aangevraagd door huisartsen en 19% door ziekenhuizen.⁸⁹ Om recente nationale gegevens over de behandelende artsen (en incidentie) van gonorrhoe te verkrijgen zou het SOA-onderzoek moeten worden herhaald.

2.2 Het voorkomen van gonorroe in Nederland

R.J. Beuker, J. Rijlaarsdam

2.2.1 Incidentie en prevalentie

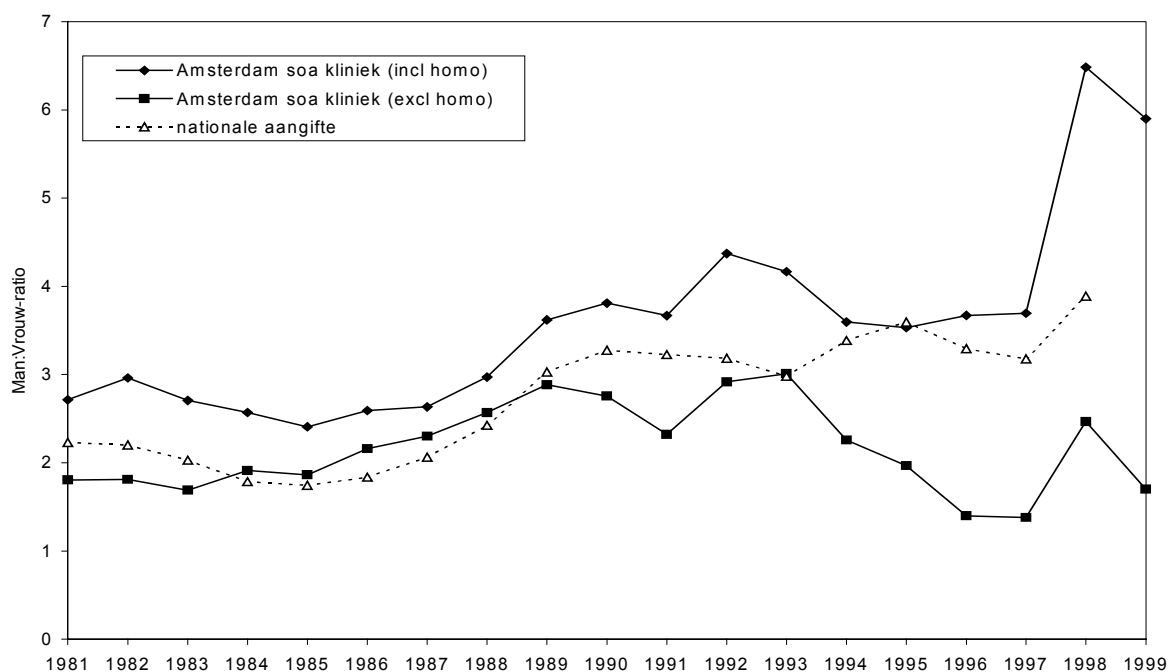
In de periode 1996-1998 werd bij de aangifte een incidentie van 7,5 per 100.000 inwoners gevonden. Na de forse daling in de eerste helft van de jaren 80 en een kleine verheffing rond 1990 vertoont de aangifte voor gonorroe de laatste jaren een stabiel beeld (*figuur 2.1*). Van de personen die in 1998 de SOA-polikliniek in Rotterdam bezochten, werd bij 2,5% gonorroe gediagnosticeerd. Dit was een daling ten opzichte van 5,4% in 1993.⁹⁰ Deze daling werd niet geconstateerd bij injecterende druggebruikers en mannen met homo- en biseksuele contacten. Onder bezoekers van de SOA-polikliniek in Amsterdam is echter in 1999 weer een forse toename (46%) van gonorroe gesignaleerd, met name onder mannen met homoseksuele contacten (n=426).⁹¹ In deze groep werd een verdubbeling gezien van het aantal gevallen t.o.v. 1998. Voor de anorectale gonorroe was deze toename 93% (n=181). Bij heteroseksuele vrouwen was de toename 66% (n=103). Voorlopige cijfers over de eerste drie kwartalen van 2000 laten zien dat deze toename gecontinueerd is.⁹² Of dit consequenties heeft voor een stijging in de incidentie van HIV-infectie is nog niet duidelijk. De toename van de incidentie van gonorroe onder homoseksuele mannen kan geïnterpreteerd worden als een terugval in onveilig seksueel gedrag binnen deze risicogroep.^{91 93 94}



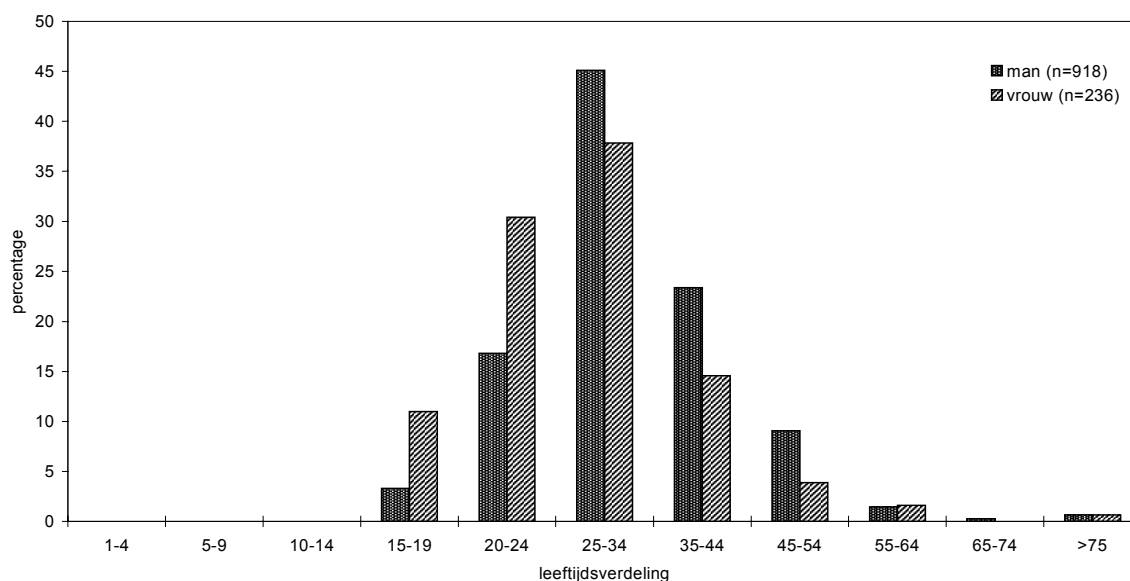
Figuur 2.1. Incidentie van gonorroe in Nederland per 100.000 inwoners naar geslacht, aangifte 1976-1998. (Bron: IGZ)

De ratio van mannen t.o.v. vrouwen in het aantal aangegeven gevallen steeg tot 3,9 in 1998 na een stabiel niveau van circa 3,2 in de periode 1989-1993 (*figuur 2.2*). In Amsterdam was de man:vrouw-ratio in 1998 hoger dan in de rest van Nederland. De man:vrouw-ratio in Amsterdam steeg van 2,5 in

1985 tot 4,5 in 1992. In 1995 daalde de ratio tot 3,5 waarna het in 1998 weer steeg tot 6,5. Het relatief grote aandeel van mannen in deze registratie-systemen kan worden toegeschreven aan een kleine groep geïnfecteerde vrouwen met veel seksuele partners, zoals prostituees, het aandeel van homoseksuele mannen en het aandeel van symptomatische mannen t.o.v. symptomatische vrouwen. Indien de homoseksuele mannen buiten beschouwing worden gelaten is de man:vrouw-ratio in Amsterdam lager en tot 1993 vergelijkbaar met de landelijke ratio (figuur 2.2). Na 1993 is de man:vrouw ratio exclusief de homoseksuele mannen in Amsterdam lager dan de nationale ratio. In 1998 stijgt zowel de nationale ratio als de Amsterdamse ratio.⁹¹ De Amsterdamse man:vrouw ratio laat een duidelijke oververtegenwoordiging van homoseksuele mannen zien; de recente relatieve stijging in die ratio (inclusief homomannen) is verontrustend omdat dit ook wijst op een toename van onveilig seksueel gedrag onder deze groep mannen. In een onderzoek bij Limburgse SOA-behandelaars werd in 1998 een man-vrouw ratio gevonden van 5,7.⁸⁸ De leeftijdsverdeling van aangegeven gonorroe-gevallen laat een piek zien onder vrouwen en mannen op 25-34 jarige leeftijd (figuur 2.3).



Figuur 2.2. Man:vrouw ratio in gonorroe in Amsterdam en Nederland, SOA-polikliniek Amsterdam en aangifte 1981-1999. (Bron: jaarverslagen GG&GD Amsterdam en IGZ)



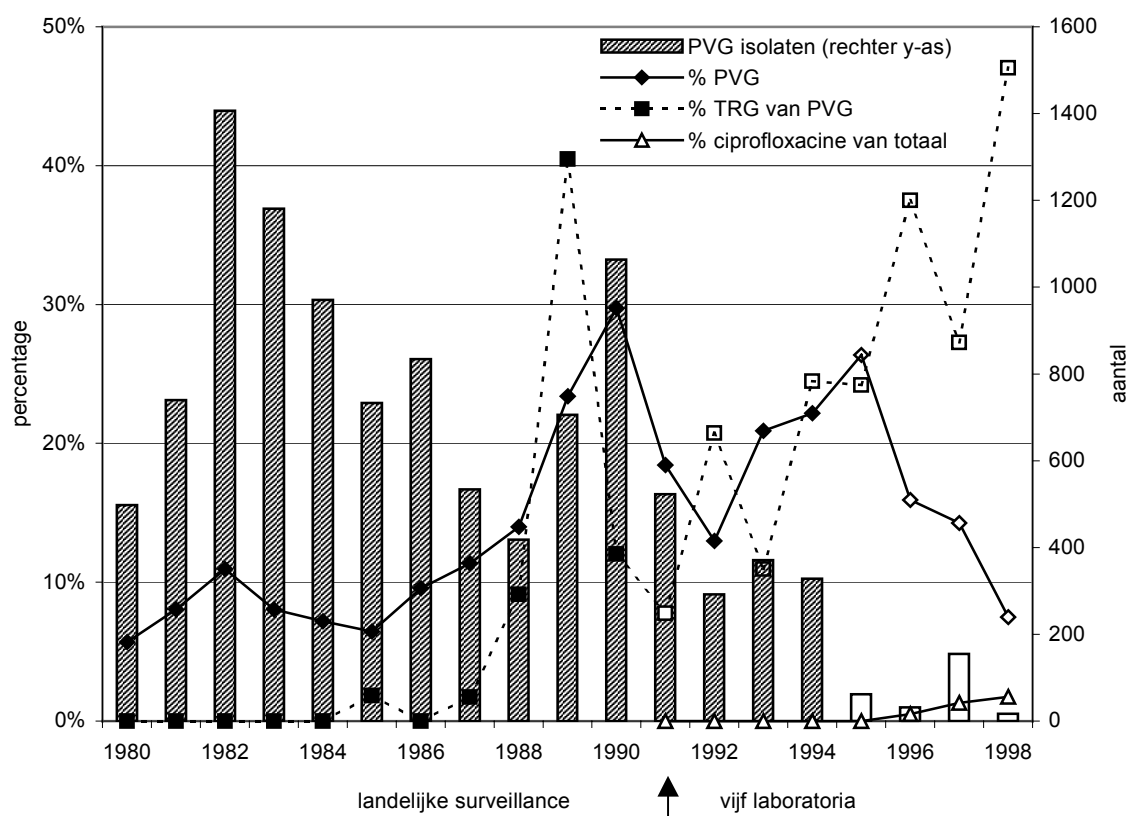
Figuur 2.3. Leeftijdsverdeling voor gonorroe naar geslacht, aangifte 1998. (Bron: IGZ)

Penicillinase vormende gonokokken (PVG)

In de surveillance van antibioticum-gevoeligheid bij gonokokken op het RIVM werd na een stijging in 1990 een stabiel aantal infecties met PVG gezien van ongeveer 300 à 400 per jaar (figuur 2.4). Door het stoppen van de enquête in 1994 zijn geen gegevens beschikbaar over het landelijk aantal PVG-infecties in de periode daarna. Het percentage PVG is na de piek in 1990, gevolgd door een tijdelijke daling, vanaf 1992 opnieuw gestegen tot 26% in 1995 en vervolgens weer gedaald tot 7% in 1998. In de periode 1991 t/m 1994 en in het jaar 1997 zijn zowel landelijke gegevens als gegevens van de 5 laboratoria beschikbaar. In die jaren is het percentage PVG vrijwel gelijk in de twee surveillance-systemen. In de figuur zijn indien beschikbaar de landelijke gegevens weergegeven. Het percentage PVG van het totaal aantal gonorroe-infecties op de SOA-polikliniek in Amsterdam volgt de landelijke trend en de trend in de vijf laboratoria in de grote steden; na 1995 is in Amsterdam een sterke daling te zien in het percentage PVG van 24% in 1995 tot 9% in 1998.⁹⁵ Deze daling werd met name gezien bij vrouwelijke prostituees. Ook bij homo- en biseksuele mannen was een daling te zien van de door PVG veroorzaakte gevallen van gonorroe tot 5% in 1998.

In 1989 werd een epidemische verheffing waargenomen van infecties met volledige resistentie tegen zowel penicilline als tetracycline (TRG/PVG, MIC > 16 mg/l).⁹⁶ Deze plasmide-gecodeerde resistentie tegen tetracycline bij PVG-isolaten was in Nederland voor het eerst in 1985 waargenomen.⁹⁷ Na een afname steeg het percentage vanaf 1992 tot ongeveer 47% in 1998. Hierbij moet opgemerkt worden dat het aantal op gevoeligheid geteste PVG relatief laag is. Uit een onderzoek in 1994 bleek dat PVG/TRG vaker voorkwamen bij personen die antibiotica gebruikten, bij personen met heteroseksuele contacten en bij allochtone bevolkingsgroepen.³⁶ In de periode 1991-1998 steeg ook bij niet-PVG-stammen het percentage TRG, zij het minder sterk (1991: 6%, 1995: 14%, 1998: 17%, niet in figuur).

In de periode 1991-1998 was een lichte stijging te zien van het percentage isolaten dat resistent was tegen ciprofloxacine (MIC \geq 1 mg/l). In 1998 werd bij 2 % van de gonokokken isolaten in ons land een verminderde gevoeligheid voor ciprofloxacine (MIC 0,12-0,5 mg/l) gevonden; 2 isolaten van de 238 in 1998 geteste isolaten bleken volledig resistent te zijn (MIC = 16 mg/l).



Figuur 2.4. Aantal gonokokken-isolaten, prevalentie van resistentie tegen penicilline en ciprofloxacin (% van totaal aantal gonokokken-isolaten) en tetracycline (% van PVG). De gesloten datapunten reflecteren landelijke gegevens, de open datapunten gegevens van de vijf laboratoria in Amsterdam, Rotterdam en Den Haag.

2.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

De prognose voor een infectie met *N. gonorrhoeae* is meestal uitstekend dankzij de beschikbaarheid van antibiotica. Door het veelvuldige asymptomatische verloop van gonorroe bij vrouwen kunnen complicaties optreden leidend tot o.a. PID (zie ook paragraaf 2.1.2).

In Nederland bestaan geen betrouwbare gegevens over het voorkomen van salpingitis of PID dat door *N. gonorrhoeae* is veroorzaakt. In paragraaf 4.2.2 wordt de morbiditeit ten gevolge van PID veroorzaakt door zowel *N. gonorrhoeae* als *C. trachomatis* beschreven. Over het algemeen verloopt de PID ten gevolge van gonorroe ernstiger dan die vanwege *C. trachomatis* en zal doorgaans eerder worden opgemerkt.

Door de Landelijke Medische Registratie (LMR) van Prismant werden in 1998 24 vrouwen met hoofddiagnose en 7 vrouwen met nevendiaagnose gonorroe (ICD-9 code 098) geregistreerd (mannen resp. 12 en 1). In 1997 was dit 30 en 13 voor vrouwen en 3 en 1 voor mannen. Sinds het begin van de jaren 90 is het aantal mannen en vrouwen met de ontslagdiagnose gonorroe licht gedaald. Deze registratie omvat echter alleen patiënten die daadwerkelijk zijn opgenomen en is daarom een onderschatting van het aantal patiënten dat in het ziekenhuis behandeld wordt. Het totaal aantal

verpleegdagen bij patiënten met als hoofddiagnose gonorrhoe bedroeg in 1998 359 (gemiddeld 8 dagen per patiënt).

Sterfte aan gonorrhoe, niet gecompliceerd door PID, komt niet voor. Per jaar overlijden enkele vrouwen in Nederland aan PID. In 1997 betrof dit zes vrouwen, maar gezien hun leeftijd is PID als SOA-complicatie niet erg waarschijnlijk.⁹⁸

In de toekomst zal met behulp van de nieuwe SOA-surveillance de trend in gonorrhoe moeten worden gevolgd. Het gebruik van ISIS als laboratorium-surveillancestelsel zal daarbij toenemen.

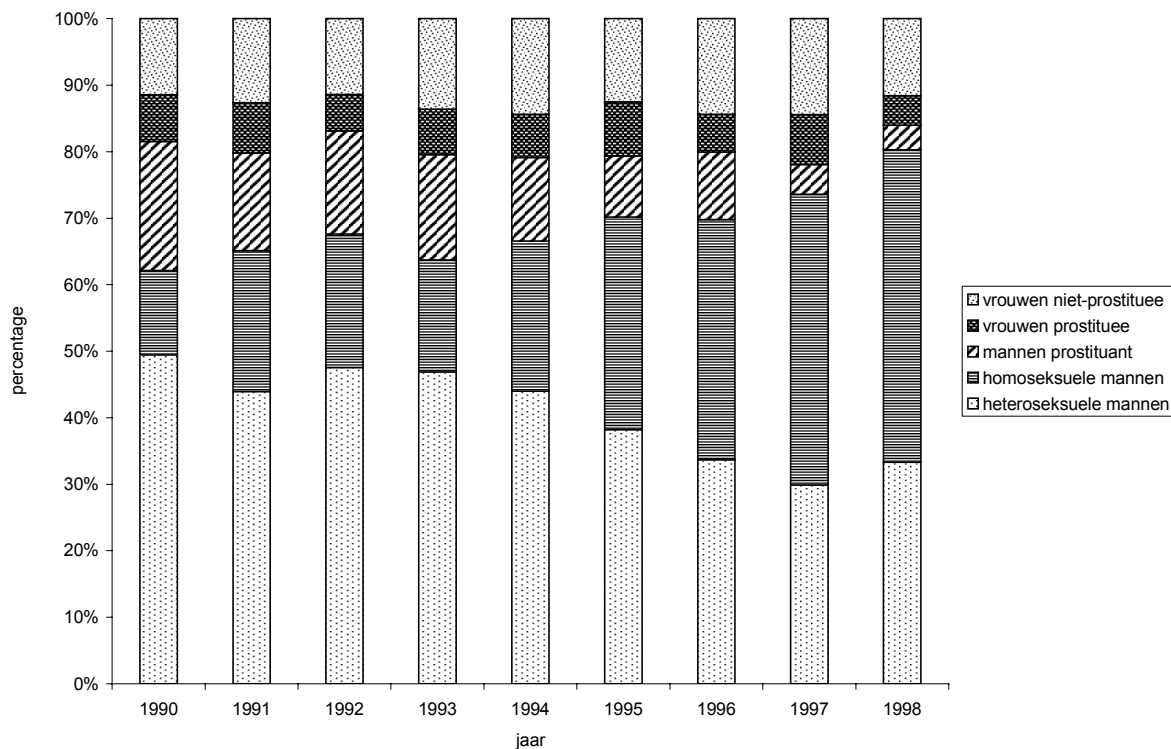
2.2.3 Risicofactoren voor gonorrhoe

Gonorrhoe komt vooral voor bij personen met onbeschermd seksueel contact met meerdere partners, zoals mannen met homoseksuele contacten, prostituees en hun klanten (*figuur 2.5*). Uit de SOA-registratie bij GGD'en blijkt van de mannen met gonorrhoe een stijgend percentage homoseksuele geaardheid rapporteert, van 16% in 1990 tot 56% in 1998.⁹⁹ Dit is in *figuur 2.5* ook terug te vinden, hoewel deze *figuur* het totaal van mannen en vrouwen betreft. Absoluut gezien is het aantal homoseksuele mannen met gonorrhoe gestegen van 197 gevallen in 1993 naar 329 in 1998. Het absolute aantal heteroseksuele mannen met gonorrhoe is in dezelfde periode sterk gedaald van 548 naar 233. Onder bezoekers van de SOA-polikliniek in Amsterdam is in 1999, met name onder mannen met homoseksuele contacten, een forse stijging van gonorrhoe gesignaleerd.¹⁰⁰ In deze groep werd een verdubbeling gezien van het aantal gevallen t.o.v. 1998 en is gecontinueerd in 2000. Deze toename kan geïnterpreteerd worden als een terugval in onveilig seksueel gedrag binnen deze risicogroep of door een relatief sterkere daling onder andere bevolkingsgroepen.⁹¹ Deze stijging wordt echter ook in andere groepen gevonden (heteroseksuele vrouwen: 66%, heteroseksuele mannen: 16%).

Begin jaren 90 was bijna 50% van de vrouwen met gonorrhoe werkzaam in de prostitutie. In 1997-1998 is het aandeel vrouwen met gonorrhoe toegenomen t.o.v. van de mannen met gonorrhoe. Deze stijging wordt vooral veroorzaakt door een toename van het aandeel vrouwen dat niet werkzaam is in de prostitutie. Van de mannen met gonorrhoe in 1998 had 8% ooit een prostituee bezocht: dit percentage was in 1991-1993 nog 30-35% en is sindsdien gedaald.

Voor de periode 1991-1993 had ongeveer de helft van alle gonorrhoe patiënten een buitenlandse nationaliteit; door een verdere daling van gonorrhoe bij de buitenlanders in de periode 1994-1996, maar een stabilisatie of zelfs lichte toename onder de Nederlanders is het aandeel van de buitenlanders recent teruggelopen, tot 26% in 1998.

Bij gonorrhoe daalde in die periode het aandeel van Turken (1994-1996) en van Surinamers/Antillianen (1995-1996). Voor chlamydia daalde eveneens het aandeel van Turken, alhoewel minder sterk (1994-1996), en de daling van Surinamers/Antillianen vond alleen plaats in 1995.



Figuur 2.5. Gonorrhoe (inclusief PVG) naar risicogroep, mannen en vrouwen. SOA-registratie 1990-1998. (Bron:RIVM)

Therapie-resistente gonorrhoe

In de periode 1991-1998 blijkt uit de gegevens van de SOA-polikliniek Amsterdam dat resistente gonokokken-infecties relatief zelden bij homoseksuele mannen gevonden worden: in 1998 werd 33% van de penicillinase vormende gonokokken (PVG) gevonden in deze groep t.o.v. 62% van de gevoelige infecties.⁹³ Prostituanten waren in de periode 1991-1998 oververtegenwoordigd onder de PVG, met uitzondering van 1992 waarvoor geen verschil in het aandeel van prostituanten onder de PVG en niet-PVG werd gezien. Prostituees waren alleen in 1995 oververtegenwoordigd onder de PVG (51% t.o.v. 42% voor de niet-PVG); voor 1991-1993, 1996-1998 was de situatie juist andersom; in 1994 werd geen verschil gezien. Dit wisselende beeld is mogelijk het gevolg van de diverse subgroepen die binnen de prostituees onderscheiden kunnen worden en die in ongelijke mate bijdragen aan de verspreiding van resistente gonokokken.

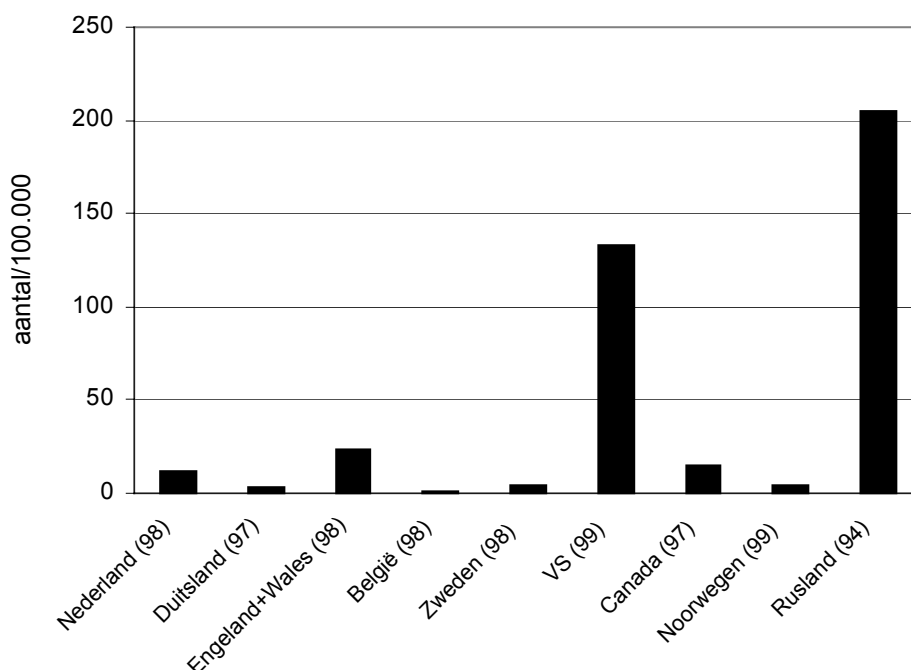
In een Rotterdams onderzoek werden onder de homoseksuele mannen ook minder resistente infecties aangetroffen (8% t.o.v. 39% onder de heteroseksuele mannen) en werden het gebruik van antibiotica en een allochtone afkomst als risicofactoren gevonden voor een PVG of TRG onder de mannen.³⁶ Tevens werd een verhoogd risico gesuggereerd voor prostituanten. In Europa en de VS blijken homoseksuele mannen minder vaak PVG/TRG te hebben dan heteroseksuele mannen. Hierbij wordt vaak een associatie gevonden met recent antibiotica gebruik.¹⁰¹ Op een SOA-kliniek in Oost-Londen werd een allochtone afkomst, in dit geval een Afro-Caraïbische afkomst, als risicofactor voor TRG geïdentificeerd.¹⁰² In Nederland is onder etnische minderheden niet alleen het aantal met gonorrhoe geïnficeerden verhoogd, maar ook het aantal geïnficeerden met resistente gonorrhoe.^{35 36 101} Dit wordt mogelijk veroorzaakt door frequenter bezoek aan prostituees en het verhoogd gebruik van (self-medicated) antibiotica.

In welke mate import verantwoordelijk is voor het verwerven en verspreiden van PVG en TRG in Nederland is niet bekend door het ontbreken van informatie over de vermoedelijke plaats van besmetting. In Australië en Zweden blijken de PVG hoofdzakelijk in het buitenland verworven te zijn, waarbij dit voor de geïnfecteerde mannen duidelijk sterker geldt dan voor de vrouwen.^{103 104} In Zweden werden echter aanwijzingen gevonden dat dergelijke geïmporteerde resistente stammen zelden endemisch worden in de autochtone bevolking.¹⁰⁵ Uit een onderzoek in Engeland en Wales blijkt dat 23% van de infecties met antibiotica-resistente gonorrhoe opgelopen werd in het verre oosten.¹⁰⁶ In een surveillance van gonorrhoe-resistentie in de VS is onder personen die geïnfecteerd zijn met een resistente stam, het aantal spaanstaligen oververtegenwoordigd.¹⁰⁷

Resistentie en verminderde gevoeligheid voor de huidige antibiotica, ceftriaxon en ciprofloxacine, zijn nog nauwelijks gesignaleerd in Nederland (2%) zodat risicogroepen nog niet te definiëren zijn. Echter gezien de toenemende prevalentie in Zuid-Oost Azië⁴² en het risico van import via sekstoerisme en prostitutie kan een toename in de prevalentie, net als vroeger met de PVG, allereerst in deze groepen verwacht worden.^{108 109 110 111} Een eerste aanwijzing hiervoor is de relatief lagere gevoeligheid van PVG-isolaten voor deze middelen in vergelijking tot de non-PVG-isolaten.^{35 112}

2.2.4 Vergelijking met het buitenland

De beschikbare gegevens over trends in het voorkomen van gonorrhoe tonen duidelijke verschillen in incidentie tussen diverse landen in Europa en de Verenigde Staten. Bij het vergelijken van internationale gegevens moet echter rekening worden gehouden met verschillende aangiftesystemen (laboratorium meldingen, peilstations van huisartsen of andere behandelend artsen), casus-definitie, bevolkingsopbouw, onderrapportage en wettelijke maatregelen met betrekking tot de geslachtsziektenbestrijding (bijvoorbeeld bron- en contactopsporing). Sinds de jaren 80 is in de meeste Europese landen een daling zichtbaar van de incidentie van gonorrhoe.¹¹³ Echter, in zowel de VS als in Europa is de laatste jaren weer sprake van een stijging van de incidentie van gonorrhoe, met name in specifieke risicogroepen zoals homoseksuele mannen.¹¹⁴ In Oost-Europa deed zich begin jaren 90 een opvallende stijging voor in de incidentie ten gevolge van demografische, economische en politieke veranderingen.¹¹³ In 1994 was in Rusland de incidentie van gonorrhoe 205 per 100.000.¹¹⁵ In de VS, waar de incidentie relatief hoog is in vergelijking met Europa, nam de incidentie van gonorrhoe in 1999 verder toe met 9% ten opzichte van 1997.¹¹⁶ Deze toename werd in alle bevolkingsgroepen waargenomen. Bij homoseksuele mannen in San Francisco is de incidentie van rectale gonorrhoe toegenomen van 20/100.000 in 1993 tot 38/100.000 in 1997.¹¹⁷ Zowel in de VS als in Rusland is, in tegenstelling tot de landen met een lagere incidentie, de incidentie van gonorrhoe bij adolescenten ruim drie keer zo hoog als in de totale populatie.¹¹⁵ In *figuur 2.6* is de incidentie van gonorrhoe in verschillende landen weergegeven.



Figuur 2.6. *Vergelijkende incidentie van gonorroë (betreffende jaartal tussen haakjes).*

In Duitsland, Zweden, Noorwegen en België is de incidentie van gonorroë relatief laag.^{118 119 120 121} In Canada is de incidentie van gonorroë afgenomen sinds 1980 tot 15/100.000 in 1997.¹²² In een laboratoriumsurveillance in Frankrijk werd in de jaren 1997 en 1998 een stijging gevonden van het aantal infecties met gonokokken, met name van anale infecties bij mannen.¹²³ Ook in Engeland en Wales is tussen 1994 en 1999 zowel bij de SOA-poliklinieken als bij de laboratoria een stijging in het aantal gonorroë-gevallen gesignaleerd.^{124 125 126 127 128} Een deel van deze stijging wordt verklaard door een verandering in het rapportagebeleid in 1995. Recent werd in Londen een significante stijging gesignaleerd van gonorroë onder homoseksuele mannen.¹²⁷ De stijging van de incidentie was in Engeland en Wales met name te zien bij mannen tussen 20 en 24 jaar en vrouwen tussen 16-19 jaar. In Schotland wordt net als in Engeland en Wales een toename gezien van de incidentie bij jonge vrouwen.^{129 130} Ook in België, Italië (aangifte) en de Baltische staten Estland, Letland en Litouwen (in 1998 respectievelijk 102, 50 en 38 per 100.000)¹³¹ wordt een toename in de incidentie van gonorroë waargenomen, terwijl in Duitsland, Noorwegen en Italië (SOA-poliklinieken) geen tekenen van een toename zichtbaar zijn.¹³² De recente stijging in het voorkomen van gonorroë in verschillende Europese landen en de VS is een signaal voor een toename in onveilig seksueel gedrag¹³³ of voor verminderde aandacht van de reguliere SOA-bestrijding.

Therapie-resistente gonorroë

In de Verenigde Staten werd binnen het Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) bij 28% van de isolaten resistentie tegen penicilline, tetracycline of beide gevonden.¹³⁴ Tussen 1991 en 1998 werd een daling in het percentage PVG gezien van 11% tot 3%¹³⁵ (vergelijk Nederland: 8% in 1998¹³⁶). Het aantal GISP isolaten met een verminderde gevoeligheid voor ciprofloxacine daalde van 1,3% in 1994 tot 0,5% in 1997, maar steeg tot 1,1% in 1999. In Hawaii steeg het aantal ciprofloxacine-resistente stammen in de periode 1997-1999 van 1,4% tot 9,5%.¹³⁷ Verminderde gevoeligheid tegen cefixime is zeldzaam en verminderde gevoeligheid tegen cephalosporine is nog niet gesignaleerd in de VS alhoewel er een subtiele verschuiving plaatsvindt naar hogere MIC-waarden. Het percentage

gonokokken-isolaten met verminderde gevoeligheid tegen azithromycine ($MIC \geq 0,5 \mu\text{g/ml}$) steeg in de periode 1992-1999 van 0,9% naar 2,9%.¹³⁴ In Kansas City werd in 1999 een cluster van 12 mannen gerapporteerd die besmet waren met een gonokokken-stam die verminderd gevoelig was voor azithromycine.¹³⁷ In Canada is het gerapporteerde percentage stammen dat resistent is tegen penicilline 9,4%, tegen zowel penicilline als tetracycline 8% en tegen tetracycline 49,8%.¹³⁸ In Frankrijk is sinds 1992 een toename te zien van het voorkomen van penicilline- en tetracycline resistente gonokokken.¹²³ Een toename van resistentie werd ook gezien in Denemarken: 19% PVG, 27% fluoroquinolon (verdubbeling t.o.v. 1998) en 17% zowel PVG als fluoroquinolon.¹³⁹ In Engeland is het aantal PVG-isolaten afgenomen sinds 1989, terwijl relatief het aantal PVG-isolaten dat tevens resistent is voor tetracycline is toegenomen, met name bij homoseksuele mannen.¹²⁵

De recente toename van de incidentie van gonorrhoe, in combinatie met de toename van het voorkomen van resistentie tegen de huidige middelen voor behandeling van gonorrhoe (in onder andere Engeland en Frankrijk), verhoogt de kans op therapie-falen en daarmee op verdere transmissie.¹³³

2.3 Samenvatting en conclusies

Het voorkomen van gonorrhoe in Nederland lijkt redelijk stabiel te zijn met een incidentie van 7,5 per 100.000 inwoners. Het aandeel van de verschillende risicogroepen lijkt te verschuiven, met een toenemend aandeel van homoseksuele mannen en een afnemend aandeel van de prostitutie (inclusief de klanten); ook het aandeel van allochtone bevolkingsgroepen lijkt af te nemen. Recente gegevens uit de Amsterdamse SOA-polikliniek wijzen echter op een verontrustende toename van het aantal homoseksuele mannen met gonorrhoe, hetgeen een indicator is voor de toename van onveilig seksueel gedrag met mogelijke consequenties voor de transmissie van HIV. Aangezien de aangifteplicht voor gonorrhoe sinds april 1999 is opgeheven bestaat er geen inzicht of deze stijging zich ook elders in het land voordoet.

Voor gonorrhoe en de resistentie bij gonokokken is geen adequate nationale surveillance meer beschikbaar waardoor inzicht in het voorkomen en in de epidemiologie ontbreekt; een standpunt van het Ministerie VWS over het advies van de werkgroep herziening SOA surveillance wordt in het voorjaar van 2001 verwacht.

Juist bij een relatief lage incidentie is het voor een effectieve preventie van belang om beter inzicht te verwerven in de epidemiologie. De beschikbaarheid van moleculaire typeringsmethoden kan hierbij een belangrijke rol spelen. Ook blijft het belangrijk om de antibiotische gevoeligheid van gonokokken te monitoren in het licht van de toename van resistentie tegen chinolonen en de toenemende diagnostiek met behulp van DNA-amplificatietesten.

2.4 Referenties

- 1 Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:451-66.
- 2 Apicella MA, Shero M, Jarvis GA, Griffiss JM, Mandrell RE, Schneider H. Phenotypic variation in epitope expression of the *Neisseria gonorrhoeae* lipooligosaccharide. *Infect Immun* 1987;55:1755-1761.
- 3 Mandrell RE, Lesse AJ, Sugai JV, Shero M, Griffiss JM, Cole JA, Parsons NJ, Smith H, Morse SA, Apicella MA. In vitro and in vivo modification of *Neisseria gonorrhoeae* lipooligosaccharide epitope structure by sialylation. *J Exp Med* 1990;171:1649-1664.
- 4 Fussenegger M, Rudel T, Barten R, Ryll R, Meyer TF. Transformation competence and type-4 pilus biogenesis in *Neisseria gonorrhoeae*-a review. *Gene* 1997;192:125-134.
- 5 Nassif X, Pujol C, Morand P, Eugene E. Interactions of pathogenic *Neisseria* with host cells. Is it possible to assemble the puzzle? *Mol Microbiol* 1999;32:1124-1132.
- 6 Seifert HS. Questions about gonococcal pilus phase- and antigenic variation. *Mol Microbiol* 1996;21:433-440.
- 7 Bauer FJ, Rudel T, Stein M, Meyer TF. Mutagenesis of the *Neisseria gonorrhoeae* porin reduces invasion in epithelial cells and enhances phagocyte responsiveness. *Mol Microbiol* 1999;31:903-913.
- 8 Muller A, Gunther D, Dux F, Naumann M, Meyer TF, Rudel T. Neisserial porin (PorB) causes rapid calcium influx in target cells and induces apoptosis by the activation of cysteine proteases. *EMBO Journal* 1999;18:339-352.
- 9 van Putten JPM. Gonococcal invasion of epithelial cells driven by the P.IA porin. In: Nassif X, Quinn TC, Taha M-K, eds. Proceedings of the Eleventh International Pathogenic *Neisseria* Conference, Nice, France. Paris: Editions E.D.K.; 1998:35
- 10 Knapp JS, Tam MR, Nowinski RC, Holmes KK, Sandstrom EG. Serological classification of *Neisseria gonorrhoeae* with use of monoclonal antibodies to gonococcal outer membrane protein I. *J Infect Dis* 1984;150:44-48.
- 11 Hill SA. Opa expression correlates with elevated transformation rates in *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Bacteriology* 2000;182:171-178.
- 12 Dehio C, Gray-Owen SD, Meyer TF. The role of neisserial Opa proteins in interactions with host cells. *Trends in Microbiology* 1998;6:489-495.
- 13 Cornelissen CN, Kelley M, Hobbs MM, Anderson JE, Cannon JG, Cohen MS, Sparling PF. The transferrin receptor expressed by gonococcal strain FA1090 is required for the experimental infection of human male volunteers. *Mol Microbiol* 1998;27:611-616.
- 14 Cornelissen CN, Sparling PF. Identification of receptor-mediated transferrin-iron uptake mechanism in *Neisseria gonorrhoeae*. *Methods Enzymol* 1994;235:356-363.
- 15 Hopper S, Vasquez B, Merz A, Clary S, Wilbur JS, So M. Effects of the immunoglobulin A1 protease on *Neisseria gonorrhoeae* trafficking across polarized T84 epithelial monolayers. *Infect Immun* 2000;68:906-911.
- 16 Rice PA, Vayo HE, Tam MR, Blake MS. Immunoglobulin G antibodies directed against protein III block killing of serum-resistant *Neisseria gonorrhoeae* by immune serum. *J Exp Med* 1986;164:1735-1748.
- 17 Meyer TF. Pathogenic neisseriae: complexity of pathogen-host cell interplay. *Clin Infect Dis* 1999;28:433-441.
- 18 Naumann M, Rudel T, Meyer TF. Host cell interactions and signalling with *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:62-70.
- 19 Merz AJ, Enns CA, So M. Type IV pili of pathogenic *Neisseriae* elicit cortical plaque formation in epithelial cells. *Mol Microbiol* 1999;32:1316-1332.
- 20 Catlin BW. Nutritional profiles of *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, and *Neisseria lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. *J Infect Dis* 1973;128:178-194.
- 21 Knapp JS, Holmes KK, Bonin P, Hook EW. Epidemiology of gonorrhoea: distribution and temporal changes in auxotype/serovar classes of *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1987;14:26-32.
- 22 Pagotto F, Aman AT, Ng LK, Yeung KH, Brett M, Dillon JA. Sequence analysis of the family of penicillinase-producing plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*. *Plasmid* 2000;43:24-34.
- 23 Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:664-670.

- 24 Cannon JG, Sparling PF. The genetics of the gonococcus. *Annu Rev Microbiol* 1984;38:111-133.
- 25 Looveren M van, Ison CA, Ieven M, Vandamme P, Martin IM, Vermeulen K, Renton A, Goossens H. Evaluation of the discriminatory power of typing methods for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 1999;37:2183-8.
- 26 Griffiss JM, Lammel CJ, Wang J, Dekker NP, Brooks GF. *Neisseria gonorrhoeae* coordinately uses Pili and Opa to activate HEC-1-B cell microvilli, which causes engulfment of the gonococci. *Infect Immun* 1999;67:3469-80.
- 27 Hedges SR, Mayo MS, Mestecky J, Hook EW, Russell MW. Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun* 1999;67:3937-46.
- 28 Fox KK, Thomas JC, Weiner DH, Davis RH, Sparling PF, Cohen MS. Longitudinal evaluation of serovar-specific immunity to *Neisseria gonorrhoeae*. *Am J Epidemiol* 1999;149:353-8.
- 29 Phillips I. Beta-lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 1976;02:656-657.
- 30 Perine PL, Morton RS, Piot P, Siegel MS, Antal GM. Epidemiology and treatment of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1979;6:152-158.
- 31 Klinger B van, Dessens-Kroon M, and Verheuv M. Surveillance van penicillinase vormende gonokokken in Nederland; incidentie en prevalentie in 1990. Bilthoven: RIVM Rapport 358004011, 1992.
- 32 Anonymous. Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*--Georgia, Pennsylvania, New Hampshire. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:563-564.
- 33 Klinger B van, Dessens-Kroon M, Verheuv M. Increased tetracycline resistance in gonococci in The Netherlands [letter]. *Lancet* 1989;2:1278
- 34 Klinger B van, Santen-Verheuv MG van, Dessens-Kroon M. Surveillance van resistentie bij gonokokken in Nederland; incidentie en frequentie in 1992 en 1993. Bilthoven: RIVM Rapport 358004013, 1995.
- 35 Laar MJW van de, Duynhoven YTHP van, Dessens M, Santen M van, Klinger B van. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the Netherlands, 1977-1995; trends and epidemiology of tetracycline resistance. *Genitourin Med* 1997;73:510-7.
- 36 Duynhoven YTHP van, Klinger B van, Santen-Verheuv MG van, Meijden WI van der, Laar MJW van de. Molecular epidemiology of infections with *Neisseria gonorrhoeae* among visitors to a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 1997;24:409-17
- 37 Anonymous. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38 Suppl 8:1-43.
- 38 Tapsall JW, Shultz TR, Phillips EA. Characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia showing decreased sensitivity to quinolone antibiotics. *Pathology* 1992;24:27-31.
- 39 Anonymous. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones--Ohio and Hawaii, 1992-1994. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:325-327.
- 40 Trees DL, Sandul AL, Peto-Mesola V, Aplasca MR, Leng HB, Whittington WL, Knapp JS. Alterations within the quinolone resistance-determining regions of GyrA and ParC of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in the Far East and the United States. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:325-332.
- 41 Kam KM, Lo KK, Chong LY, Au WF, Wong PY, Cheung MM. Correlation between in vitro quinolone susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* and outcome of treatment of gonococcal urethritis with single-dose ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;28:1165-1166.
- 42 Anonymous. Resistance in gonococci isolated in the WHO Western Pacific Region to various antimicrobials used in the treatment of gonorrhoea, 1997. WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme-WHO WPR GASP. *Comm Dis Intell* 1998;22:288-291.
- 43 Bhuiyan BU, Rahman M, Miah MR, Nahar S, Islam N, Ahmed M, Rahman KM, Albert MJ. Antimicrobial susceptibilities and plasmid contents of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from commercial sex workers in Dhaka, Bangladesh: emergence of high-level resistance to ciprofloxacin. *J Clin Microbiol* 1999;37:1130-1136.
- 44 Hooper RR, Reynolds GH, Jones OG, Zaidi A, Wiesner PJ, Latimer KP, Lester A, Campbell AF, Harrison WO, Karney WW, Holmes KK. Cohort study of venereal disease. I: the risk of gonorrhea transmission from infected women to men. *Am J Epidemiol* 1978;108:136-144.
- 45 Lin JS, Donegan SP, Heeren TC, Greenberg M, Flaherty EE, Haivanis R, Su XH, Dean D, Newhall WJ, Knapp JS, Sarafian SK, Rice RJ, Morse SA, Rice PA. Transmission of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among men with urethritis and their female sex partners. *J Infect Dis* 1998;178:1707-1712.
- 46 Hethcote HW, Yorke JA. *Gonorrhea transmission dynamics and control*. 56. 1984. Berlin Heidelberg, Springer Verlag. Lecture notes in biomathematics.

- 47 Holmes KK, Johnson DW, Trostle HJ. An estimate of the risk of men acquiring gonorrhea by sexual contact with infected females. *Am J Epidemiol* 1970;91:170-174.
- 48 Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, Pedersen AH, Holmes KK. Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. *N Engl J Med* 1973;288:181-185.
- 49 Platt R, Rice PA, McCormack WM. Risk of acquiring gonorrhea and prevalence of abnormal adnexal findings among women recently exposed to gonorrhea. *JAMA* 1983;250:3205-3209.
- 50 Wiesner PJ, Thompson SE. Gonococcal diseases. *Dis Mon* 1980;26:1-44.
- 51 McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, Donner A. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. *Lancet* 1977;1:1182-1185.
- 52 Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, Tronca E, Holmes KK. Asymptomatic gonorrhea in men. Diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Engl J Med* 1974;290:117-123.
- 53 Rothenberg RB. The geography of gonorrhea. Empirical demonstration of core group transmission. *Am J Epidemiol* 1983;117:688-694.
- 54 Laga M, Nzila N, Goeman J. The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. *AIDS* 1991;5 Suppl 1:S55-S63
- 55 Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM, Kalish ML, Maurice C, Whitaker JP, Greenberg AE, Laga M. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997;11:F85-F93.
- 56 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Inf* 1999;75:3-17.
- 57 Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, Ronald AR, Maitha, GM, Gakinya MN, Cheang M, Ndinya-Achola JO, Piot P, Brunham RC. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989;2:403-407.
- 58 Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, Goeman J, Behets F, Batter V, Alary M. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993;7:95-102.
- 59 Craib KJ, Meddings DR, Strathdee SA, Hogg RS, Montaner, JS, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men. *Genitourin Med* 1995;71:150-154.
- 60 Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. *Am J Public Health* 1987;77:479-83.
- 61 Craib KJ, Meddings DR, Strathdee SA, et al. Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men. *Genitourin Med* 1995;71:150-4.
- 62 Eschenbach DA, Harnisch JP, Holmes KK. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. *Am J Obstetr Gynecol* 1977;128:838-850.
- 63 Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, Forsyth PS, Alexander ER, Lin JS, Wang SP, Wentworth BB, McCormack WM, Holmes KK. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1975;293:166-171.
- 64 Holmes KK, Eschenbach DA, Knapp JS. Salpingitis: overview of etiology and epidemiology. *Am J Obstetr Gynecol* 1980;138:893-900.
- 65 Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-192.
- 66 Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstetr Gynecol* 1975;121:707-713.
- 67 Westrom L. Decrease in incidence of women treated in hospital for acute salpingitis in Sweden. *Genitourin Med* 1988;64:59-63.
- 68 Sarrel PM, Pruett KA. Symptomatic gonorrhea during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968;32:670-673.
- 69 Amstey MS, Steadman KT. Asymptomatic gonorrhea and pregnancy. *J Am Vener Dis Assoc* 1976;3:14-16.
- 70 Gutman LT. Gonococcal diseases in infants and children. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:1145-54.
- 71 Nguyen D. Gonorrhea in pregnancy and in the newborn. *Am Fam Physician* 1984;29:185-189.
- 72 Rothenberg R. Ophthalmia neonatorum due to neisseria gonorrhoeae: prevention and treatment. *Sex Transm Dis* 1979;6:187-191.

- 73 Fransen L, Nsanze H, Klauss V, Van der Stuyft P, D'C, Brunham RC, Piot P. Ophthalmia neonatorum in Nairobi, Kenya: the roles of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Dis* 1986;153:862-869.
- 74 Armstrong JH, Zacarias F, Rein MF. Ophthalmia neonatorum: a chart review. *Pediatrics* 1976;57:884-892.
- 75 Laga M, Naamara W, Brunham RC, D'Costa LJ, Nsanze H, Piot P, Kunimoto D, Ndinya-Achola JO, Slaney L, Ronald AR. Single-dose therapy of gonococcal ophthalmia neonatorum with ceftriaxone. *N Engl J Med* 1986;315:1382-1385.
- 76 Rothenberg RB, Simon R, Chipperfield E, Catterall RD. Efficacy of selected diagnostic tests for sexually transmitted diseases. *JAMA* 1976;235:49-51.
- 77 Roymans R, Onland G, Jansz A, Quint W, Boel E. Evaluation of an in-house polymerase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital samples. *J Clin Pathol* 1999;52:411-414.
- 78 Rath PM, von Recklinghausen G, Ansorg R. [DNA demonstration of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens of medical students (letter)]. [German]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1999;124:577.
- 79 Modarress KJ, Cullen AP, Jaffurs WJS, Troutman GL, Mousavi N, Hubbard RA, Henderson S, Lorincz AT. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in swab specimens by the Hybrid Capture II and PACE 2 nucleic acid probe tests. *Sex Transm Dis* 1999;26:303-308.
- 80 Schachter J, Hook EW, McCormack WM, Quinn TC, Chernesky M, Chong S, Girdner JI, Dixon PB, DeMeo L, Williams E, Cullen A, Lorincz A. Ability of the digene hybrid capture II test to identify *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 1999;37:3668-3671.
- 81 Koumans EH, Johnson RE, Knapp JS, St Louis ME. Laboratory testing for *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: a performance review with clinical and public health considerations. *Clin Infect Dis* 1998;27:1171-1180.
- 82 Farrell DJ. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using *cppB* nested PCR and 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol* 1999;37:386-390.
- 83 Anonymous. Gonorroische urethritis en/of cervicitis bij mannen/vrouwen. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. *SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen*. 2 ed. 1997:30-33.
- 84 Centers of Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1-118.
- 85 Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW, Douglas JMJ, Covino JM, Verdon MS, Reichart CA, Ehret JM. A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. The Gonorrhea Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:1337-1341.
- 86 Stichting soa-bestrijding. Handboek SOA, primaire en secundaire preventie van seksueel overdraagbare aandoeningen. Utrecht, 1998.
- 87 Miltenburg HMThM, Paalman MEM, Reus JThNM. Gonorroe in Nederland (en enkele beschouwingen over andere SOA). SOA Stichting, Utrecht, 1988.
- 88 Henquet CJM, Jansen MWJ, Buwalda PJS, Neumann HAM. Seksueel overdraagbare aandoeningen in Limburg in 1997; prevalentie volgens een enquête onder huisartsen en specialisten en volgens opgave van microbiologische laboratoria. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(13):608-12
- 89 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem, ongepubliceerde data, 2000.
- 90 Snoek EM van der, Chin-a-Lien RAM, Ridder MAJ de, Willems PWJM, Verkooyen RP, Meijden WI van der. Prevalentie van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en HIV-infectie bij bezoekers van de SOA-polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam – Dijkzigt; een vergelijking van de jaren 1993 en 1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(28):1351-5.
- 91 Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorroe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(3):602-3.
- 92 Coutinho RA. Ongepubliceerde gegevens, presentatie soa en aids congres 1 december 2000.
- 93 GG&GD Amsterdam. Dienst SOA-bestrijding. Jaarverslagen 1985-1998. Amsterdam: 1986-1999.
- 94 Hoek JAR van den, Griensven GJ van, Coutinho RA. Increase in unsafe homosexual behaviour. *Lancet* 1990;336(21):179-80.
- 95 GG&GD Amsterdam. Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1998, geslachtsziektenbestrijding. Amsterdam: 1999.
- 96 Duynhoven YTHP van, Laar MJW van de, Dessens-Kroon M, Verheuvél M, Klingerén B van. Epidemie van penicillinase-vormende en tevens tetracycline-resistente gonokokken: risicofactoren voor de verspreiding. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:283-8.

- 97 Klinger B van, Dessens-Kroon M, Verheuve M. Increased tetracycline resistance in gonococci in the Netherlands. *Lancet* 1989;ii:1278.
- 98 Centraal Bureau voor de Statistiek [Online]. Overledenen per primaire doodsoorzaak. 2000. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>
- 99 Laar MJW van de, Rijlaarsdam J, Coenen AJJ. Registratie van SOA en HIV consulten bij GGD's en SOA-poliklinieken: Jaarverslag 1997 en 1998. Bilthoven: RIVM Rapport: 441500008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 100 Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(3):602-3.
- 101 Duynhoven YTHP van. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes Infect* 1999;1:455-464.
- 102 Lewis DA, Ison CA, Forster GE, Goh BT. Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Characteristics of patients and isolates at a London genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Dis* 1996;23:378-83.
- 103 Anonymous. The incidence of gonorrhoea and the antibiotic sensitivity of gonococci in Australia, 1981-1991. *Genitourin Med* 1993;69:364-9.
- 104 Bygdeman SM, Rudén A-K, Jonsson A, Lidbrink P, Olofsson M-B, Bäckman M, Gästrin B, Kallings I, Ramberg M, Rylander M, Wretling B. Antibiotic susceptibility, serovars and auxotypes of gonococcal isolates in Stockholm. Relation to geographical origin of the infection. *Int J STD AIDS* 1993;4:33-40.
- 105 Ruden AK. Temporal changes in the gonococcal serovar patterns in Stockholm during two years with special reference to PPNG strains. *Genitourin Med* 1994;70:256-61.
- 106 Anonymous. Sexually Transmitted Disease quarterly report: gonorrhoea in England and Wales. *CDR Weekly* 1999;9(31):270-2.
- 107 Centers of Disease Control and Prevention. Annual report GISP 1998 [online] available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dastlr/gcdir/resist/annrep98.html>
- 108 Rattan A, Kumari S, Khanna N, Pandhi RK, Ray K, Bala M, Misra RS. Emergence of fluoroquinolone resistant *Neisseria gonorrhoeae* in New Delhi, India [letter]. *Sex Trans Infect* 1998;74:229.
- 109 Xiang-Sheng Chen, et al. Epidemiologic trends of sexually transmitted diseases in China. *Sex Transm Dis* 2000;27(3):138-42.
- 110 Guoming L, Qun C, Shengchun W. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* epidemic strains to antibiotics: report of resistant isolates and surveillance in Zhanjiang, China: 1998 to 1999. *Sex Transm Dis* 2000;27(2):115-8.
- 111 Bhalla P, Sethi K, Reddy BSN, Mathur MD. Antimicrobial susceptibility and plasmid profile of *Neisseria gonorrhoeae* in India (New Delhi). *Sex Transm Infect* 1998;74:210-2.
- 112 Klinger B van, Santen-Verheuve M van, Dessens-Kroon M. Surveillance van antibiotica-resistentie bij *Neisseria gonorrhoeae* in Nederland. *Infectieziekten-Bulletin* 1995;6:234-8.
- 113 Duynhoven YTHP van. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes Infect* 1999;1:455-64.
- 114 Heyden JHA van der, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A, and the European study group. Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. *Sex Transm Inf* 2000;110-6.
- 115 Panchaud C, Singh S, Feivelson D, Darroch JE. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries. *Family Planning Perspectives* 2000;32(1):24-32&45.
- 116 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1999. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2000.
- 117 Anonymous. Increases in unsafe sex and rectal gonorrhoe among men who have sex with men. San Francisco, California, 1994-1997. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(3):45-8.
- 118 Anonymous. Ausgewählte Infektionskrankheiten in Deutschland. Hinweise auf Übersichten in *Epidemiologischen Bulletin* 1998/Jahresstatistik des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 1997. *Epidemiologisches Bulletin* 1998;33:1-4.
- 119 Jaarrapport van epidemiologen Smittskyddsinstitutet 1998 [in Zweeds].
- 120 Folkehelse. Surveillance of communicable diseases in Norway 1999.
- 121 Ducoffre G. Surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 1998 [online]. *Epidemiologische trends 1983-1997* [online]. <http://www.iph.fgov.be/epidemiopinl/index8.htm>.
- 122 Laboratory Centre for Disease Control. Gonorrhoea in Canada [online]. Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bah/epi/gono_e.html.
- 123 Goulet V, Sednaoui P, Laporte A, Billy C, Desenclos JC. The number of gonococcal infections identified by the RENAGO network is increasing. *Eurosurveillance* 2000;5(1):2-5.
- 124 Anonymous. Sexually transmitted diseases quarterly report: gonorrhoea in England and Wales. *CDR-weekly* 1998;8(22):194-6.

- 125 Hughes G, Andrews N, Catchpole M, Goldman M, Forsyth-Benson D, Bond M, Myers A. Investigation of the increased incidence of gonorrhoea diagnosed in genitourinary medicine clinics in England, 1994-6. *Sex Transm Infect* 2000;76:18-24.
- 126 Martin IMC, Ison CA, London Gonococcal Working Group. Rise in gonorrhoea in London, UK. *Lancet* 2000;355:623.
- 127 Fenton KA, Rogers PA, Simms I, Maguire H, Catchpole M. Increasing gonorrhoea reports – not only in London. *Lancet* 2000;355:1907-9.
- 128 Anonymous. Young people bear the brunt of increasing sexually transmitted infections in England. *CDR Weekly* 2000;10(31):277,280.
- 129 Anonymous. Fluctuations in gonorrhoea cases in Scotland but rising rates among teens. *Eurosurveillance Weekly* 2000;15.
- 130 Anonymous. Surveillance report: Sexually transmitted infections. *SCIEH Weekly Report* 2000;34(19):114-5.
- 131 Rubins A, Rubins S, Jakabsone I. Syphilis and gonorrhoea in the Baltic countries. *Sex Transm Inf* 2000;76:214.
- 132 Anonymous. European trends in gonorrhoea. *Eurosurveillance Weekly* 2000;14:1-3.
- 133 Hughes G, Fenton K. Recent trends in gonorrhoea – an emerging public health issue? *Eurosurveillance* 2000;5(1):1-2.
- 134 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1999. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2000.
- 135 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1998. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1999.
- 136 Neeling H de. Persoonlijke mededeling, RIVM, 2000.
- 137 Anonymous. Fluoroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to Azithromycin in *N. gonorrhoeae*, Missouri, 1999. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(37):833-7.
- 138 Bureau of HIV/AIDS and STD and TB Update Series [Online]. Laboratory Centre for Disease Control. 7 maart 2000; Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bah/epi/gono_e.html.
- 139 Hoffmann S, Lind I, Duus J, Smith E. Gonorrhoea 1999. *EPI-NEWS* 2000;25.

3. Syfilis

3.1 Het ziektebeeld van syfilis

J.F.P. Schellekens, P.C. van Voorst Vader

Syfilis is een complex verlopende, seksueel overdraagbare infectieziekte, die indien onbehandeld, tot invaliderende en soms letale chronisch-progressieve ziekte kan leiden. Tijdens de zwangerschap kan de infectie op de foetus worden overgedragen en vruchtdood of ernstige congenitale afwijkingen veroorzaken. Er wordt verondersteld dat syfilis in 1492 door de bemanning van Columbus vanuit Amerika naar Europa is overgebracht. De ziekte heeft zich binnen enkele jaren over heel Europa verspreid waarbij aan de bewegingen van legerstroepen een belangrijke rol werd toegeschreven. Sinds effectieve behandeling met penicilline in de naoorlogse jaren mogelijk werd, is de incidentie en de morbiditeit van syfilis gedaald, met name in de geïndustrialiseerde landen.

3.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker

Treponema pallidum ssp pallidum, de verwekker van syfilis, is een bacteriesoort die behoort tot de familie van Spirochaetaceae waartoe ook de genera *Borrelia* en *Leptospira* behoren. Binnen het genus *Treponemata* zijn vier pathogene species: *T. pallidum ssp pallidum* (syfilis), *T. pallidum ssp pertenue* (yaws c.q. framboesia tropicalis), *T. carateum* (pinta) en *T. pallidum ssp endemicum* (niet-venerische of endemische syfilis).^{1 2} Deze vier species lijken sterk op elkaar in morfologie, antigeniciteit en DNA-structuur. Er is een volledige immunologische kruisreactie, en waarschijnlijk ook een zekere mate van immunologische kruisbescherming.^{3 4 5} Immunologische kruisreactie kan ook optreden met de niet-pathogene treponemata die in darm of mond aanwezig kunnen zijn.⁶ In 1998 is de complete genome sequentie van *Treponema pallidum* gepubliceerd.⁶ Het betreft een enkel circulair chromosoom van 1.138 mb.

Treponema pallidum ssp pallidum (verder te noemen *T. pallidum*) is een strikt anaeroob tot micro-aerofiel groeiend, obligaat humaan pathogeen, en is zeer gevoelig voor droogte en voor eenvoudige desinfectantia. *T. pallidum* is niet kweekbaar op voedingsbodems of in vloeibare media. Hoewel *T. pallidum* wel in leven gehouden kan worden in weefselkweken, is consistente vermeerdering vrijwel geheel afhankelijk van in-vivo-kweek via inoculatie in de zaadballen van konijnen.^{1 2}

De bacteriën (of spirocheten) zijn spiraalvormig, 6,15 micrometer lang, 0,25 micrometer breed en hebben 9-24 windingen. De bacterie bezit zes flagellen die de vrij typische kurketrekker-beweging of scherp-knikkende beweging mogelijk maken. *T. pallidum* bevat een duidelijke binnen- en buitenmembraan, maar in tegenstelling tot de binnenmembraan blijkt de buitenmembraan zeer weinig eiwitten te bevatten. Ook ontbreekt het voor gram-negatieve bacteriën karakteristieke lipopolysaccharide.^{7 8 9} Het is onbekend welke componenten van *T. pallidum* verantwoordelijk zijn voor adhesie en penetratie. Mogelijk spelen celkitstof-oplossende factoren en de beweeglijkheid van de bacterie een rol.¹⁰

Pathogenese en immuniteit

De pathogenese en immunobiologie van syfilis zijn nog niet geheel opgehelderd. Het variabele ziekteverloop houdt waarschijnlijk vooral verband met de immuunstatus van de gastheer. Persistentie van de infectie en herhaalde interacties met het immuunsysteem leiden uiteindelijk tot ernstige ziekteverschijnselen.

De infectie kan worden overgedragen als er in huid of slijmvliezen laesies met actief delende treponema's zijn. Besmetting wordt vergemakkelijkt ter plaatse van kleine huid- of slijmvliesbeschadigingen die o.a. door seksueel contact kunnen ontstaan. Het is minder waarschijnlijk dat de treponema's ook volledig intacte huid of slijmvlies kunnen penetreren.¹¹ Er ontstaat meteen een lokale en regionale ontstekingsreactie: in en rond de entplaats en in de lokale lymfeklieren treedt vermeerdering van de treponema's op met als gevolg infiltratie van vooral lymfocyten en plasmacellen, maar niet van granulocyten. De ontstekingsreactie resulteert in ulcusvorming ("ulcus durum", primaire syfilis). Als gevolg van de primaire bacteriëmie kunnen vele organen geïnvadeerd worden. Na weken tot maanden, terwijl het primaire ulcus genezen(de) is, kunnen diffuus en symmetrisch verspreide huidlaesies ontstaan (symptomen van secundaire syfilis). In alle laesies zijn lymfocyten, plasmacellen en vele treponema's aantoonbaar. Secundaire syfilis kan soms gepaard gaan met symptomatische ontstekingen van de lever, ogen en het centrale zenuwstelsel. Bij ongeveer 50% van de gevallen van secundaire syfilis zijn afwijkingen in de liquor spinalis (ruggemergvloeistof) aantoonbaar.¹² Klinisch neurologische symptomen zijn dan over het algemeen afwezig. Ook wanneer behandeling achterwege blijft, verdwijnen de huidlaesies van secundaire syfilis veelal spontaan na enkele weken. Toch kan de bacterie jarenlang op bepaalde lokalisaties persisteren zonder merkbare ziekteverschijnselen te geven. In de vroeg latente fase kunnen recidieven van huidlaesies optreden (en deze fase is dus potentieel infectieus). De niet-infectieuze fase daarna wordt laat latente syfilis genoemd. Na vele jaren kunnen, door een reactie op achtergebleven treponema's, ernstige ziekteverschijnselen ontstaan (tertiaire syfilis): neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis en gummata in een orgaan. Tenslotte: totaal asymptomatisch verloop van syfilis is zeer wel mogelijk.

Infectie met *T. pallidum* leidt tot een zekere mate van immuniteit. De bescherming tegen herinfectie is echter verre van volledig. Bij herinfectie kunnen de vroege verschijnselen gemitigeerd zijn en onopgemerkt blijven. Hoe langer de eerste infectie heeft geduurd, hoe sterker de bescherming door de immuniteit is. Zowel cellulaire als humorale immuniteit spelen een rol.¹³ Het vrijwel afwezig zijn van - aan het oppervlak van de bacterie geëxposeerde - antigenen leidt er toe dat veel treponema's nodig zijn voor het opwekken van significante immuniteit. Dit wordt momenteel gezien als een belangrijke beperkende factor ten aanzien van de bescherming door immuniteit.⁸ Bovendien omhult de treponema zich in vivo met gastheer componenten, waardoor afscherming van treponema-specifieke antigenen plaatsvindt.^{14 15}

Bij immuundeficiënte patiënten (b.v. bij HIV-infectie) lijkt het risico op ernstige ziektebeelden (o.a. neurosyfilis) enigszins verhoogd, ondanks de gebruikelijke (intramusculaire) therapie.^{16 17 18}

Transmissie

Horizontale (seksuele) transmissie kan alleen plaatsvinden via seksueel contact met een geïnfecteerde partner. Inoculatie van circa 60 *T. pallidum* bacteriën blijkt al voldoende te zijn voor de ontwikkeling van primaire syfilis.¹⁹ Bij grotere inocula ontwikkelt het primaire ulcus zich sneller. De transmissiekans van *T. pallidum* gedurende één (vaginaal) seksueel contact met een geïnfecteerde partner met infectieuze syfilis wordt geschat op 30%.²⁰ Er zijn geen gegevens beschikbaar over mogelijke verschillen per sekse. De infectieuze periode is afhankelijk van de aanwezigheid van oppervlakkige laesies met spirocheten, en duurt vanaf de besmetting tot en met circa één jaar na het

latent worden van de infectie (d.w.z. gedurende primaire en secundaire syfilis en gedurende syfilis latens recens met potentieel recidiverende secundaire laesies en waarschijnlijk ook bij syfilis latens recens die totaal asymptomatisch verloopt).¹¹

De tweede belangrijke transmissieroute betreft de transplacentaire overdracht van de infectie naar de vrucht in utero. Pas in het tweede trimester van de zwangerschap zal dit ernstige gevolgen voor de vrucht hebben.²¹ Tijdens een onbehandelde infectieuze syfilis wordt deze transmissiekans op 70% tot 100% geschat. Ook indien de zwangere een onbehandelde vroege latente syfilis heeft zou de kans op overdracht aanzienlijk zijn, ca 40%; in latere stadia neemt de transmissiekans af tot ca 10%, maar wordt nooit nul.^{11 22 23}

De derde, minst frequente vorm van overdracht, is die via bloedtransfusie met geïnfecteerd vers bloed. Hoe "ouder" de syfilis van de donor, hoe minder de kans op bacteriëmie ten tijde van de bloeddonatie. De transmissiekans is groot met bloed van donoren met vroege infectieuze syfilis.¹¹ Koeling van het bloed voorafgaande aan gebruik (tegenwoordig een normale procedure) vermindert de infectieusiteit sterk, maar spirocheten kunnen tot 5 dagen in koeling overleven.²⁴ De besmetting met syfilis via gemeenschappelijke gebruik van naalden door injecterende druggebruikers is slechts incidenteel waargenomen.²⁵

Syfilis en transmissie van HIV

In een literatuurstudie naar de rol van syfilis bij de seksuele transmissie van HIV-infectie werd bij vier van de zes prospectieve studies een statistisch significante relatie gevonden tussen syfilis en HIV seroconversie.²⁶ In een multivariate analyse lagen de risicoschattingen na correctie voor seksueel gedrag tussen 2,3 en 8,6. In een onderzoek in Miami werd gevonden dat vrouwen die sinds HIV-test bij een zwangerschapscontrole seroconverteerden, ruim acht keer vaker syfilis hadden gehad na de eerste test. Bij een onderzoek onder heteroseksuele mannen kon na correctie voor seksueel gedrag geen significante relatie worden aangetoond tussen syfilis en HIV-infectie.

Een infectie met *T. pallidum* verhoogt de kans op HIV-transmissie op drie manieren: beschadiging van de de huidbarrière waardoor HIV kan binnendringen, de ophoping van een groot aantal macrofagen en T-cellen die de receptoren voor HIV bevatten en de stimulering van macrofagen tot de productie van cytokines die mogelijk HIV replicatie verhogen.²⁷

3.1.2 Klinische verschijnselen

Primaire syfilis

Het eerste lokale stadium van syfilis ontstaat na een gemiddelde incubatietijd van 21 dagen (minimaal 10, maximaal 90 dagen) en wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van een primair ulcus op de plaats van enting, meestal urogenitaal, maar ook in de pubisstreek, anorectaal of in de mondkeelholte.^{11 28} Eerst ontstaat een papel die evolueert naar een pijnloos, meestal solitair, ulcus (*ulcus durum*; harde sjanker). Uni- of bilateraal kunnen daarbij forse regionale lymfeklierzwellingen ontstaan. Primaire syfilis gaat zelden of nooit gepaard met algemene ziekteverschijnselen. Spontane genezing treedt meestal op na 3 tot 6 weken en gaat samen met de ontwikkeling van de humorale immuunrespons.

Secundaire syfilis

Drie tot zes weken na het ontstaan van het primaire ulcus ontwikkelt zich bij 60 tot 90% van de onbehandelde (en inmiddels seropositieve) patiënten het ziektebeeld van secundaire syfilis.^{28 29 30} Bij een kwart van de patiënten is het primaire ulcus dan nog zichtbaar. De meest prominente manifestatie

van secundaire syfilis is de diffuse huiduitslag. Meestal betreft het niet-jeukende rode vlekjes (maculae; de 'roosjes van syfilis') op de romp en extremiteiten, inclusief handpalmen en voetzolen. Echter, andere vormen komen ook voor, waaronder condylomata lata (parelgrijze verheven vlezige laesies aan anus of genitaliën). Op de slijmvliezen van mond- en keelholte en op de lippen en de tong kunnen de zogenaamde 'plaques muqueuses' (grijswitte vlekken omgeven door donkerrode rand) zichtbaar zijn. Alle laesies van het tweede stadium bevatten spirochetten en zijn infectieus. Dit geldt in bijzondere mate voor de muceuze plaques en de condylomata lata.^{11 31} Secundaire syfilis kan gepaard gaan met algemene verschijnselen als anorexia, misselijkheid/braken, hoofdpijn, slapeloosheid, koorts en spier- en gewrichtspijnen. In de helft van de gevallen is er sprake van diffuse micro-lymfadenopathie. Neurosyfilis met klinische symptomen in de vorm van licht tot matig ernstige meningovasculaire lues is in deze vroege fase zeldzaam, maar het risico daarop is mogelijk licht verhoogd bij HIV-geïnfecteerden.³² Asymptomatische afwijkingen in de liquor cerebrospinalis komen in deze fase bij 25%-40% van de patiënten voor.^{12 32} Soms treedt ontsteking van het oog op. het risico daarop is verhoogd bij HIV-geïnfecteerden. Zeer incidenteel is hepatitis met geelzucht beschreven of nierontsteking. Spontaan herstel van de huidafwijkingen treedt op na enkele weken tot maanden. Echter, tot een jaar nadien kunnen recidieven optreden. Restverschijnselen zijn eventueel blijvende pigmentverschuivingen ('collier de Venus') en kale plekjes van de behaarde hoofdhuid.

Latente syfilis

De periode van één jaar (volgens het CDC) of twee jaar (volgens de WHO) ná spontane genezing van secundaire syfilis of na transmissie van een asymptomatisch verlopende infectie wordt vroege latente syfilis genoemd. Er zijn in het algemeen geen klinische verschijnselen, behalve incidenteel voorkomende recidieven van secundaire laesies, waardoor transmissie mogelijk blijft. De volledige symptoomloze periode daarna noemt men late latente syfilis (positieve serologie). Latente syfilis kan maanden tot jaren aanhouden voordat een orgaan-lokalisatie duidelijk wordt (tertiaire syfilis). Bij onbehandelde patiënten zag men bij 8%-14% cardiovasculaire syfilis en bij 4%-9% neurosyfilis. Bij meer dan 70% van de onbehandelde gevallen treedt geen manifeste tertiaire syfilis op.²⁸ Syfilis latens gaat dan over in een toestand van persisterende latentie, waarbij de specifieke antistoftesten positief blijven.^{28 29} Bij een deel van die patiënten kan met gericht onderzoek toch het bestaan van asymptomatische neurosyfilis aangetoond worden.

Tertiaire syfilis

"Vroege" tertiaire syfilis met lokalisaties in huid, bot, en/of organen kan na 2 tot 4 jaar optreden. Kenmerkend hiervoor is de ontwikkeling van tuberculoïde en nodeuze of nodo-ulcereuze afwijkingen (gummata) van de huid, mondslijmvlies, palatum, larynx, pharynx of neustussenschot, en aantasting van het beenderenstelsel. Gummata kunnen in ieder inwendig orgaan ontstaan maar zijn vooral beschreven in lever en milt. Dergelijke lokalisaties zijn bij natuurlijk verloop zeldzaam (minder dan 1%). Het betreft lokale chronisch-proliferatieve, c.q. granulomateuze ontstekingsreacties met reuscellen en soms neiging tot verkazing of perivasculaire cel-infiltraties (rond spirochetten) die kunnen leiden tot endarteriitis obliterans. Deze chronische ontsteking is prominent bij de cardiovasculaire en meningo-vasculaire vormen van tertiaire syfilis.¹¹

Neurosyfilis kent in het tertiaire stadium twee verschijningsvormen:

- a. meningo-vasculaire syndromen die binnen 5 jaar na de primaire infectie kunnen ontstaan met symptomen ten gevolge van lokale ischaemie; dit komt voor bij ongeveer 2%-4% van de onbehandelde patiënten.
- b. parenchymateuze syndromen (tabes dorsalis, gegeneraliseerde parese c.q. dementia paralytica) die 5 tot 25 jaar na het primaire ulcus kunnen ontstaan bij 3%-6% van de onbehandelde patiënten.²⁸

Een zeer late vorm van tertiaire syfilis betreft de aantasting van het hart en de grote bloedvaten. Symptomatische cardiovasculaire syfilis ontstaat na 20 tot 40 jaar in 10% tot 15% van de onbehandelde gevallen, meestal in de vorm van een endarteriitis obliterans van de vasa vasorum van de aorta, leidend tot aneurysma, of ook vernauwingen van de aorta en aortaklep defecten. Cardiovasculaire syfilis komt bij 8-14% van de onbehandelde patiënten voor en kan direct tot de dood leiden.^{28 33} Uit post-mortem studies blijkt dat een deel van de 'persisterend latente' syfilis patiënten cardiovasculaire afwijkingen had.³⁴ Cardiovasculaire syfilis was veruit de meest voorkomende vorm van tertiaire syfilis in de tijd dat er geen antibiotica beschikbaar waren.

Oculaire syfilis, waarbij ernstig permanent visusverlies kan optreden, kan vroeg optreden, ten tijde van de secundaire syfilis periode, of later, tot enige jaren na de primaire infectie, al of niet in combinatie met meningovasculaire neurosyfilis.

Congenitale syfilis

Congenitale syfilis ontstaat door transplacentaire overdracht van de infectie van de zwangere vrouw naar de vrucht in utero. Afhankelijk van het tijdstip van transmissie kunnen zich verschillende klinische verschijnselen voordoen: abortus (4e tot 7e maand), vroeggeboorte van in utero gestorven vrucht na de 8e maand, geboorte van kind zonder levenskansen (dood in enkele weken), en geboorte van levensvatbaar kind met congenitale syfilis.^{11 35 36} In het laatste geval kunnen bij de geboorte alle stadia van syfilis tegelijk aanwezig zijn, maar de pasgeborene kan ook (nog) zonder symptomen zijn.^{37 38}

Syfilis congenita praecox betreft symptomatische congenitale syfilis die aanwezig is bij de geboorte of zich ontwikkelt binnen één jaar. Syfilis congenita tarda betreft congenitale syfilis die pas na 2 tot 6 jaar symptomatisch wordt. Belangrijke symptomen van vooral syfilis congenita praecox zijn huidafwijkingen, hepatosplenomegalie, pneumonitis, persisterende rhinitis ("snuffles"), osteochondritis, periostitis en meningitis. Ook meningeale ontsteking komt voor. Verschillende lokalisaties kunnen tot stigmata leiden (zadelneus, front olympien, Hutchinsonse tanden, fissuren van de mondhoeken). Deze stigmata kunnen zich vooral bij syfilis congenita tarda ontwikkelen. Veelal is er sprake van constitutionele minderwaardigheid, in verschillende mate van ernst tot debilitas en zelfs idiotie toe.^{11 36}

3.1.3 Diagnostiek van syfilis

De diagnose syfilis (primair, secundair, tertiair of congenita) wordt gesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.³⁹ Latente syfilis is uitsluitend met behulp van serologisch onderzoek te diagnosticeren. Problemen bij de herkenning van de ziekte kunnen zich voordoen bij primaire syfilis met een 'verborgen' primaire ulcus (rectaal, in de pharynx, diep intravaginaal of bij de baarmoederhals), in alle gevallen van latere stadia met atypische verschijnselen en bij latente syfilis. Syfilis zal dan ook bij veel ziektebeelden in de differentiaal diagnose (moeten) worden opgenomen. Ook bij geringe verdenking moet syfilis diagnostiek worden verricht, bijvoorbeeld bij een leefstijl met risico op een seksueel overdraagbare aandoening (SOA).

Het aantonen van de verwekker

Laboratoriumdiagnostiek is beschikbaar in de vorm van donkerveldmicroscopie van materiaal van laesies en (immuno)histopathologisch onderzoek van biopten van laesie(s). Sneldiagnostiek met donkerveldmicroscopie voor de detectie van treponema's kan overwogen worden bij verdenking op

primaire en eventueel secundaire syfilis en kan ook toegepast worden op liquor bij verdenking op neurosyfilis. Het verrichten van donkerveldmicroscopie vergt bijzondere expertise. Bij onderzoek van oro-pharyngeaal en ano-rectaal materiaal moet rekening gehouden worden met de mogelijke aanwezigheid van niet-pathogene treponema's. (Immuno)histopathologisch onderzoek van weefselbiopten is ingrijpender, kost meer tijd, en is vooral van belang bij verdenking op gummeuze tertiaire syfilis of bij syfilis bij een HIV-patiënt met fout-negatieve serologische uitslag.

DNA van *T. pallidum* kan gedetecteerd worden met de PCR-techniek (Polymerase Chain Reaction), al of niet in het kader van een multiplex PCR-test (voor meerdere pathogenen). Deze gevoelige techniek heeft goede (huidlaesies) en minder goede (neurosyfilis/liquor) resultaten opgeleverd.^{40 41 42}

⁴³ De PCR-test is sensitiever dan donkerveldmicroscopie. PCR-onderzoek van placenta's van 38 geboorten met positieve maternale syfilis serologie en 11 geboorten met negatieve maternale syfilis serologie gaf in respectievelijk 6/38 en 0/11 een positief resultaat; de PCR was gevoeliger dan histologie en Steiner zilverkleuring.⁴⁴ PCR op *T. pallidum* is in Nederland niet routinematig beschikbaar.

Het aantonen van de immuunrespons tegen de verwekker

Laboratoriumdiagnostiek is ook beschikbaar in de vorm van een combinatie van serologische onderzoeken. Deze wordt zowel bij nieuwe gevallen als bij controle van de behandeling altijd toegepast. Met de serologische testen kan geen onderscheid gemaakt worden tussen syfilis en endemische treponematosen. In alle stadia van syfilis zijn specifieke antistoffen aantoonbaar behalve in de vroege fase van het eerste (lokale) stadium.

De serologische diagnostiek voor syfilis bestaat in Nederland uit drie testen (TPHA, FTA-abs test, VDRL test); een vierde test (19S-IgM-FTA-abs) wordt toegepast voor de diagnostiek van congenitale syfilis.⁴³ Voor de treponemale assays bestaan recent ontwikkelde alternatieven (IgG- en IgM-EIA, IgG-en IgM-immunoblot) met (nog) betere sensitiviteit en specificiteit, aan welke echter volgens de meest recente CDC richtlijnen (1995) nog een "investigational" status wordt toebedeeld.⁴³

Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) en alternatieve EIA's

De TPHA wordt in Europa het meest gebruikt als primaire screeningstest voor treponemale antistoffen. Een positieve reactie in de TPHA duidt op een actieve of doorgemaakte syfilis. De betreffende antistoffen kunnen vele jaren aantoonbaar blijven, ook na adequate therapie. De test is gebaseerd op een reactie van specifieke anti-treponemale antistoffen met schape- of kalkoen-erythrocyten, die beladen zijn met een sonicaat van *T. pallidum*. Een recente modificatie is de TPPA waarbij in plaats van erythrocyten kunststofbolletjes worden gebruikt. De sensitiviteit en specificiteit van de TPHA zijn hoog doordat aspecifieke reacties worden voorkomen door absorptie met een niet-pathogene treponema. Zowel IgG als IgM antistoffen reageren in de TPHA. Fout-positieve reacties komen voor in combinatie met mononucleosis infectiosa, lepra, malaria, en de bindweefselziekte systemische lupus erythematoses, en zelden bij febris recurrens, ziekte van Lyme (Borreliose) en leptospirose.^{45 46}

Gelijkwaardige alternatieven voor TPHA (of de TPPA) zijn een EIA (Enzyme-Immuno Assay) met *T. pallidum* als antigeen⁴⁷ en EIA's met recombinant treponemale eiwitten van 15kD, 17kD en 47kD als antigeen.^{48 49}

De combinatie van de standaard ("screenings-") testen VDRL-test en TPHA (en, bij positiviteit van beide of één van beide, confirmatie met FTA-abs) is wellicht de meest sensitieve en specifieke methode⁵⁰ maar relatief arbeidsintensief en kostbaar. De verwachting is dat bovengenoemde EIA's, met sensitiviteit en specificiteit groter dan 99%, een belangrijke rol gaan spelen, vooral onder omstandigheden waarin grote aantallen sera verwerkt moeten worden.

Fluorescent Treponemal Antibody absorption assay (FTA-abs test) en alternatieve confirmatie-assays (IgG-immunoblot)

De FTA-abs test wordt toegepast ter bevestiging van een positieve TPHA en/of VDRL-test. Het is een microscoop gebonden, arbeidsintensieve test met enige observer-variabiliteit. Het serummonster wordt, na absorptie met een niet-pathogene *Treponema*, aangebracht op een voorwerpglasje waarop *T. pallidum* is gefixeerd. De gebonden humane antistoffen worden aangetoond door reactie met anti-humane immunoglobuline, gelabeld met fluoresceïne. Een positieve reactie wijst op een actieve of doorgemaakte syfilis. De in deze test aangetoonde antistoffen kunnen, ook na adequate behandeling, jarenlang persisteren. Door gebruik van specifiek anti-IgG conjugaat wordt alleen een IgG reactie gemeten. In Nederland moet men vooral rekening houden met kruisreactie met *Borrelia burgdorferi* (ziekte van Lyme). Meestal zijn de TPHA en de VDRL-test in dergelijke gevallen negatief. Fout-positieve reacties komen ook in de zwangerschap voor en mogelijk ook bij HIV-geïnfecteerden.³²

Voor confirmatie/referentie-doeleinden wordt momenteel de IgG-immunoblot als meest specifieke (100%) en sensitieve test beschouwd.^{43 51} Deze test is beschikbaar bij het nationale referentie-centrum (RIVM-LIS; in house IgG-immunoblot) en wordt vooralsnog toegepast wanneer discrepanties worden gevonden tussen TPHA en FTA-abs test resultaat of als de verdenking bestaat dat beide fout-positief reageerden (uiterst zeldzaam). Zeer recent is een commerciële immunoblot beschikbaar gekomen met toepassing van recombinant antigenen, waarvan de validatie gaande en veelbelovend is (ongepubliceerde data). De verwachting is dat de FTA-abs test als confirmatie assay in de nabije toekomst vervangen zal kunnen worden door de IgG-immunoblot.

Venereal Diseases Research Laboratory test (VDRL test)

De VDRL-test is gericht op de detectie van antistoffen tegen non-treponemaal antigeen. De VDRL-test wordt in Nederland uitgevoerd als de TPHA positief is en ter bepaling van de effectiviteit van behandeling en ter bepaling van de effectiviteit van behandeling. De VDRL-test wordt daarnaast in sommige landen gebruikt als primaire screeningstest. Een positieve uitslag duidt op actieve of recent behandelde syfilis. Door behandeling verdwijnen deze non-treponemale antistoffen in de loop van enkele maanden, zoals ook het geval kan zijn bij latent verlopende syfilis. Zowel de IgG als de IgM antistoffen reageren in deze test. De test is matig specifiek, vooral bij titers lager dan 1:8.^{45 52 53} Fout-positieve VDRL-test uitslagen komen voor als gevolg van een aantal systemische infectieziekten, maligniteiten, zwangerschap, chronische leverziekten en hoge leeftijd.^{45 46} Fout-negatieve VDRL testuitslagen bij actieve syfilis komen zelden voor. In die gevallen moet rekening gehouden worden met het soms optredende pro-zone fenomeen waarbij een sterk positieve reactie pas zichtbaar wordt in hogere serum-verdunningen terwijl de laagste verdunningen negatief blijven.

19S-IgM-FTA-abs test en alternatieve IgM-assays

De serologische diagnostiek van congenitale syfilis berust op het aantonen van specifieke anti-treponemale IgM-antistoffen bij de pasgeborene in de 19S-IgM-FTA-abs test en/of het aantonen van beduidend hogere titers in de TPHA, FTA-abs test en VDRL test dan die in moederlijk bloed. Bij de pasgeborene kunnen deze testen fout-positief zijn vanwege maternale IgG-antistoffen. Omdat IgM de placenta niet passeert wijst een IgM-respons bij de neonat met zekerheid op actuele infectie. Bij een negatieve 19S-IgM-FTA-abs testuitslag is congenitale syfilis (tarda) echter niet uitgesloten. Herhaalde controle is nodig en strikt genomen is congenitale syfilis pas definitief uitgesloten wanneer één jaar na de geboorte de TPHA, FTA-abs test en VDRL-test negatief zijn (geworden).⁵⁴ De 19S-IgM-FTA-abs test is bewerkelijk en moeilijk interpreteerbaar. Dit onderzoek wordt alleen op het RIVM uitgevoerd dat hiervoor als een nationaal diagnostisch centrum fungeert. Een steeds terugkerende vraag ten aanzien van diagnostiek van congenitale syfilis is of navelstrengbloed

geschikt materiaal is. Recent is dat nog eens onderzocht en opnieuw werd vastgesteld dat navelstrengbloed tot fout-positieve maar vooral ook tot fout-negatieve bevindingen kan leiden en dat onderzoek van op dezelfde dag afgenomen maternaal en neonataal serum de beste resultaten geeft.⁵⁵

Door verschillende onderzoeksgroepen is de bevinding gedaan dat alternatieve IgM-immunoassays zoals de IgM-immunoblot en de (commercieel beschikbare) Captia syphilis M test (een EIA) een sensitiviteit voor detectie van congenitale syfilis hebben van 80 tot 88% (tegenover 70-75% voor de 19S-IgM-FTA-abs test), bij gelijkblijvende specificiteit (>99%).^{43 56 57 58 59} RIVM(-LIS) heeft daarom in 1993-94 de IgM-immunoblot *Treponema pallidum* ontwikkeld en de test met gedocumenteerde (congenitale) syfilis sera en controle sera (waaronder Borrelia-positieve en EBV-positieve) sera gevalideerd ten opzichte van de 19S-IgM-FTA-abs test. De bevindingen van anderen ten aanzien van de hogere gevoeligheid van de IgM-immunoblot met behoud van specificiteit werden bevestigd. De resultaten zijn vooralsnog alleen in de vorm van een intern RIVM(-LIS) verslag vastgelegd. De IgM-immunoblot wordt nu door RIVM(-LIS) toegepast bij de diagnostiek van congenitale syfilis, vooralsnog naast de 19S-IgM-FTA-abs test.

Assays die specifiek IgM detecteren worden bij volwassenen meestal niet toegepast. Wel is bij een eerste primaire syfilis de Captia syphilis M test of de 19S-IgM-FTA-abs test eerder positief dan bijvoorbeeld TPHA en/of VDRL-test.⁶⁰ Ten aanzien van secundaire syfilis en vroeg-latente syfilis levert toepassing van IgM-diagnostiek over het algemeen geen extra voordeel boven de standaardtesten. Ten aanzien van neurosyfilis blijkt IgM-diagnostiek een onacceptabel lage sensitiviteit te hebben (50%).⁶⁰

Een globale interpretatie van de klassieke syfilis-serologie is weergegeven in de *tabel 3.1* Een volledig negatieve serologie hoeft een eerder doorgemaakte syfilis niet met zekerheid uit te sluiten, omdat:

1. bij een deel van HIV-geïnfecteerden (ca. 10%), die behandeld worden voor primaire of secundaire syfilis de TPHA en de FTA-abs test negatief worden binnen 3 jaar.⁶¹
2. bij zeer vroege primaire syfilis geen humorale immuunrespons aantoonbaar is ten tijde van behandeling en die ook in het verdere beloop achterwege kunnen blijven.^{45 53} Ook kan de serologische reactie vertraagd verlopen doordat de patiënt om andere redenen, bijvoorbeeld gonorrhoe, is behandeld met antibiotica die een onvoldoende treponemacide-werking hebben.

Tabel 3.1. Richtlijnen voor de interpretatie van serologie van syfilis

| TPHA | FTA-test | VDRL test | Interpretatie |
|------|----------|---------------|---|
| + | + | + (titer>1:8) | Onbehandelde vroege syfilis of late orgaan syfilis |
| + | + | + (titer<1:8) | Onbehandelde of behandelde vroege of late syfilis |
| + | + | - | onbehandelde late syfilis; behandelde vroege of late syfilis |
| + | - | + | aspecifiek reactiepatroon; herhaling onderzoek noodzakelijk |
| + | - | - | behandelde vroege of late syfilis; fout-positieve TPHA (zeldzaam) |
| - | - | - | geen syfilis |

De criteria voor de bevestiging van de diagnose neurosyfilis door laboratoriumonderzoek van de liquor cerebrospinalis staan vermeld in de SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen Nederland 1997.⁶² Bij verdenking op neurosyfilis is bepaling van antistoffen in de liquor cerebrospinalis van belang. Een negatieve TPHA in de liquor sluit neurosyfilis uit. Een verhoogd aantal mononucleaire cellen in de liquor duidt op een actieve ontsteking in het CZS, een gestoord albumine quotient op een stoornis van de bloed-liquor barrière en een verhoogde IgG-index op intrathecale IgG-antistof productie. De vraag is

hoe te bewijzen dat een ontsteking in het CZS door syfilis veroorzaakt wordt. Een positieve TPHA in de liquor kan immers ook door passieve diffusie vanuit het serum veroorzaakt worden. Een positieve liquor-VDRL wordt als bewijzend voor neurosyfilis gezien, maar kan fout-negatief zijn bij neurosyfilis.^{17 32} Daarom heeft men geprobeerd methoden te ontwikkelen, die de productie van specifieke intrathecale anti-*Treponema pallidum* antistoffen aantonen. Verschillende indexen bleken echter een beperkte sensitiviteit te hebben⁶³, en waren dus niet bruikbaar. Recent is een studie verschenen, waarin verklaard wordt waarom bepaalde indexen een beperkte sensitiviteit toonden (door het storend effect van de enorme variatie in titer-hoogte van de serum-TPHA) en waarin bovendien gegevens gepresenteerd worden, die suggereren dat de oorspronkelijk TPHA-index, waarin uitsluitend van de liquor-TPHA en het albumine quotient gebruik gemaakt wordt (liquor-TPHA titer gedeeld door het albumine quotient maal 10^3), wel voldoende sensitief is.⁶⁴ Een TPHA-index waarde 70-500 is compatibel met de diagnose neurosyfilis, een waarde boven de 500 wordt geacht bewijzend voor de diagnose te zijn. Deze waarden werden gevonden bij HIV-seronegatieve patiënten met duidelijke klinische symptomen van neurosyfilis. Er blijven nog vragen over t.a.v. de sensitiviteit van deze TPHA-index bij HIV-seropositieve neurosyfilis, bij oligosymptomatische neurosyfilis en aangaande de reproduceerbaarheid van de TPHA-titer in de liquor (schijnt goed te zijn volgens de auteurs van het artikel). Na adequate behandeling van neurosyfilis dient het aantal mononucleaire cellen in de liquor na circa 1 jaar (soms langer) genormaliseerd te zijn, maar kunnen albumine-quotient, IgG-index en TPHA-index en soms ook de liquor-VDRL-test afwijkend blijven.

3.1.4 Behandeling van syfilis

Primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens (<1 jaar tevoren geacquireerd)

Vroege syfilis (primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens) wordt behandeld door het toedienen van benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen E intramusculair op dag 1.^{39 62} ⁶⁵ In Engeland wordt de voorkeur gegeven aan dagelijkse intramusculaire injecties met procaine penicilline gedurende 10-14 dagen,⁶⁶ maar het is geenszins bewezen dat dat betere resultaten zou geven dan de benzathinebenzylpenicilline. Indien de patiënt penicilline-overgevoelig is wordt doxycycline aanbevolen (2xdd 100 mg oraal, gedurende 2 weken).¹⁷ Een ander alternatief voor penicilline is azitromycine (1xdd 500 mg oraal, gedurende 10 dagen).^{18 67} Zwangeren, die overgevoelig zijn voor penicilline, kunnen behandeld worden met erythromycine (4 keer 500 mg oraal per dag, gedurende 4 weken),⁴⁰ maar in de Verenigde Staten wordt met name bij zwangeren de voorkeur gegeven aan desensibilisatie voor penicilline.¹⁷ Hoewel azithromycine waarschijnlijk wel gegeven kan worden aan zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven, is het nog te vroeg om die optie bij zwangeren als standaard alternatief bij penicilline allergie op te voeren.¹⁷

Met benzathinepenicilline en procaine penicilline i.m. wordt slechts een lage en vaak niet-treponemacide spiegels in de liquor bereikt, terwijl bij ongeveer een derde van de patiënten treponema's kort na de primaire infectie in de liquor kunnen worden gevonden. Desalniettemin blijkt dat (HIV-seronegatieve) patiënten, die met de standaard intramusculaire therapie behandeld worden, slechts zeer incidenteel symptomatische neurosyfilis ontwikkelen.¹²

Lues latens tarda (>1 jaar geleden geacquireerd) en lues latens van onbekende duur

Lues latens tarda (asymptomatische lues >1 jaar geleden geacquireerd) en lues latens van onbekende duur worden behandeld met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2.4 miljoen E intramuculair op dag 1, 8 en 15.^{17 62 65}

Cardiovasculaire en oculaire syfilis

Cardiovasculaire en oculaire syfilis worden behandeld met hetzelfde regime als lues latens tarda.⁶² Neurosyfilis dient uitgesloten te worden.

Neurosyfilis en congenitale syfilis

In geval van neurosyfilis en congenitale syfilis wordt een intensiever (intraveneus) behandelingsschema aanbevolen, dat een treponemacide liquor-spiegel geeft: waterige benzylpenicilline G, 0.15 miljoen E per kg lichaamsgewicht per dag intraveneus, verdeeld over 3 (pasgeborenen) tot 6 doses, gedurende 10-14 dagen^{12 17 39 62}

Syfilis in HIV-geïnfekteerden

Er zijn aanwijzingen dat HIV-geïnfekteerden na behandeling van primaire of secundaire syfilis een afwijkende serologische respons kunnen hebben, een verhoogd risico lopen op (zich relatief snel ontwikkelende) neurosyfilis, mogelijk ook een verhoogd risico lopen op oculaire syfilis en mogelijk vaker mislukkingen van therapie en recidieven na therapie laten zien.³² In principe is men van mening dat HIV-seropositieve patiënten met syfilis volgens hetzelfde schema voor de desbetreffende stadia van syfilis behandeld dienen te worden als niet-HIV-geïnfekteerden. Alleen bij vroege syfilis (primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens) zou men naar het oordeel van sommige deskundigen benzathinebenzylpenicilline 2.4 miljoen E intramusculair niet alleen op dag 1 moeten geven, maar ook op dag 8 en 15, net als bij lues latens tarda. Daarvoor is echter geen hard bewijs. Algemeen geldt dat HIV-seropositieve patiënten met syfilis na behandeling zorgvuldig gecontroleerd dienen te worden (zie onder). Bovendien zal men bij HIV-seropositieve personen met lues latens tarda en lues latens van onbekende duur in de initiële diagnostische fase veelal liquor onderzoek verrichten, ook als het klinisch neurologisch onderzoek normaal is. Iedere patiënt met syfilis zal men dus aanraden een HIV-test te laten verrichten.^{17 32 62 65}

Syfilis bij zwangeren

Zwangeren met syfilis dienen behandeld te worden volgens dezelfde schema's voor de desbetreffende stadia van syfilis als niet-zwangeren. Bij zwangeren met vroege syfilis dient men echter ernstig te overwegen de duur van de behandeling te verlengen, omdat dat het risico op neonatale syfilis lijkt te verminderen^{17 32}: benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen E intramusculair op dag 1 en 8.

Follow-up

Patiënten met primaire of secundaire syfilis of vroege latente syfilis, die HIV-seronegatief zijn, moeten gedurende twee jaar na behandeling gecontroleerd worden met behulp van syfilis serologie (elke drie tot zes maanden). Indien drie-zes maanden na behandeling de VDRL test niet duidelijk (> 4-voudig) is gedaald of indien de klinische symptomen niet verbeteren, is onderzoek van de liquor geïndiceerd ter uitsluiting van neurosyfilis. Indien na twee jaar de VDRL test negatief is (en geen klachten bestaan) volgt ontslag uit controle. Indien de VDRL test na twee jaar nog positief is (titer >1:2 tot 1:4), valt liquor onderzoek aan te bevelen ter uitsluiting van (asymptomatische) neurosyfilis. Onafhankelijk van het serologisch verloop wordt bij patiënten die primair met erythromycine, azitromycine of doxycycline werden behandeld, onderzoek van de liquor twee jaar na behandeling aanbevolen. Hetzelfde geldt voor patiënten met syfilis latens tarda of syfilis latens van onbepaalde duur, als in de initiële diagnostische fase geen liquor-onderzoek is verricht, al lijkt de kans bijzonder klein dat zich bij een niet-HIV-geïnfekteerde uit een eventuele asymptomatische neurosyfilis na intramusculaire therapie alsnog een symptomatische neurosyfilis zal ontwikkelen.⁶²

Voor HIV-geïnfekteerden wordt een serologische controle 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden na behandeling van vroege syfilis (primaire en secundaire syfilis en syfilis latens recens) bepleit en

wordt liquoronderzoek na twee jaar aanbevolen, onafhankelijk van klinische of serologische parameters.^{17 39 62 65 68} Zoals gezegd, moet iedere patiënt met syfilis aangeraden worden een anti-HIV-test te laten verrichten. Gezien de mogelijke consequenties van een dergelijke test moet de patiënt vóóraf worden gecounselled door sociaal verpleegkundigen.

Effectiviteit en resistentie-vorming

Behandeling van primaire of secundaire syfilis met antibiotica is zeer effectief. De laesies genezen snel en volledig. In slechts een kleine minderheid (1-5%) van de gevallen is een tweede kuur noodzakelijk.^{11 69} Behandeling van vooral secundaire syfilis kan bij een deel (20-75%) van de patiënten binnen enkele uren koorts, hoofdpijn, misselijkheid, spierpijn, keelpijn en algemene malaise veroorzaken, de zogenaamde Jarisch-Herxheimer reactie. Na primaire behandeling met erythromycine is vaker herbehandeling nodig (ca 10%). Behandeling tijdens de zwangerschap bleek in minstens één geval ineffectief ter voorkoming van congenitale syfilis.⁷⁰

Intramusculaire behandeling in de latente fase is, zeker bij HIV-seronegatieven, effectief ter voorkoming van progressie naar symptomatische derde stadia. In gevallen van congenitale syfilis en tertiaire syfilis kan progressie van de ziekte tot staan worden gebracht; echter, reeds aanwezige laesies, met name die van parenchymateuse neurosyfilis en symptomatische cardiovasculaire syfilis, persisteren.

Penicilline is het eerste keus therapeuticum. Op het moment zijn er geen aanwijzingen voor resistentie tegen penicilline. Resistentie ontwikkeling is theoretisch echter niet uit te sluiten. Recent onderzoek geeft aan dat *T. pallidum* geen plasmid bevat. Resistentie tegen erythromycine is éénmaal vastgesteld.^{71 72 73} Het recent ontwikkelde antibioticum ceftriaxon (3e generatie cephalosporine) kan een alternatief (gaan) vormen, met name ook voor de behandeling van neurosyfilis. Ervaringen hiermee zijn echter nog beperkt.^{69 74}

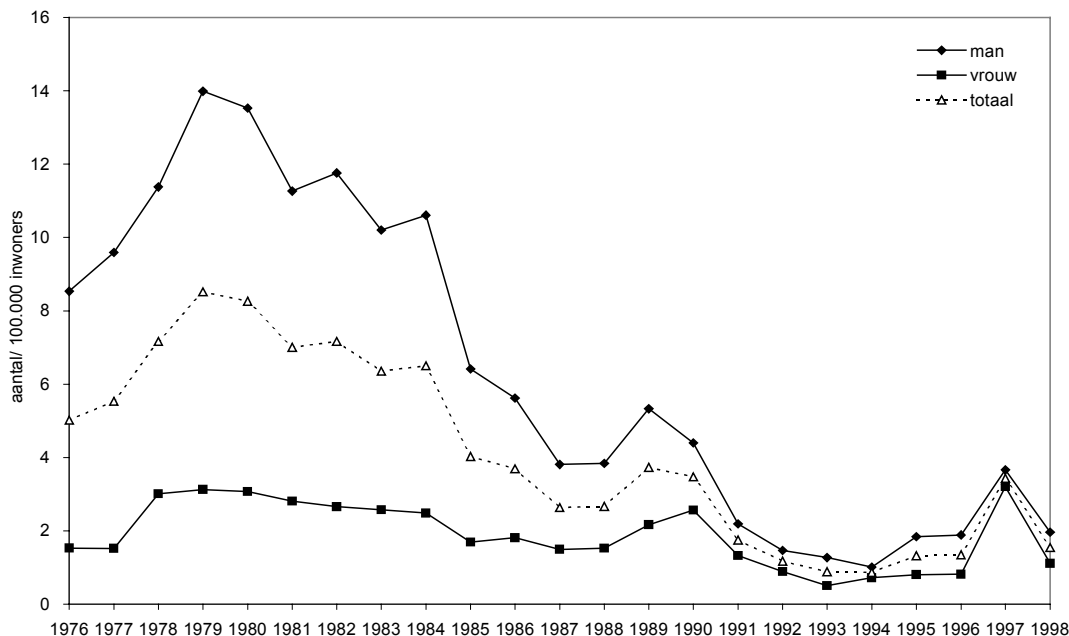
3.2 Het voorkomen van syfilis in Nederland

J. Rijlaarsdam, R.J. Beuker

3.2.1 Incidentie en prevalentie

Sinds april 1999 is syfilis geen aangifteplichtige ziekte meer. Het aantal aangegeven gevallen van syfilis (primaire en secundaire) was in 1998 2 per 100.000 inwoners na een opmerkelijke stijging in 1997 (figuur 3.1). Deze stijging werd voor een groot deel veroorzaakt door een toename van syfilis in Rotterdam onder druggebruikende prostituees en hun klanten.^{75 76 77}

In Amsterdam werd in 1996 ook een toename van vroege (infectieuze) syfilis gezien: 49 in 1996 ten opzichte van 21 in 1995 (ongeveer 20% van het aantal in 1981!).⁹³ Na een lichte daling in 1997 en 1998 (n=35) werd in 1999 een verdubbeling gezien van het totaal aantal gevallen van syfilis (n=77) bij de SOA-polikliniek in Amsterdam. Deze stijging werd voornamelijk geconstateerd in het aantal gevallen van syfilis onder homoseksuele mannen (stijging van 333% tot 39 gevallen).⁷⁸ Bij heteroseksuele mannen werd een toename van 54% geconstateerd (n=20). Voorlopige cijfers over 2000 laten een verdere toename zien van het aantal homoseksuele mannen met syfilis.⁷⁹ Deze stijging duidt op een toename van onveilig seksueel gedrag onder homoseksuele mannen en heeft mogelijk consequenties voor HIV-incidentie. In het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) zijn in 1999 door 8 laboratoria 255 positieve testen geregistreerd. Van het totaal aantal aangevraagde testen in deze laboratoria was 59% afkomstig van ziekenhuizen en 13% van huisartsen.

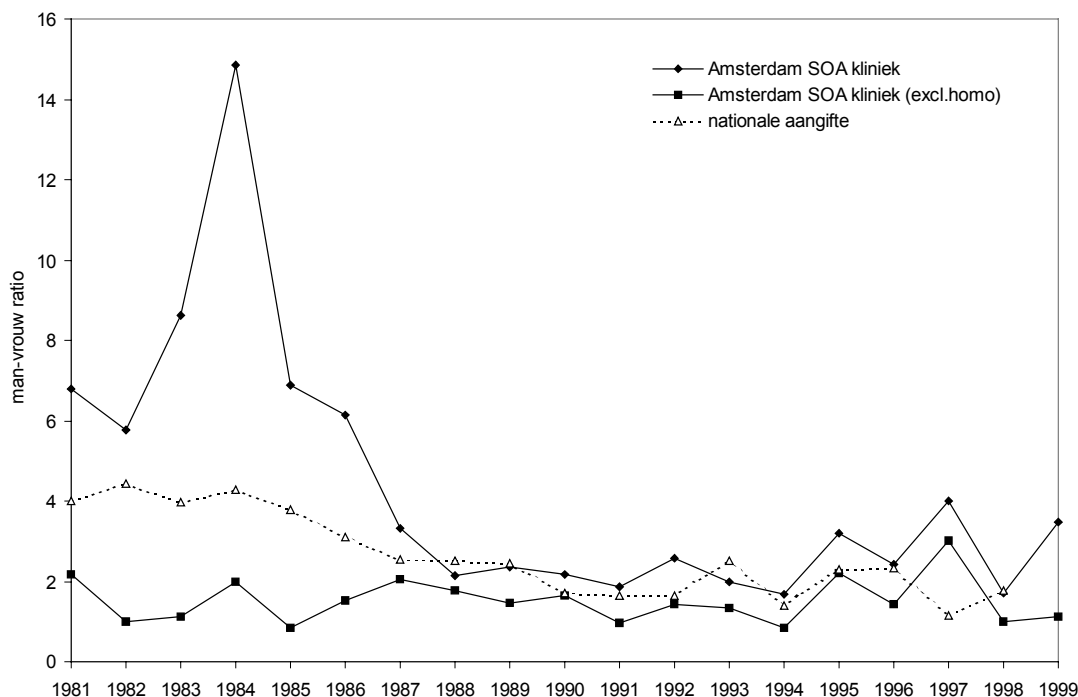


Figuur 3.1. Incidentie van syfilis in Nederland per 100.000 inwoners naar geslacht, aangifte 1976-1998. (Bron: IGZ)

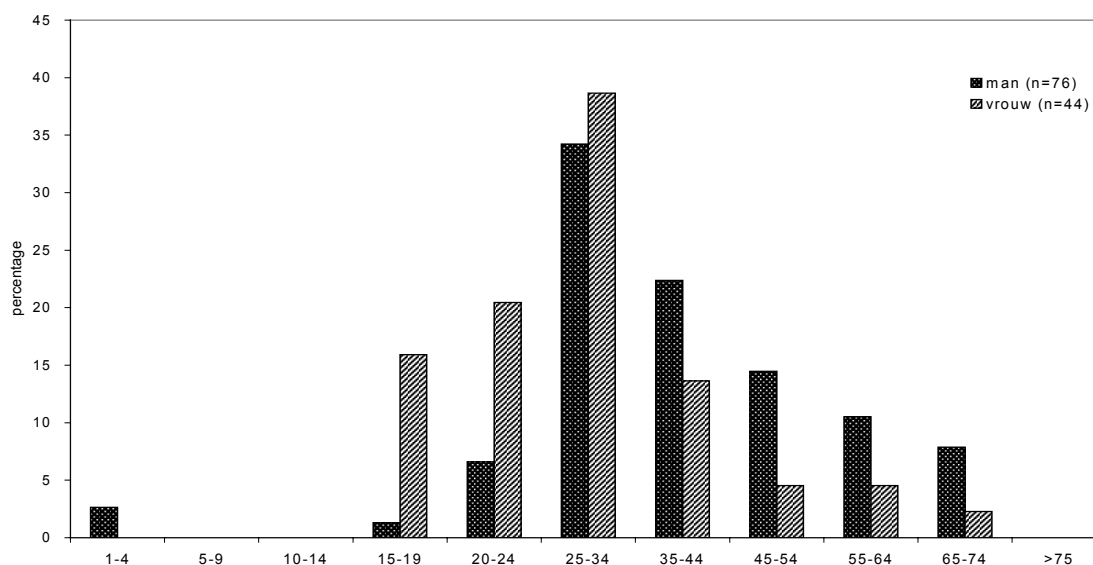
De man:vrouw-ratio in de aangifte van syfilis daalde van 5,6 in de 1976 tot 4,0 in de periode 1979-1985 en daalde verder tot tot 1,1 in 1998 (figuur 3.2). Tot 1988 was in Amsterdam de man:vrouw-

ratio hoger dan in de rest van Nederland, wegens het grote aandeel van homoseksuele mannen. Door veranderingen in seksueel gedrag t.g.v. de AIDS-epidemie is de man:vrouw ratio drastisch gedaald.

De leeftijdsverdeling op basis van de aangiftecijfers van 1998 is weergegeven in *figuur 3.3*. Vrouwen met primaire of secundaire syfilis blijken over het algemeen jonger te zijn dan mannen. In beide groepen is de piek tussen de 25-34 jaar.



Figuur 3.2. Man:vrouw ratio in syfilis(inclusief lues latens recens) in Amsterdam en Nederland, SOA-polikliniek Amsterdam en aangifte 1981-1999. (Bron: jaarverslagen GG&GD Amsterdam en IGZ)



Figuur 3.3. Leeftijdsverdeling voor syfilis naar geslacht, aangifte 1998. (Bron: IGZ)

3.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

De morbiditeit van syfilis wordt vooral bepaald door het stadium van de infectie waarin de behandeling wordt begonnen. Over het algemeen betreft dit in Nederland de, verreweg meest voorkomende, primaire en secundaire stadia. Die kunnen meestal adequaat behandeld worden waardoor progressie naar het tertiaire stadium slechts incidenteel voorkomt. Tegenwoordig zouden ook onopgemerkte vroege stadia minder vaak voortgaan naar het derde stadium, omdat vaak -voor andere infectieziekten- antibiotica worden gebruikt die de syfilis-infectie kunnen eradiceren.

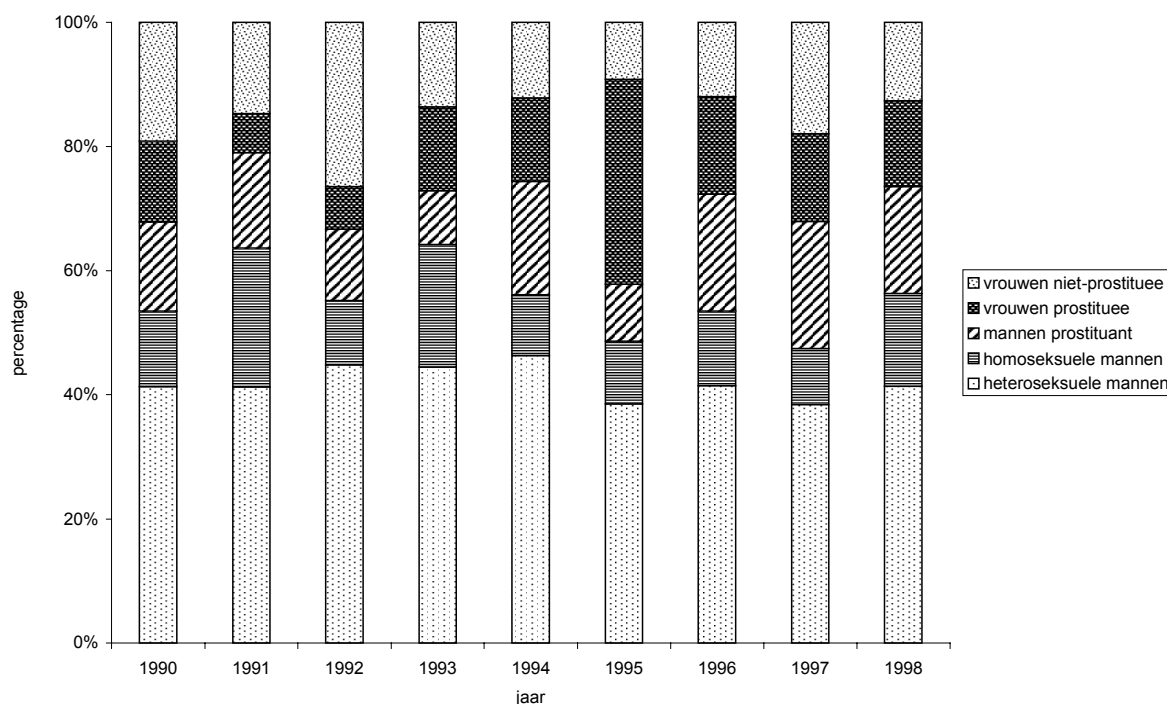
Patiënten met primaire syfilis zijn niet of nauwelijks ziek, terwijl patiënten met secundaire syfilis daarentegen een matig tot ernstig ziektegevoel kunnen hebben. Beide stadia laten, na behandeling, geen restverschijnselen na, behalve eventueel de fysieke stigmata van secundaire syfilis. Patiënten met tertiaire syfilis (neurosyfilis, gummata, cardiovasculaire afwijkingen) lijden aan een ernstige en in beginsel chronisch-progressieve ziekte. De cardiale afwijkingen kunnen de dood tot gevolg hebben. Behandeling in het derde stadium kan niet meer voorkómen dat levenslang restverschijnselen aanwezig blijven.

In 1998 werden volgens de Landelijke Medische Registratie 56 mannen en 32 vrouwen opgenomen met hoofd- of nevendiagnose syfilis (ICD-9 code 090-097). Het aantal verpleegdagen bedroeg 1267.

In Nederland is congenitale syfilis een relatief zeldzame manifestatie van syfilis met kwalitatief ernstige en levenslange morbiditeit en hoge mortaliteit. Beschadigingen en defecten die al bestaan bij aanvang van therapie zijn irreversibel. Tot 1 april 1999 was congenitale syfilis aangifteplichtig en werden per jaar 0-6 gevallen aangegeven (1998:2). Sterfte aan syfilis komt nauwelijks voor. In 1997 overleden 3 personen aan een late syfilis.⁸⁰

3.2.3 Risicofactoren voor syfilis

Bekende risicogroepen voor syfilis zijn homo- en biseksuele mannen, prostituees, prostituanten en gebruikers van drugs. De stijging van syfilis in 1995 die bleek uit de aangifte (zie paragraaf 3.2.1) was ook zichtbaar in de gegevens van de SOA-registratie. (zie *figuur 3.4*) Hierin werd de stijging in 1995 veroorzaakt door een sterke toename van syfilis bij prostituees. In 1996 daalde het aantal gevallen onder de prostituees weer, maar bleef verhoogd. Voor de andere risicogroepen was er in 1996 ook een lichte stijging zichtbaar. *Figuur 3.4* toont het percentage van de verschillende risicogroepen bij de bezoekers met aangetoonde syfilis. Vanaf 1996 is de verdeling over de bekende risicogroepen ongeveer hetzelfde gebleven. In 1998 werden 87 bezoekers met syfilis gezien, waarvan 14% prostituees en 13% niet-prostituees, 17% prostituanten, 15% homoseksuele mannen en 41% heteroseksuele mannen. In de SOA-registratie wordt tot 1995 een toename in het aandeel syfilispatiënten van buitenlandse afkomst gezien van 56% in 1991 tot 66% in 1995. Deze stijging werd elk jaar binnen een andere groep allochtonen gezien (data niet getoond). In 1996 daalde het aandeel van buitenlanders, met uitzondering van het aandeel van Surinamers/Antillianen.



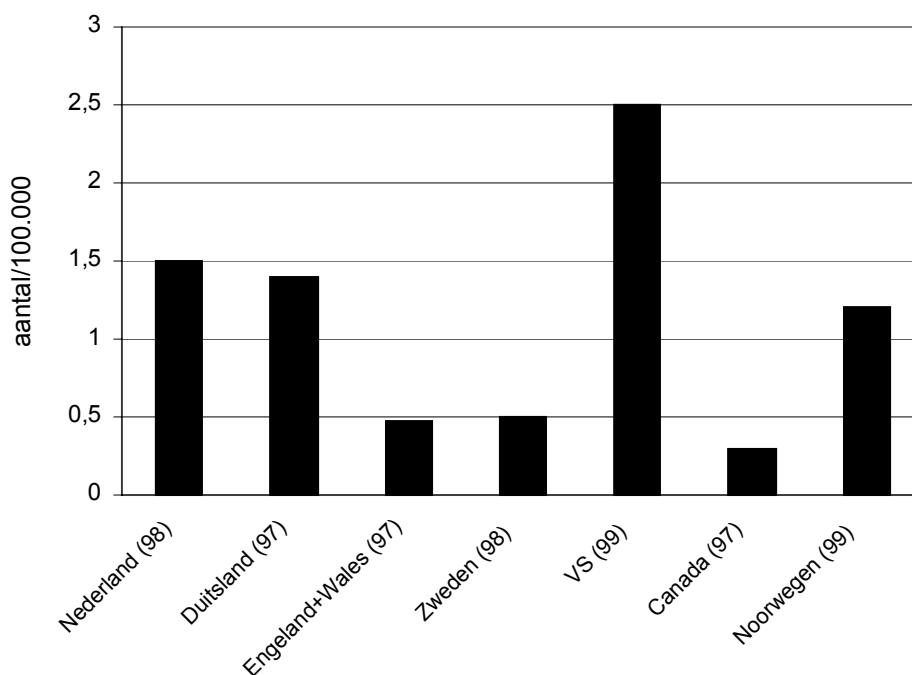
Figuur 3.4. Syfilis (primair en secundair) naar risicogroep, SOA-registratie 1990-1998. (Bron:RIVM)

Op de SOA-polikliniek in Amsterdam werd na een dalende trend, in 1996 voor het eerst weer een stijging gezien van primaire en secundaire syfilis en lues latens recens.⁹³ In 1999 werd in Amsterdam een verdubbeling gezien van het totaal aantal gevallen van syfilis bij de SOA-polikliniek. Deze toename kon grotendeels worden toegeschreven aan een stijging bij homoseksuele mannen.⁷⁸ Meer dan de helft van alle gevallen van syfilis werd gediagnosticeerd bij de groep mannen met homo-/biseksuele contacten. Het percentage prostituees onder de vrouwen met vroege syfilis daalde van 75% in 1992 tot 40% in 1995. In 1998 was dit percentage 54% en in 1999 33%. Het percentage prostituanten onder de mannen met syfilis fluctueerde sterk in de laatste jaren en was 6% in 1996, 23% in 1998 en 14% in 1999. Het aandeel van buitenlanders onder de syfilispatiënten is gestegen van ongeveer eenderde in 1991 tot bijna de helft in 1998. In 1999 was het aandeel Nederlanders 65%. Deze stijging wordt met name veroorzaakt door de toename onder homoseksuele mannen, waarvan een groot aandeel van Nederlandse afkomst is.

Op de SOA-polikliniek in Rotterdam werd in 1995 ook een stijging waargenomen die gevolgd werd door een nog sterkere stijging in de eerste acht maanden van 1996.⁸¹ Een vergelijking van de kenmerken van de syfilis patiënten (lues I, II en lues latens recens) van 1995 met 1996 liet zien dat het aantal heteroseksuele mannen met recent prostitutiecontact sterk was toegenomen in 1996 (van 29% van de mannelijke patiënten naar 65%). Daarnaast werd een groter deel druggebruikers gevonden onder patiënten met syfilis (1996:31% tov 1995:16%). De mogelijkheid dat aan drugs verslaafde prostituees de bron voor de toenemende verspreiding waren leek daarmee waarschijnlijk. In de V.S. wordt al vele jaren een duidelijk verband gevonden tussen alcoholmisbruik, (intraveneus) druggebruik en het voorkomen van vroege syfilis bij adolescenten en volwassenen.^{82 83} Cocaïne/crack gebruik van de moeder was in de V.S. bovendien een risicofactor voor congenitale syfilis bij het kind, waarbij odds ratios (OR) van 4.9 en 3.9 werden gevonden^{84 85}. Een nog belangrijkere voorspeller voor congenitale syfilis bleek echter het ontbreken van prenatale zorg te zijn (OR=11.0).⁸⁵

3.2.4 Vergelijking met het buitenland

In *figuur 3.5* wordt de incidentie van syfilis weergegeven voor de verschillende landen. In West-Europa is de incidentie van syfilis relatief laag in vergelijking met de Verenigde Staten. In veel Europese landen daalde de incidentie van syfilis sinds begin jaren 90.⁸⁶ In de tweede helft van de 80-er jaren heeft zich een syfilis epidemie voorgedaan in de VS, waarbij zowel onder mannen als vrouwen het aandeel van de zwarte bevolkingsgroepen hoog was.⁸⁷ Na een piekincidentie van 20,3 per 100.000 inwoners in 1990 is de incidentie daar gedaald tot 2,5/100.000 in 1999.⁸⁸ Hiermee is de incidentie dichterbij de buurt komen te liggen van de West-Europese landen. De daling wordt veroorzaakt door de intensivering van preventie programma's, HIV-preventie activiteiten, de afname van het gebruik van gekookte cocaïne die samenhangt met een afname van drug-gerelateerde prostitutie en tenslotte de verkregen immuniteit in de populatie die risico loopt.⁸⁷ In de VS heeft het CDC een plan opgesteld om syfilis te elimineren. Doel is om voor 2005 het aantal nieuwe gevallen van primaire en secundaire syfilis te verminderen tot 1000 en het aantal districten waarin geen syfilis meer voorkomt te verhogen tot 90%.⁸⁹ Door intensivering van de bestrijding waaronder adequate zorg, behandeling, partnerwaarschuwing en preventie wordt gestreefd naar eliminatie van syfilis. Nieuwe gevallen van syfilis vinden geografisch geconcentreerd plaats en biedt mogelijkheden voor intensieve opsporing op lokatie; de incidentie is relatief hoog in zwarte bevolkingsgroepen in de VS.^{87 88}



Figuur 3.5. Vergelijkende incidentie van syfilis (betreffende jaartal tussen haakjes)

In Engeland en Wales is de incidentie van syfilis in de jaren 80 gedaald ten gevolge van de AIDS-epidemie. In de periode 1995-1996 was het aantal nieuwe gevallen van syfilis stabiel.⁹⁰ In de jaren 1997-1998 was een daling te zien van 14% bij mannen en 12% bij vrouwen.⁹¹ Bij bepaalde risicogroepen in verschillende Engelse steden werd recent een stijging waargenomen, hetgeen aanleiding was om deze clusters nader te onderzoeken en surveillance te intensiveren (Bristol⁹²:

prostituees en druggebruikers, Manchester⁹³: homoseksuele mannen en heteroseksuele mannen en vrouwen, Brighton/Hove⁹⁴: 15 gevallen onder homoseksuele mannen), Ierland (Dublin): 21 gevallen waarvan 15 sinds juli 2000 en in Noorwegen⁹⁵ (homoseksuele mannen). In 2000 is ook een sterke toename van syfilis geconstateerd in een SOA-polikliniek in Parijs (n=10 waarvan 9 homoseksuele mannen en 5 HIV-positieven) hetgeen ook aanleiding was om surveillance te intensiveren. De incidentie van syfilis is relatief veel hoger in de VS⁸⁸, maar lager in Duitsland⁹⁶, Noorwegen⁹⁵, Engeland en Wales⁹⁷, Zweden⁹⁸ en Canada⁹⁹.

In de Baltische staten Estland, Letland en Litouwen is de incidentie van syfilis sinds het begin van de jaren 90 enorm toegenomen tot 60-100 patiënten per 100.000 in 1998.¹⁰⁰ Ook in de voormalige Sovjet Unie is de incidentie van syfilis toegenomen tot 86 per 100.000 inwoners in 1994⁸⁶, variërend tussen 12 en 263 gevallen per 100.000 inwoners in de verschillende staten.¹⁰¹

3.3 Samenvatting en conclusies

Het voorkomen van syfilis in Nederland lijkt redelijk stabiel te zijn met een incidentie van 1,5 per 100.000 inwoners. In de afgelopen jaren is de potentie tot sterke verheffingen in bepaalde risicogroepen echter duidelijk gebleken, hetgeen de noodzaak voor een actieve surveillance benadrukt. Het aandeel van de verschillende risicogroepen lijkt te verschuiven, met weer een toenemend aandeel van homoseksuele mannen en van de prostitutie (inclusief de klanten); ook het aandeel van allochtone bevolkingsgroepen lijkt te stijgen. Syfilis lijkt anno 2000 in bepaalde - duidelijk omschreven - risicogroepen geconcentreerd voor te komen. In sommige Europese landen (veelal Oost-Europees) is echter sprake van een zeer hoge incidentie en prevalentie van syfilis en ook van een explosieve toename in specifieke risicogroepen (o.a. clusters in Engeland, Frankrijk en Ierland); het risico voor import en verdere verspreiding van syfilis in de algemene bevolking vraagt derhalve om een actieve surveillance.

Recente gegevens uit de Amsterdamse SOA-polikliniek wijzen ook op een verontrustende toename van het aantal homoseksuele mannen met syfilis, hetgeen een indicator is voor de toename van onveilig seksueel gedrag met mogelijke consequenties voor de transmissie van HIV. Aangezien de aangifteplicht voor syfilis sinds april 1999 is opgeheven bestaat er geen inzicht of deze stijging zich ook elders in het land voordoet.

Voor syfilis is geen adequate nationale surveillance meer beschikbaar waardoor inzicht in het voorkomen en in de epidemiologie ontbreekt; een standpunt van het Ministerie VWS over het advies van de werkgroep herziening SOA surveillance wordt in het voorjaar van 2001 verwacht.

3.4 Referenties

- 1 Bergey's manual of systematic bacteriology. Krieg NR, Holt JG, eds. Volume I, 1984; Williams and Wilkins, Baltimore/London. Canale-Parola E. The Spirochetes. p. 38-70.
- 2 Manual of Clinical Microbiology. Fifth edition, 1991. Balows A et al, eds. Am Soc Microbiol, Washington DC. Fitzgerald ThJ. Treponema. p 567-571.
- 3 Noordhoek GT. Syphilis and Yaws. A molecular study to detect and differentiate pathogenic treponemes. Proefschrift RU Utrecht, 1991.
- 4 Noordhoek GT, Hermans PW, Paul AN, Schouls LM, van der Sluis JJ, van Embden JDA. *Treponema pallidum* ssp *pallidum* (Nichols) and *Treponema pallidum* ssp *pertenue* (CDC 2575) differ in at least one nucleotide: comparison of two homologous antigens. Microbial pathogenesis 1989;6:29-42.
- 5 Fohn MJ, Wignall FS, Baker-Zander SA, Lukehart SA. Specificity of antibodies from patients with pinta for antigens of *Treponema pallidum* ssp *pallidum*. J Infect Dis 1988;157:32-37.
- 6 Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. Science 1998;281:375-388.
- 7 Schouls LM. Molecular characterization of *Treponema pallidum* protein antigens and their use in the serodiagnosis of syphilis. Proefschrift RU Utrecht 1991.
- 8 Radolf JD, Norgard MV, Schulz WW. Outer membrane ultrastructure explains the limited antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. Proc Natl Acad Sci 1989;86:2051-2055.
- 9 Baseman JB, Hayes EC. Molecular characterization of receptor binding proteins and immunogens of virulent *Treponema pallidum*. J Exp Med 1980;151:573-586.
- 10 Fitzgerald TJ, Repesh LA. The hyaluronidase associated with *Treponema pallidum* facilitates treponemal dissemination. Infect Immun 1987;55:1023-1028.
- 11 Stamm LV. Biology of *Treponema pallidum*. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:467-72.
- 12 Wolters EC. Treatment of neurosyphilis. Clin Neuropharmacol 1987;10:143-154.
- 13 Schell R, Marker D, eds. Pathogenesis and Immunology of Treponemal Infection. New York: Marcel Dekker;1983.
- 14 Walker EM, Zampighi GA, Blanco DR, Miller JN, Lovett MA. Demonstration of rare protein in the outer membrane of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* by freeze-fracture analysis. J Bacteriol 1989;171:5005-5011.
- 15 Alderete JF, Baseman JB. Surface associated host proteins on virulent *Treponema pallidum*. Infect Immun 1979;26:1048-1056.
- 16 Engelkens HJH, Sluis JJ van der, Stolz E. Syphilis in the AIDS era. Intern J Dermat 1991;30:254-55.
- 17 Centers of Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR-Morb Mortal Wkly Rep 1998;47(RR-1):1-116.
- 18 Verdon MS, Handsfield HH, Johnson RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. Clin Infect Dis 1994;19:486-8.
- 19 Magnusson HJ, Thomas EW, Olansky S, Kaplan BI, de Mello L, Cutler JC. Inoculation syphilis in human volunteers. Medicine (Baltimore) 1956;35:33.
- 20 Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis: effectiveness of gonorrhea treatment. JAMA 1971;218:711-13.
- 21 Harter CA, Benirschke K. Fetal syphilis in the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1976;124:705-11.
- 22 Ingall D, Dobson SRM, Musher D. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Ed. Remington JS, Klein JO. Philadelphia: Saunders 1991.
- 23 Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. Clin Obstet Gynecol 1975;18:183-189.
- 24 Sluis JJ van der, Kate FJ ten, Vuzevski VD, Kothe FC, Aelbers GM, Eijk RV van. Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in donor blood. II. Dose dependence of experimentally determined survival times. Vox Sang 1985;49:390-399.
- 25 Nelson KE, Vlahov D, Cohn S. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug users: association with seropositivity to the human immunodeficiency virus (HIV). J Infect Dis 1991;164:457-63.
- 26 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Inf 1999;75:3-17.
- 27 Sparling PF. Natural history of syphilis. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:467-72.

- 28 Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis. An epidemiological investigation of the natural course of untreated syphilis based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol* 1955;35(suppl 34):1-368.
- 29 Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiological investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 1964;48:613-623.
- 30 Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 1964;114:792-798.
- 31 Hutchinson CM, Hook III EW. Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 1990;74:1389-1416.
- 32 Voorst Vader PC van. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clinics* 1998;16:699-711
- 33 Jackman JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med* 1989;87:425-433.
- 34 Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis Info S21, USPHS, Venereal Disease Division*, 1947.
- 35 Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. *J Pediatrics* 1990;117:843-852.
- 36 Zenker PN, Berman SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:516.
- 37 Mascola L, Pelosi R, Blount JM et al. Congenital syphilis revisited. *Am J Dis Child* 1985;139:575-80.
- 38 Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990;323:1299-302.
- 39 Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing. Consensus Curatief Beleid bij SOA. Verslag van multidisciplinaire CBO-werkgroep, 1992.
- 40 Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, Voorhis WC van, Marra CM, Lukehart SA. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1997;35:1348-1352.
- 41 Risbud A, Chan-Tack K, Gadhari D, Gangakhedkar RR, Shepherd ME, Bollinger R, et al. The etiology of genital ulcerative disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending STD clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999;26:55-61.
- 42 Moskophidis M, Peters S. Comparison of intrathecal synthesis of *Treponema pallidum*-specific IgG antibodies and Polymerase Chain Reaction for the diagnosis of neurosyphilis. *Zbl Bakt* 1996;283:295-305.
- 43 Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1-21.
- 44 Genest DR, Choi-Hong SR, Tate JR et al. Diagnosis of congenital syphilis from placental examination: comparison of histopathology, Steiner stain, and polymerase chain reaction for *Treponema pallidum* DNA. *Human Pathology* 1996;27:366-72.
- 45 Hook III EW, Marra ChM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-69.
- 46 Nandwani R, Evans DTP. Are you sure it's syphilis A review of false-positive serology. *Int J STD AIDS* 1995;6:241-8.
- 47 Hooper NE, Malloy DC, Passen S. Evaluation of a *Treponema pallidum* Enzyme Immuno-assay as a screening test for syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:477-81.
- 48 Zrein M, Maure I, Boursier F, Soufflet L. Recombinant antigen-based enzyme immunoassay for screening of *Treponema pallidum* antibodies in blood bank routine. *J Clin Microbiol* 1995;33:525-27.
- 49 Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1998;36:913-917.
- 50 D'Errico MM, Mariottini M, Di Rosa S et al. Syphilis and blood donors: comparison of two different diagnostic strategies. *Europ J Epidem* 1996;12:77-80.
- 51 Byrne RE, Laska S, Bell M et al. Evaluation of a *Treponema pallidum* western immunoblot assay as a confirmatory test for syphilis. *J Clin Microbiol* 1992;30:115-122.
- 52 IJsselmuiden O. Development and evaluation of modern enzyme immunoassays for comprehensive syphilis serology. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1989.
- 53 Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986;104:368-376.
- 54 Boot JM, Oranje AP, Menke HE, Eijk R van, Stolz E. Congenital syphilis in the Netherlands: diagnosis and clinical features. *Genitourin Med* 1989;65:353-62 .
- 55 Chabra RS, Brion LP, Castro M et al. Comparison of maternal sera, cord blood, and neonatal sera for detecting presumptive congenital syphilis: relationship with maternal treatment. *Pediatrics* 1993;91:88-91.
- 56 Schmitz JL, Gertis KS, Mauney C, Stamm LV, Folds JD. Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1(1):32-7.
- 57 Stoll BJ, Lee FK, Larsen S et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. *J Infect Dis* 1993;167:1093-9.
- 58 Meyer MP, Eddy T, Baughn RE. Analysis of western blotting (immunoblotting) technique in diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* 1994;32:629-33.

- 59 Bromberg K, Rawstron S, Tannis G. Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum*-specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *T. pallidum*. *J Infect Dis* 1993;168:238-42.
- 60 Schmidt BL, Luger A, Duschet P, Seifert W, Gschnait F. Spezifische IgM-teste in der Syphilis-Diagnose. *Hautarzt* 1994;45:685-689.
- 61 Johnson PDR, Graves SR, Stewart L, Warren R, Dwyer B, Lucas CR. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991;5:419-423.
- 62 Anonymous. Syphilis. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen. 2 ed. 1997: 39-53.
- 63 Wolters EC, Hische EAH, Tutuarima JA, Trotsenburg L van, Eijk RVW van, Bos JD, et al. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J Neurol Sci* 1988;88:229-39.
- 64 Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD & AIDS* 2000;11:224-34.
- 65 Fennema J, Wolters EC, Voorst Vader PC van. Syphilis. *SOA Bull* 1999;20 (4):84-7
- 66 Radcliffe K, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, Fitzgerald M, Wilson J. UK national guideline on early & late syphilis. *Sex Transm Infect* 1999;75 (suppl. 1):S29-S37.
- 67 Mashkilleysen AL, Gomberg MA, Mashkilleysen N, Kutin SA. Treatment of syphilis with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1996;7 (Suppl. 1):S13-S15.
- 68 Telzak EE, Zweig Greenberg MS, Harrison J, Stoneburner RL, Schultz S. Syphilis treatment response in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991;5:591-595.
- 69 Zenker PN, Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1989. *Rev Infect Dis* 1990;12 (suppl):S590-S609 .
- 70 Hashisaki P, Wertzberger GG, Conrad GL, Nichols CR. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex Transm Dis* 1983;10:36-8.
- 71 Norgard MV, Miller JN. Plasmid DNA in *Treponema pallidum* (Nichols): potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 1981;213:553-5.
- 72 Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ. Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. *Rev Infect Dis* 1985;7:Suppl 2:S314-S317.
- 73 Stamm LV, Stapleton JT, Bassford PJ. In vitro assay to demonstrate high-level erythromycin resistance of a clinical isolate of *Treponema pallidum*. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 1988;32:164-169.
- 74 LeSaux N, Ronald AR. Role of ceftriaxone in sexually transmitted diseases. *Rev Infect Dis*, 1989;11(suppl 6):s1511-7.
- 75 Nieuwsbrief Infectieziekten, GGD Rotterdam e.o., jaargang 2, nr.8, 1996.
- 76 Bosman A, Zwart O de, Schoots B. Syphilis in Rotterdam. *Infectieziektenbulletin* 1997;8(4):76-8.
- 77 Bosman A, Zwart O de, Schop WA, Schoots B, Meijden WI van der, Chin A, Lien RA Toename van vroege syfilis in een tippelzone in Rotterdam (1995-1997) en profylactische behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(46):2324-8.
- 78 Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(13):602-3.
- 79 Coutinho RA. Ongepubliceerde gegevens, presentatie soa en aids congres 1 december 2000.
- 80 Centraal Bureau voor de Statistiek [Online]. Overledenen per primaire doodsoorzaak. 2000. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>
- 81 Steegmans PHA, Bosman A, Diepeveen A, Meijden WI van der. Toename van syfilis onder patiënten van de SOA-polikliniek van het academisch ziekenhuis Rotterdam in 1996; indicaties voor bronnen? Nationaal congres SOA & AIDS; programma en abstractboek, Veldhoven. 1996:32.
- 82 Cox JM, D'Angelo LJ, Silber TJ. Substance abuse and syphilis in urban adolescents: a new risk factor for an old disease. *J Adolesc Health* 1992;13:483-6.
- 83 Hutchinson CM, Rompalo AM, Reichart CA, Hook EW III. Characteristics of patients with syphilis attending Baltimore STD clinics. Multiple high risk subgroups and interactions with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991;151:511-6.
- 84 Greenberg MS, Singh T, Htoo M, Schultz S. The association between congenital syphilis and cocaine/crack use in New York City: a case-control study. *Am J Public Health* 1991;81:1316-8.
- 85 Webber MP, Lambert G, Bateman DA, Hauser WA. Maternal risk factors for congenital syphilis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993;137:415-22.
- 86 Panchaud C, Singh S, Feivelson D, Darroch JE. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries. *Family Planning Perspectives* 2000;32(1):24-32&45.

- 87 Anonymous. Primary and secondary syphilis. United States, 1997. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(24):493-7.
- 88 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1999. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2000.
- 89 St. Louis ME, Wasserheit JN. Elimination of syphilis in the United States. *Science* 1998;281:353-4.
- 90 Anonymous. Sexually transmitted diseases quarterly report: genital chlamydial infection, ectopic pregnancy, and syphilis in England and Wales. *CDR Weekly* 2000;10(13):116-8.
- 91 Lamagni TL, Hughes G, Rogers PA, Paine T, Catchpole M. New cases seen at genitourinary medicine clinics: England 1998. *CDR Supplement* 1999;9:(suppl. 6).
- 92 Anonymous. Syphilis in Bristol 1997-8: an update. *CDR Weekly* 1998;8(47):1.
- 93 Anonymous. Increased transmission of syphilis in Manchester. *CDR Weekly* 2000;10(10):1.
- 94 Anonymous. Increased transmission of syphilis in men who have sex with men reported from Brighton and Hove. *CDR Weekly* 2000;10:177, 180.
- 95 Folkehelsa. Surveillance of communicable diseases in Norway 1999.
- 96 Anonymous. Ausgewahlte Infektionskrankheiten in Deutschland. Hinweise auf Übersichten in *Epidemiologischen Bulletin* 1998/Jahresstatistik des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 1997. *Epidemiologisches Bulletin* 1998;33:1-4.
- 97 Anonymous. Sexually transmitted diseases quarterly report: syphilis – national and international epidemiology. *CDR-weekly* 1999;9(5):38-9.
- 98 Smittskyddsinstitutet. Jaarrapport van epidemiologen 1998 [Zweeds].
- 99 Bureau of HIV/AIDS and STD and TB Update Series, Laboratory Centre for Disease Control [Online]. Mei 1999. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bah/epi/syph_e.html.
- 100 Rubins A, Rubins S, Jakabson I. Syphilis and gonorrhoea in the Baltic countries. *Sex Transm Inf* 2000;76:214.
- 101 Renton AM, Borisenko KK, Meheus A, Gromyko A. Epidemics of syphilis in the newly independent states of the former Soviet Union. *Sex Transm Inf* 1998;74:165-6.

4. Chlamydia trachomatis

4.1 Het ziektebeeld van chlamydia

R. Verkooyen

Hoewel geslachtsziekten al sinds de oudheid bekend zijn bij de mens, werd de rol van *Chlamydia trachomatis* (CT) hierbij echter pas duidelijk nadat de gonokok kon worden geïdentificeerd en uitgesloten als verwekker van urethritis. In 1907 beschreven en isoleerden Halberstaedter en von Prowazek CT voor het eerst, maar pas in 1957 isoleerden Jones, Collier en Smith CT uit materiaal van een genitale infectie. In 1965 maakte de ontwikkeling van een bruikbare isolatietechniek, namelijk de weefselkweek, het mogelijk om klinisch onderzoek naar CT-infecties te doen. De afgelopen twee decennia groeide het inzicht dat CT in belangrijke mate bijdraagt aan genitale infecties en bijkomende complicaties.

4.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker

De bacterie *Chlamydia trachomatis* (CT) is onder andere de verwekker van seksueel overdraagbare urethritis en cervicitis. *C. trachomatis* is een Gram-negatieve bacterie die zich als een intracellulaire parasiet gedraagt. Buiten het lichaam is de bacterie slechts een aantal uren levensvatbaar, maar kan diepgevroren in het laboratorium langere tijd bewaard blijven. De bacterie is obligaat intracellulair en kan niet op klassieke bacteriologische voedingsbodems gekweekt worden, maar wel op gastheercellen zoals McCoy-, of HeLa of Hep-2 cellen. De buitenmembraan bestaat, van binnen naar buiten, uit een lipiden bilayer als binnen membraan, een tussenlaag bestaande uit het grote cysteinerijke eiwit (60 kDa), dat via het kleine cysteinerijke eiwit (12 kDa) gekoppeld is aan de buiten membraan, bestaande uit een lipiden laag en lipopolysaccharide (LPS), waarin het belangrijkste buiten membraan eiwit (het “major outer membrane protein”; MOMP) in een trimeer structuur verankerd zit als een porine eiwit.¹ Deze membraan componenten zijn van essentieel belang bij de interactie met de gastheer. Het LPS is een belangrijke antigene component en de structuur is geconserveerd binnen het genus *Chlamydia*. Er zijn aanwijzingen dat het LPS de membraan van de gastheercel minder toegankelijk maakt voor een aanval door cytotoxische T cellen. Het MOMP speelt een belangrijke rol in de aanhechting van de bacterie aan de gastheercel. Ook andere membraan componenten, zoals het grote cysteinerijke eiwit, zijn sterk immunogeen. Hieruit blijkt, dat kennis van de *Chlamydia* membraan nodig is voor het onderzoeken van de natuurlijke immuniteit na infecties en van de vaccin geïnduceerde immuniteit.^{2 3} Een ander belangrijk fenomeen is het in vitro vermogen van *Chlamydiae* om een persisterende infectie te bewerkstelligen. Onder invloed van verschillende omstandigheden, zoals verminderde aanvoer van nutrienten of de aanwezigheid van interferon- γ , wordt de normale cyclus van *Chlamydia* halverwege stop gezet. In dit stadium is de *Chlamydia* niet gevoelig voor antibiotica, maar produceert wel antigenen zoals het heat shock eiwit hsp60, die het immuunapparaat kunnen stimuleren, mogelijk leidend tot verergering van de immunopathologische gevolgen. Zodra de oorzaak voor de stop in de cyclus weggenomen wordt, kan de *Chlamydia* weer uitgroeien tot normale vormen. Nader onderzoek moet nog uitwijzen wat de precieze betekenis is voor in vivo (chronische) infecties.^{4 5}

CT kan verder onderverdeeld worden in zg. serotypen met behulp van monoclonale antistoffen die reageren met bepaalde celmembraaneiwitten. De typen D tot en met K zijn seksueel overdraagbaar bij volwassenen en kunnen conjunctivitis veroorzaken bij pasgeborenen. De besmetting kan optreden bij seksueel contact of tijdens de geboorte. Het is nog onduidelijk of tussen deze serotypen verschil in virulentie bestaat en of deze serotypen ook andere ziektebeelden kunnen veroorzaken.^{6 7} Serotypen L1, L2 en L3 zijn eveneens seksueel overdraagbaar maar veroorzaken een ander ziektebeeld, namelijk lymfgranuloma venereum (LGV). Deze ziekte komt voornamelijk in de tropen voor en wordt in Nederland sporadisch als importziekte gezien.

Pathogenese

De bacterie hecht zich aan het cilindrisch epitheel van de cervix en de urethra en invadeert de epitheelcel via fagocytose. CT vermenigvuldigt zich via een uniek cyclisch proces met alternerend een extracellulaire en een intracellulaire levensvorm en gebruikt daarbij de energievoorziening van de gastheer. Vervolgens veranderen de morfologische eigenschappen van de bacterie en komen door lysis extracellulair stabiele bacteriën vrij die weer nieuwe cellen kunnen infecteren.⁸ Doordat de bacterie zich intracellulair schuilhoudt kan deze zich langere tijd handhaven.

De immuunrespons van de gastheer na een eerste infectie met CT is vooralsnog onduidelijk. Wel is bekend dat antistoffen worden geproduceerd tegen een aantal Chlamydia eiwitten en LPS. Deze antigenen kunnen een beschermende respons opwekken, zoals voor een aantal buitenmenbraan antigenen is aangetoond, maar ook de pathologie verergeren, zoals voor het hsp60 is aangetoond.⁹

In de acute respons overheerst de infiltratie van polymorphonucleaire cellen (PMNs). Deze acute respons kan al aanleiding zijn tot het ontstaan van ernstige immunopathologie. Via het Th1 traject, de productie van tumor necrosis factor- α en interferon- γ ontstaat weefselbeschadiging en fibrosis. Herinfecties lijken via een vertraagd type overgevoeligheds reactie de immunopathologie te versterken.²

Een CT-cervicitis gaat bij ongeveer 40% van de infecties gepaard met een endometritis¹⁰ die verder kan opstijgen naar de eileiders. CT kan daar het tuba-epitheel infecteren en beschadigen. Allereerst kan beschadiging van trilhaarcellen tot verstoring van het eiceltransport leiden, met risico op een tubaire zwangerschap of infertiliteit; daarnaast kan er bij meer langdurige infecties een ontstekingsinfiltraat met weefselchade in en rond de tubawand optreden, leidend tot verbindweefseling met mogelijk een tubaafsluiting.¹¹ Het opstijgen van de infectie wordt vergemakkelijkt door de insertie van een spiraaltje en bij de menstruatie, waardoor de barrière van de slijmprop in de cervix tijdelijk ontbreekt. Bij vrouwen die orale anticonceptie gebruiken zouden opstijgende CT-infecties minder vaak voorkomen.¹² Naast CT kunnen ook andere micro-organismen uit de vaginale flora ontstekingen in het kleine bekken van de vrouw veroorzaken, doordat deze in het kielzog van CT mee opstijgen en bijdragen aan de ontsteking.

Immunitet en vaccins

Er zijn aanwijzingen, dat in ieder geval een gedeeltelijke immunitet voor een beperkte periode bestaat. Zowel de humorale als de cellulaire immunitet spelen hierbij een rol. De rol van interferon- γ is in deze interessant. Aan de ene kant is duidelijk, dat interferon- γ een belangrijke rol in de Th1 response en de cellulaire immunitet speelt. Aan de andere kant is interferon- γ in staat een persistente infectie te induceren, die mogelijk tot verergering van de immunopathologie kan leiden. Chlamydia is dus in staat een zogenaamde “non-sterilizing immunity” te induceren, een situatie, waarin Chlamydia ondanks een sterke immuunreactie kan persisteren. Aangezien ziekte bij de mens voornamelijk veroorzaakt wordt door ontstekings- en immunologische reacties, dient een vaccin deze immunopathologie te voorkomen en niet op te wekken. De keuze van het immuniserend antigeen is dus van groot belang.^{13 14} Uit recent onderzoek blijkt, dat voor een goede vaccin werking een Th1

respons en mucosale immuniteit van groot belang zijn. Nog onvoldoende uitgezocht zijn de effecten van hsp60 overgevoeligheid, de duur van de bewerkstelligde immuniteit, de serovar specificiteit, en de rol van de genetische achtergrond van de gastheer. De ontwikkeling van DNA subunit vaccins lijkt een belangrijke stap voorwaarts.¹⁵ Gezien de complexe materie van vaccinontwikkeling zal een vaccin voor humane toepassing niet op korte termijn beschikbaar zijn.

Transmissie

Er zijn twee belangrijke transmissieroutes van CT: via seksueel contact en tijdens de geboorte. De infectie blijft meestal gelokaliseerd tot de initieel geïnfecteerde locaties (tractus genitalis). Opstijgende infecties komen echter regelmatig voor bij vrouwen.

Over de transmissiekans van een CT-infectie gedurende een seksueel contact is (nog) niet veel bekend. Er wordt aangenomen dat CT minder besmettelijk is dan gonorrhoe.^{16 17} Dit wordt voornamelijk gebaseerd op een onderzoek naar de transmissie van *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis* bij bezoekers van een SOA-polikliniek.¹⁷ In dit onderzoek werd de kans op transmissie van CT van vrouw naar man geschat op 25% en van man naar vrouw op 50%. Voor gonorrhoe zijn deze kansen respectievelijk 81% en 80%, hetgeen hoger is dan in het meeste onderzoek naar gonorrhoe werd gevonden (zie paragraaf 2.1.1).

De lengte van de incubatietijd voor een acute urethritis bij mannen of een urethritis/cervicitis bij vrouwen ten gevolge van een CT-infectie varieert tussen 7 en 21 dagen. In veel gevallen is dit echter niet goed vast te stellen, omdat bij een aanzienlijk percentage van de geïnfecteerde personen de infectie zonder symptomen verloopt. Ook de gemiddelde infectieduur is onbekend. Het is onduidelijk of asymptomatisch verlopende infecties even besmettelijk zijn als symptomatische infecties.¹⁸ Geïnfecteerden kunnen langdurig, tot meerdere jaren, drager van CT zijn zonder klachten.^{19 20 21} Rahm²⁰ vond dat na drie maanden bij 17 van de 109 CT-geïnfecteerde vrouwen de CT-kweek weer negatief was geworden. Buhaug²² veronderstelde een negatief exponentiële curve voor het natuurlijk beloop van een CT-infectie en berekende uit de gegevens van Rahm een gemiddelde infectieduur bij vrouwen van 52 weken. Morr  vervolgde 30 CT positieve, asymptomatische vrouwen en 14 positieve, asymptomatische CT mannen gedurende 12 maanden. De CT clearance ratio van onbehandelde, asymptomatische CT infecties was bij vrouwen 44.7% en bij mannen 13,5% per jaar.²¹ Ook Parks observeerde soortgelijke gegevens.²³

Chlamydia en transmissie van HIV

Over de rol van chlamydia bij de seksuele transmissie van HIV-infectie is weinig bekend.²⁴ In twee Afrikaanse studies onder vrouwen met chlamydia werd een verhoogd risico op HIV-infectie gevonden van 3,6²⁵ en 2,7²⁶ na correctie voor seksueel gedrag. Onder vrouwen in Miami werd het risico geschat op 10,7.

4.1.2 Klinische verschijnselen

Infecties zonder complicaties

De incubatietijd bij de vrouw is gemiddeld 10 dagen (7-21 dagen); zowel de cervix als de urethra kunnen geïnfecteerd zijn. In een klein percentage (4-7%) is alleen de urethra positief.^{27 28} Slechts een derde van de vrouwen, waarbij CT uit de cervix is geïsoleerd, heeft klachten die bestaan uit pijn of branderigheid bij het plassen; bij cervicitis een verhoogde afscheiding, tussentijds bloedverlies en contactbloeding.^{16 29 30} Vanwege het overwegend asymptomatische verloop van een CT-infectie moeten geïnfecteerde vrouwen worden opgespoord via partnerwaarschuwing of via actieve opsporing in de

klinische praktijk. De fractie asymptomatische vrouwen zal ongetwijfeld verschillen tussen populaties en op SOA-poliklinieken lager zijn dan bij huisartsen.

Bij mannen varieert de incubatietijd van 7-21 dagen met een gemiddelde van 12 dagen.³¹ CT veroorzaakt bij mannen urethritis en soms proctitis. Bij ongeveer driekwart van de besmette mannen zijn er symptomen van urethritis³²: pijn bij het plassen en soms afscheiding.³¹

Voor zowel mannen als vrouwen geldt dat het niet goed mogelijk is om op grond van alleen het klinische beeld onderscheid te maken tussen gonorrhoe en een CT-infectie.

Gecompliceerde infecties

Inmiddels is duidelijk, dat, wat betreft de complicaties bij vrouwen, “pelvic inflammatory disease” (PID) numeriek verreweg het belangrijkste ziektebeeld van genitale *Chlamydia trachomatis* infecties is. PID is een verzamelnaam voor ontstekingen in het kleine bekken zoals endometritis (ontsteking van de baarmoeder), salpingitis (eileiderontsteking), pelveoperitonitis (ontsteking van de buikholte van het kleine bekken) en een tubo-ovariële abces. PID is de schakel tussen de seksueel overdraagbare infectie en de verstrekkende complicaties op langere termijn. De bekende risicofactoren zijn leeftijd, etnische afkomst en seksueel gedrag (zie ook paragraaf 2.2.3). Een associatie met pilgebruik wordt niet in alle studies gevonden, terwijl een “intra uterine contraceptive device” (IUCD) voornamelijk vlak na het inbrengen een verhoogd risico vormt. De diagnose geschiedt op basis van een combinatie van klinisch beeld, bloedonderzoek, microbiologisch onderzoek, en evt. laparoscopisch onderzoek. Bij de behandeling wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere bacteriële verwekkers een rol spelen en gekozen voor een combinatie therapie.³³

Bij 8-40% van de met CT geïnfecteerde (onbehandelde) vrouwen kunnen opstijgende infecties ontstaan waarbij zich ontstekingen in het kleine bekken kunnen ontwikkelen (zie tabel 4.1). PID kan echter ook worden veroorzaakt door andere bacteriën zoals *Neisseria gonorrhoeae*. Een negatieve cervixkweek sluit aanwezigheid van CT hogerop in de tractus genitalis niet uit.

Tabel 4.1. Complicaties bij genitale CT-infecties bij vrouwen

| complicatie | kans (%) | referentie |
|------------------------------|----------|------------|
| endometritis | 40 | 10 |
| PID bij genitale CT-infectie | 8 – 20 | 34 35 |
| infertiliteit na PID* | 11 – 50 | 34 36 37 |
| EUG na PID | 4 – 5 | 34 37 |
| chronische buikpijn na PID | 15 | 30 37 |

* afhankelijk van aantal episodes

Uit een overzicht van 19 onderzoeken bleek, dat bij 5-51% van de vrouwen met PID CT in de cervix werd gevonden; bij 0-30% werd CT in de tubae gevonden.³⁸ De verschillen in percentages zijn onder meer te verklaren door verschillend gebruik van de definitie 'PID', verschillen tussen de bestudeerde groepen vrouwen en verschillen in microbiologische diagnostiek.

Salpingitis kan tot onvruchtbaarheid leiden: een eerste PID-episode leidt bij 11% tot tubaire infertiliteit. Een tweede episode met PID geeft een kans van 23% op infertiliteit, een derde episode 50%.³⁴ In een later cohort-onderzoek van 2501 vrouwen over een lange vervolgperiode (gemiddeld bijna 8 jaar) vond Weström iets lagere percentages: 8, 19,5 en 40%.³⁶ Klinisch minder ernstig verlopende PID geeft een duidelijk lagere kans op infertiliteit dan ernstig verlopen PID.³⁶ Tevens is er een verhoogd risico op buitenbaarmoederlijke zwangerschap (extra-uteriene graviditeit (EUG)).^{36 38}

PID kan leiden tot chronische pijn in de onderbuik, maar kan ook atypisch (zonder klachten) verlopen. De symptomen van door CT veroorzaakte PID zijn minder ernstig dan die van PID door gonokokken.³⁹ Hierdoor worden vrouwen veel later opgenomen na het begin van hun symptomen dan vrouwen met een

gonorroïsche salpingitis. De kans op infertiliteit na een CT- of een gonorroïsche salpingitis zou ongeveer gelijk zijn (22%) . Er wordt geen verschil gevonden in morfologische en pathologische bevindingen tussen beide groepen.

Bij vrouwen met een tubaire infertiliteit blijkt maar een minderheid (36%) zich een (pijnlijke) PID-periode te herinneren.⁴⁰ Ook een asymptomatische verlopende PID kan dus resulteren in onvruchtbaarheid. Het opsporen en behandelen van dergelijke complicaties wordt sterk bemoeilijkt door het asymptomatische verloop van de infectie.

Een opstijgende infectie met CT kan ook leiden tot perihepatitis (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis), gekenmerkt door acute pijn in de rechterbovenbuik met misselijkheid en braken.^{16 41} Vaak wordt de relatie tussen deze symptomen en een SOA niet gelegd.

Complicaties die bij de man kunnen optreden zijn: epididymitis (bij ca. 4% van de geïnfecteerden)³¹ en verminderde spermakwaliteit.^{42 43} Bij mannen ouder dan 35 jaar zijn vaker ook andere micro-organismen, zoals *Escherichia coli* en streptokokken verantwoordelijk voor epididymitis.⁴⁴ Controversieel is of CT ook verwekker kan zijn van prostatitis. Weidner⁴⁵ isoleerde bij 18,3% van de mannen met klachten van een chronische prostatitis CT in het prostaatexpressaat; bij mannen zonder klachten was de kweek slechts in 7,7% van de gevallen positief. Niet uitgezocht is, of de door CT veroorzaakte verminderde spermakwaliteit direct effect heeft op de mannelijke fertiliteit. Waarschijnlijker is, dat de CT-geïnfecteerde man zijn vrouwelijke partner besmet en hierna door tubaschade bij de vrouw de fertiliteit van het paar afneemt.⁴³

Infecties tijdens zwangerschap

De mogelijke gevolgen van een genitale CT-infectie bij de moeder op de uitkomst van een zwangerschap (o.a. complicaties zoals vroeggeboorte en laag geboortegewicht) zijn in een aantal onderzoeken beschreven; echter, de bevindingen spreken elkaar deels tegen.^{46 47 48 49} Nog onduidelijk is, of een CT-infectie de uitkomst van de zwangerschap rechtstreeks beïnvloedt. Een slechtere zwangerschapsuitkomst bij CT-geïnfecteerde zwangeren kan de resultante zijn van leefstijlfactoren die met een CT-infectie geassocieerd zijn en hoeft niet direct het gevolg te zijn van de CT-infectie.

Transmissie van CT naar de pasgeborene treedt waarschijnlijk op via besmetting in het geboortekanaal. Gemiddeld 20 - 50% van de pasgeborenen van een CT-geïnfecteerde moeder ontwikkelt conjunctivitis; de kans op pneumonie is ongeveer 10 - 20%.^{50 51} Het klinisch beeld van conjunctivitis is niet ernstig en restverschijnselen worden zelden gezien. De pneumonie ontwikkelt zich pas na een aantal weken na de geboorte, waardoor het verband met een CT-infectie bij de moeder vaak niet gelegd wordt. In de westerse landen komen complicaties ten gevolge van een conjunctivitis door CT zelden voor, dit in tegenstelling tot de ontwikkelings landen, waar verticale transmissie zeer frequent voorkomt. Onbehandelde conjunctivitis wat uiteindelijk blindheid tot gevolg heeft komt hier frequent voor.

4.1.3 Diagnostiek van chlamydia

De klinisch beelden van CT-infecties en gonorrhoe zijn niet goed te onderscheiden, terwijl bovendien vaak dubbelinfecties voorkomen.²⁷ De diagnose berust op anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.⁵²

Diverse technieken kunnen gebruikt worden voor de detectie van CT in patiënten materiaal. Belangrijke recente ontwikkelingen zijn de commercieel verkrijgbare DNA/RNA amplificatie-technieken. De beschikbaarheid van deze testen heeft een sterke vooruitgang in de betrouwbaarheid

van CT diagnostiek bewerkstelligd. Wel blijkt dat de kwaliteit van het afname materiaal nog steeds beslissend is voor de uitkomst van laboratorium testen.^{53 54}

Diverse serologische technieken kunnen gebruikt worden om de CT-specifieke immuunrespons aan te tonen. De recente ontwikkeling van ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) technieken die gebruik maken van CT-specifieke synthetische peptides lijken bruikbaar in het kader van epidemiologische vraagstellingen en mogelijk ook bij infertiliteitsproblematiek.

Kweek

De klassieke diagnostische test voor de aanwezigheid van CT in patiëntenmateriaal is de weefselkweek van cervix- of een urethra-uitstrijkje. Omdat CT een obligaat intracellulaire bacterie is, is een levende cel nodig om CT te laten groeien en te kunnen isoleren. De weefselkweek wordt sinds 1965 gebruikt en werd tot voor kort als "gouden standaard" beschouwd.⁵⁵ De sensitiviteit wordt op 40-60% geschat en is afhankelijk van de gekozen gouden standaard, de afgenomen materialen van elke patiënt en het aantal onafhankelijke testen in het onderzoeksprotocol⁵⁶ (zie tabel 4.2). Een belangrijk nadeel van de kweek is dat de kweekmethode niet uniform toegepast wordt: verschillende protocollen worden gebruikt, verschillende reagentia en cellijnen. Vanwege de nadelen van de kweek (bewerkelijke, langdurige methode; transport van onderzoeksmateriaal naar het laboratorium moet snel en bij lage temperatuur plaatsvinden) zijn methoden ontwikkeld waarbij de levensvatbaarheid van de bacterie geen noodzaak meer is.

Op de vraag of er nog plaats is voor isolatie van CT middels kweek kunnen we kort zijn: De amplificatie technieken kunnen slechts een klein deel van het genoom aantonen. Verandert dit deel dan wordt de test fout-negatief. Hiervoor zullen we op onze hoede moeten blijven door in onderzoekssituaties altijd verschillende technieken te gebruiken, bij voorkeur altijd een goed gestandaardiseerde kweek.⁵⁷ Verder is het duidelijk dat voor onderzoek naar gevoeligheidsbepalingen voor antibiotica celkweek voorlopig onmisbaar is.

Directe antigeentesten

De afgelopen jaren zijn de enzyme-immunoassay (EIA^{58 59}), de directe immunofluorescentie (DIF⁶⁰) en hybridisatie technieken^{61 62} beschikbaar gekomen. Deze directe antigeentesten hebben een aantal voordelen (sneller, minder bewerkelijk, goedkoper), maar zijn minder gevoelig dan de kweek. In populaties met een lage CT-prevalentie (<5%) is bovendien de positief-voorspellende waarde erg laag.⁵⁵ ⁶³ De gevoeligheid van de directe antigeen testen is matig (40-55%); de specificiteit is redelijk (ca. 90%), mits uitgevoerd in goede laboratoria.

DNA/RNA-diagnostiek

Na de introductie van commercieel verkrijgbare amplificatietechnieken in de diagnostiek van *Chlamydia trachomatis* infecties in begin jaren 90 werden twee specifieke problemen geconstateerd: de aanwezigheid van PCR remmers in het patiëntenmateriaal wat een zg. inhibitie van de reactie veroorzaakt^{64 65 66} en de kritische afname en voorbereiding van het materiaal.⁵⁴ De tweede generatie testen kunnen de mate van inhibitie in elk individueel patiëntenmateriaal monitoren, wat de betrouwbaarheid verhoogt. Door het gebruik van amplificatietechnieken kunnen niet-invasieve materialen zoals urine gebruikt worden voor de detectie van CT.⁵⁴ Op dit moment zijn commerciële testen verkrijgbaar, die op één van vier verschillende nucleïnezuur amplificatie principes gebaseerd kunnen zijn, namelijk de "polymerase chain reaction" (PCR, zoals de Cobas AmpliCor test van Roche Diagnostic Systems), gebaseerd op de "ligase chain reaction" (LCR, zoals de LCx test van Abbott), de "transcription mediated amplification" (TMA, zoals de AMP-CT test van Gen-Probe en de Vidas-Probe test van Biomerieux), een variant op de "nucleic acid sequence based amplification" (NASBA

van Organon Teknika) en de “strand displacement amplification” (SDA, zoals de BDProbeTec ET test van Beckton Dickinson). Alle hebben gemeen dat een specifiek deel van het genetisch materiaal van *Chlamydia trachomatis* aangetoond wordt na het te vermenigvuldigen. Vooralsnog is de ervaring met de VidasProbe test gering. Daarom wordt een overzicht van de laatste literatuur hieronder beschreven met uitzondering van de VidasProbe CT.

PCR test

Na introductie van de eerste commercieel verkrijgbare test (Amplicor van Roche Molecular Systems) bleek al gauw dat de sensitiviteit van de amplificatie techniek minder was dan verwacht.⁶⁷ Inhibitiefactoren stoorden de reactie zodanig, dat fout-negatieve resultaten geobserveerd werden. De inhibitie bleek target-DNA concentratie afhankelijk; bij lagere DNA concentraties werd vaker inhibitie geconstateerd dan bij hogere concentraties.⁶⁵ Door verandering in de voorbereiding van het materiaal en de testprocedure bleek de tweede generatie Amplicor, de Cobas Amplicor minder gevoelig voor PCR remmers.⁵⁶ Deze wijzigingen, en de ontwikkeling van een inhibitie controle introduceerde een sterke verbetering in de betrouwbaarheid. De sensitiviteit bij gebruik van urines van mannen is erg hoog, 90-95%. Wel valt op te merken dat de sensitiviteit bij gebruik van urines van vrouwen nog steeds niet optimaal is (75-88%). Invasief onderzoek waarbij een cervicaal uitstrijkje afgenomen wordt lijkt nog steeds onontbeerlijk. Mogelijk brengt een vulva- of vaginaal uitstrijkje uitkomst.^{68 69} De voorlopige resultaten uit de literatuur zijn veelbelovend. Verder onderzoek is noodzakelijk om een betrouwbaar beeld hierover te verkrijgen. De specificiteit van de test is hoog; 99-100%.

LCR test

De LCR, geïntroduceerd door Abbott als LCx test is al geruime tijd beschikbaar. Veel onderzoek is gepubliceerd naar de betrouwbaarheid van deze test. Ook hier bleek al gauw dat inhibitie een groot probleem kon zijn.⁶⁴ Dit werd vooral veroorzaakt door minimale verschillen in de voorbereiding van de materialen. Helaas is er tot op heden nog geen inhibitie controle voor de LCx ontwikkelt. Uit veelvuldig onderzoek bij mannen met urethritis was de sensitiviteit 85%-95% bij gebruik van urine als monster. Ook bij deze test bleek de sensitiviteit lager indien gebruik gemaakt werd van urine van vrouwen (70-90%).^{56 69 70} Vooralsnog is ook bij deze test een cervicaal uitstrijkje noodzakelijk om tot een betrouwbare uitslag te komen. De specificiteit van de test is vergelijkbaar met de PCR, nl. 99-100%.

TMA

Uit recent onderzoek bij mannen bleek de sensitiviteit vergelijkbaar met andere amplificatie testen (85%-95%). Bij gebruik van urine van vrouwen werd door Stary een sensitiviteit van 76% gevonden.⁶⁹ Goessens vond soortgelijke resultaten; een sensitiviteit van 77%.⁵⁶ Ook bij deze test is een cervicaal uitstrijkje nog steeds noodzakelijk om betrouwbaar CT te kunnen detecteren. Bij gebruik van cervicale uitstrijkjes werd de hoogst mogelijke sensitiviteit gevonden; 80-95%. De specificiteit is ook bij deze test erg goed; 99% of hoger.

SDA

The Strand Displacement amplification (SDA) is recentelijk geïntroduceerd door Becton Dickinson (BDprobeTec ET). Tot op heden is weinig bekend over de betrouwbaarheid van deze test. Wel kunnen we uit congres proceedings opmaken dat de betrouwbaarheid van deze test vergelijkbaar is met zijn voorgangers.^{71 72} Ook bleek wederom dat de sensitiviteit van de CT amplificatie lager was bij vrouwen, vooral als urine als testmateriaal gebruikt werd.

Vergelijking PCR, LCR, TMA, SDA

Om tot een goed vergelijk te komen is een zorgvuldig gedefinieerde “gold standard” onontbeerlijk. Sinds de introductie van de DNA/RNA testen werden in de literatuur verschillende “gold standards” gedefinieerd: (i) de klassieke “gold standard”, de celkweek met één monster; (ii) “expanded gold standard”, gebaseerd op meerdere onafhankelijke testen uitgevoerd op één of meer soorten monster; en (iii) de “truly infected patient gold standard”, waarbij alle mogelijke moeite gedaan wordt te bepalen of een patiënt geïnfecteerd is of niet, dus: verschillende monsters van dezelfde patiënt en meerdere onafhankelijke testen.⁵⁶ Tabel 4.2 geeft het effect van de gekozen “gold standard” weer op de gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit.

Tabel 4.2. Effect van gekozen “gold standard” op statistische kengetallen van de traditionele niet-amplificatie testen en de nieuwe amplificatie testen.

| “Gold standard” | Niet-amplificatie testen (zoals, kweek, EIA, DFA) | | Amplificatie testen (zoals, PCR en LCR) | |
|--------------------------|--|---------------|--|---------------|
| | Sensitiviteit | Specificiteit | Sensitiviteit | Specificiteit |
| Kweek | 80-100% | 95-100% | 99% | 60-70% |
| “Expanded gold standard” | 60-80% | 95-99% | 90-99% | 96-99% |
| “Truly infected patient” | 40-70% | 95-99% | 75-95% | 99-100% |

Welke test? welk testmateriaal?

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat de sensitiviteit en de specificiteit van DNA/RNA amplificatie testen groter zijn dan die van iedere andere test, zowel van op kweek, als niet op kweek gebaseerde testen. Wel blijkt de sensitiviteit van deze technieken bij gebruik van vrouwelijke urines niet optimaal. Verder blijkt dat de sensitiviteit van de amplificatietechnieken bij patiënten zonder klachten lager is dan bij patiënten met klachten. Ook het moment in de menstruatiecyclus kan van invloed zijn op de betrouwbaarheid van de test. Moller registreerde bij vrouwen net voor de volgende menstruatiecyclus een verminderde sensitiviteit van de TMA, LCR en PCR, wat mogelijk verklaard kan worden door verhoogde excretie van remmende factoren.⁷³

Geen van de gebruikte technieken heeft een sensitiviteit van 100%. Tussen de verschillende testen zijn minimale verschillen geconstateerd. Wel blijken alle testen gevoelig voor minimale verschillen gedurende de DNA/RNA isolatie procedure, wat de betrouwbaarheid van de test sterk beïnvloedt. Een interne inhibitie controle kan hierbij gebruikt worden om lokale problemen te kunnen constateren, zodat de betrouwbaarheid van de test ook gedurende langere tijd gewaarborgd blijft. Hierin blijft de LCx van Abbott in gebreke. Deze test heeft tot op heden geen interne controle. De specificiteit was bij alle testen meer dan 99%. Bij mannen is urine goed bruikbaar als testmateriaal, de sensitiviteit is, afhankelijk van de gekozen test, 90-98%. Bij vrouwen is men vooralsnog aangewezen op het afnemen van een cervicaal monster. Mogelijk is een (zelf afgenomen) vaginaal- of vulva uitstrijkje hier een uitkomst. In de literatuur zijn de eerste resultaten hoopvol; de sensitiviteit lijkt vergelijkbaar met cervix uitstrijkjes (90-95%). Grotere aantallen patiënten zijn noodzakelijk om een betrouwbaar beeld te verkrijgen.

Diagnostiek bij een individuele patiënt versus screening van populaties

In deze twee situaties is er sprake van een verschillend uitgangspunt. De individuele patiënt willen we graag een optimale diagnostiek aanbieden, terwijl de diagnostiek voor een grotere populatie laagdrempelig dient te zijn. De ontwikkelingen met de amplificatie testen hebben dit soort populatie diagnostiek mogelijk gemaakt. Zowel voor vrouwen als voor mannen kan urine als monster gebruikt worden. Echter, de resultaten, zoals hierboven beschreven zijn geen afspiegeling van de praktijk

wanneer dergelijke testen gebruikt zouden worden bij grootschalige screeningsprogramma's. Gedurende de studieperiode zijn de arts, de kliniek en het laboratorium uitvoerig geïnformeerd en op elkaar afgestemd om een optimale situatie voor elke test te creëren. De patiënt wordt persoonlijk en uitvoerig geïnformeerd om een betrouwbaar urinemonster te verkrijgen. Tevens worden de monsters dezelfde dag verwerkt. Bij grootschalige screeningprogramma's zullen de omstandigheden niet altijd optimaal zijn. De patiënt wordt vaak schriftelijk geïnformeerd hoe het urinemonster afgenomen moet worden. Ook de tijd tussen afdaling en verwerking op het laboratorium is bij screening vele malen langer. Niet onbelangrijk is dat binnen een grootschalig screeningsprogramma vooral asymptomatische infecties geregistreerd worden. Helaas blijkt juist bij asymptomatische patiënten de testen minder betrouwbaar. In de meest ideale situatie zal de sensitiviteit bij asymptomatische vrouwen variëren van 75 - 88 %, afhankelijk van de keuze van de test. Bij screening zal de werkelijke sensitiviteit waarschijnlijk \pm 5-10 % lager zijn in verband met factoren zoals hierboven beschreven. Een duidelijk antwoord op de vraag of de resultaten aanvaardbaar zijn om deze technieken te gebruiken bij screening is er niet. Wel is duidelijk dat bij kosten-baten analyses rekening gehouden moet worden met een lagere betrouwbaarheid van deze technieken dan aanvankelijk beschreven. Dit betekent dat \pm 20 - 35 % van de geïnfecteerde vrouwen onopgemerkt blijft bij een actief screeningsbeleid. De omvang van dit probleem kan verminderd worden door zowel mannen als vrouwen te screenen, inclusief een actief contact-opsporingsbeleid. Ook de specificiteit zal bij een grootschalig screeningsprogramma 1-2% lager zijn dan de hierboven berekende specificiteit van 99% of meer. De verwachte prevalentie zal in belangrijke mate bepalen in hoeverre een tweede test noodzakelijk is om de positieve urines te bevestigen. Ondanks deze beperkingen heeft Scholes recentelijk laten zien dat grootschalige CT screeningsprogramma's effectief kunnen zijn om de PID incidentie te reduceren.⁷⁴

Serologie

Het gebruik van onderzoek op antistoffen tegen CT is beperkt door een slechte correlatie tussen de aan- of afwezigheid van antistoffen en de aan- of afwezigheid van een feitelijke CT-infectie.⁷⁵ Bij een gecompliceerde infectie (o.a. salpingitis) is een goede antistof-respons meetbaar. Het aantonen van IgM in serum of een IgG-titerstijging in een gepaard serum kan de diagnose ondersteunen, bijvoorbeeld bij een salpingitis met een negatieve cervixkweek maar ook bij perihepatitis en epididymitis. Serologisch onderzoek is ook bruikbaar bij evaluatie van tubaire infertilititeit en kan aannemelijk maken dat een (onbehandelde) CT-salpingitis hieraan ten grondslag ligt.^{34 76}

Het genus *Chlamydia* kent vier species: *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* en *Chlamydia trachomatis*. Deze vier species hebben een gelijksoortige ontwikkelingscyclus en bouw. Door deze overeenkomsten zijn er ook een groot aantal antigene determinanten gelijk: het LPS is genus specifiek en buitenmembraan eiwitten bevatten genus specifieke epitopen. Infecties met *Chlamydia pneumoniae* komen het meest voor bij de mens. De seroprevalentie is 50% - 70% bij volwassenen, oplopend tot boven de 90% bij ouderen.⁷⁷ Infecties met *Chlamydia pecorum* komen voor zover bekend niet bij de mens voor. *Chlamydia psittaci* kent als zoonose een seroprevalentie lager dan 5% in de algemene bevolking. Antistoffen tegen *Chlamydia trachomatis* komen bij ca. 10% van de volwassen mannen en vrouwen voor.^{78 79} Uit deze inleiding mag geconcludeerd worden dat de keuze van een serologische test en de interpretatie van de uitslagen van groot belang is voor de diagnostische waarde.

Verschillende serologische technieken worden gebruikt om antistoffen tegen *Chlamydia trachomatis* aan te tonen.⁸⁰ Meestal wordt gebruik gemaakt van de immunofluorescentie techniek. De micro-immunofluorescentie test (de MIF) wordt sinds lange tijd als de gouden standaard voor de serologie beschouwd. Oorspronkelijk is deze test ontwikkeld voor serotypering van *Chlamydia trachomatis*

isolaten. Tegenwoordig wordt deze test gebruikt met antigenen van minstens drie *Chlamydia* species voor het bepalen van de species- en serovar-specificiteit van anti-*Chlamydia* antistoffen in serum. Ondanks het feit dat veel laboratoria het gebruik van deze test rapporteren in publicaties is de test zeer moeilijk af te lezen.⁸¹ Helaas voert vrijwel geen enkel laboratorium de door de ontwikkelaars van de test noodzakelijk geachte kwaliteitscontrole uit.⁸¹ Uit sero-epidemiologisch onderzoek blijkt ook vaak dat er in meer of mindere mate kruisreactie tussen *Chlamydia pneumoniae* en *Chlamydia trachomatis* of *Chlamydia psittaci* bestaat.^{82 83 84} Ook rheumafactor kan fout-positieve IgM resultaten opleveren in de MIF, indien niet de juiste procedure gevolgd wordt.^{81 85} Vanwege de afleesproblematiek wordt de indirecte immunofluorescentie test met insluitsels als antigeen door veel laboratoria gebruikt ("whole inclusion fluorescence test", WIF⁸⁶). Deze test is makkelijker af te lezen, maar reageert genus-specifiek, waardoor enige ervaring in de interpretatie van uitslagen vereist is. Enzyme immunoassays die gebruik maken van *Chlamydia trachomatis* antigenen, verkregen middels extractie, kunnen middels modificaties net zo specifiek als de MIF gemaakt worden.^{87 88} Objectiviteit bij aflezen en automatiseerbaarheid zijn hierbij duidelijke voordelen. Nieuwe ontwikkelingen waarbij gebruik gemaakt wordt van synthetische peptides^{78 79} lijken de specificiteit enorm verbeterd te hebben en zijn bruikbaar voor epidemiologische vraagstellingen en, mogelijk bij de differentiaaldiagnose van infertiliteit. Veder onderzoek is noodzakelijk om deze bevindingen te bevestigen.

De statistische kengetallen zijn afhankelijk van het klinisch beeld. Bij een oppervlakkige urethritis of cervicitis geven ze aan dat de diagnostische waarde van serologische testen gering is.⁸⁹ Bij een conjunctivitis bijvoorbeeld komen serologische testen veel beter uit.⁹⁰ Bij chronische conjunctivitis zelfs beter dan detectie van CT.⁹¹

Inmiddels is duidelijk, dat de relatie tussen infertiliteit en *Chlamydia trachomatis* infectie een causale is. De tuba-afwijkingen worden veroorzaakt door een immunopathologische reactie op infecties, herinfecties en persisterende infecties.^{92 93} De immunologische reactie tegen het heat shock eiwit hsp10 en hsp60 lijkt hierin een centrale rol te spelen.^{94 95 96} Deze kennis is echter nog niet toepasbaar gemaakt in diagnostische testen.

Antistof bepalingen blijken heel geschikt voor epidemiologisch onderzoek. Bij jonge vrouwen correleert de antistof titer goed met de bekende risicofactoren voor een *Chlamydia trachomatis* infectie.^{78 79 97 98} Ook retrospectief over een langere periode blijken antistoffen goed gecorreleerd met infectie episoden.⁹⁹ Helaas is het niet zo, dat na een infectie altijd antistoffen gevonden kunnen worden.^{78 79} Een mogelijke verklaring is de oppervlakkige aard van cervicale infecties. Zes jaar na een PID episode kon bij tweederde van de vrouwen een gelijke of zelfs een hogere titer IgG antistoffen worden gevonden.¹⁰⁰ Uit deze gegevens kunnen we concluderen, dat antistoffen langdurig aantoonbaar zijn, zeker als er voordien sprake geweest is van een ascenderende infectie.

4.1.4 Behandeling van chlamydia

De celwand van CT bevat geen peptidoglycaan; behandeling van CT-infecties met penicillines en cefalosporines heeft dan ook geen effect. Wel effectief zijn doxycyclines en tetracyclines: behandeling van een ongecompliceerde CT-infectie met een 7-daagse doxycycline-kuur is afdoende bij meer dan 95% van de geïnfecteerden.¹⁰¹ De laatste jaren is duidelijk geworden, dat een éénmalige dosis azithromycine gelijkwaardig is aan een 7-daagse kuur doxycycline.^{101 102 103} Vanwege onder andere therapietrouw heeft azithromycine nu de voorkeur bij de behandeling van ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* infecties.¹⁰⁴ De uitzonderingen zijn zwangerschap, opstijgende infecties en

overgevoeligheid. Alternatieve middelen zijn: erythromycine (bij zwangerschap) en ofloxacin (bij opstijgende infecties en overgevoeligheid).^{101 105 106}

Partnerwaarschuwing en -behandeling wordt aanbevolen om herinfectie en verdere verspreiding te voorkomen en om (vaak voorkomende) asymptomatische gevallen op te sporen.¹⁰¹ Een controle op de effectiviteit van de therapie wordt niet noodzakelijk geacht.^{107 108} Recent is laboratorium-resistentie tegen doxycycline¹⁰⁹ aangetoond. Somani observeerde voor het eerst multi-drug resistentie van CT en correleerde dit met het falen van de therapie.¹¹⁰ Bij een dubbelinfectie met gonorrhoe wordt aanbevolen om de CT-infectie met azithromycine en de gonorrhoe met een enkele dosis ceftriaxon te behandelen.

De therapie van neonatale conjunctivitis of pneumonie bestaat uit een orale erythromycine-kuur¹⁰¹ Erythromycine is ook bruikbaar bij een CT-infectie in de zwangerschap.¹⁰¹

Therapie bij PID is gericht op een breed spectrum van verwekkers; aanbevolen wordt een combinatie van doxycycline, metronidazol en ceftriaxon¹⁰¹, direct toe te dienen na het stellen van de klinische diagnose nadat materiaal voor microbiologische diagnostiek is afgenomen.

Goede reviews met betrekking tot de voor de volksgezondheid belangrijke ontwikkelingen op het gebied van genitale *Chlamydia trachomatis* infecties zijn beschikbaar voor diagnostiek⁸⁰, pathogenese¹¹¹, immunologie⁹⁵, antigenen¹¹², vaccinontwikkeling¹³, PID.¹¹³

4.2 Het voorkomen van chlamydia in Nederland

J. Rijlaarsdam, R.J. Beuker

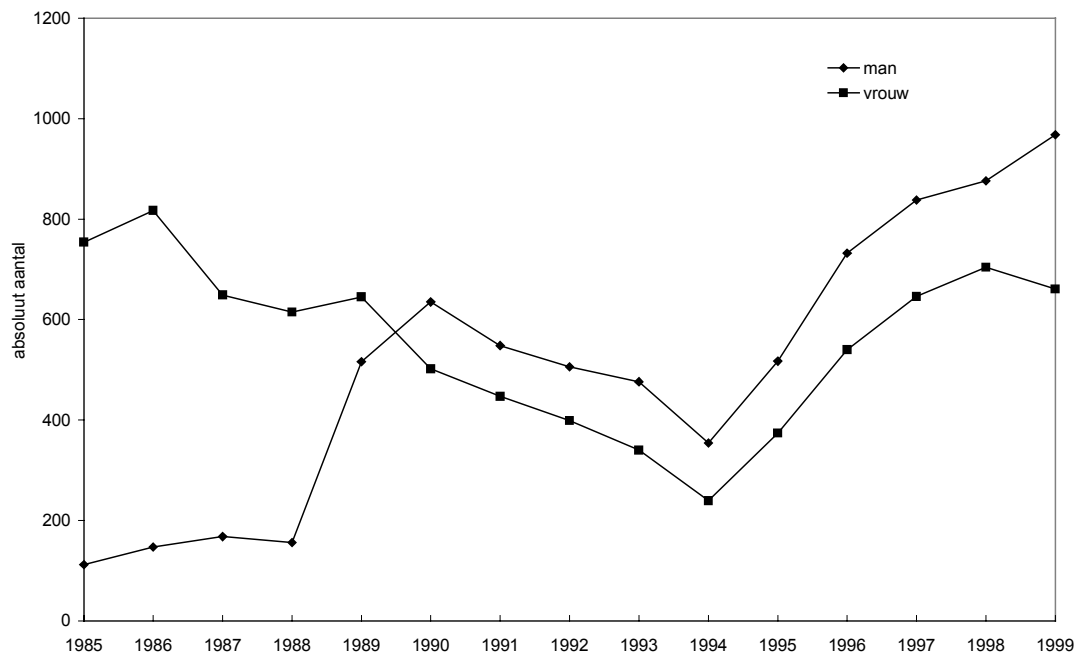
4.2.1 Incidentie en prevalentie

Chlamydia trachomatis is in Nederland zeer waarschijnlijk de meest voorkomende bacteriële SOA terwijl er nauwelijks gegevens over het voorkomen beschikbaar zijn. Chlamydia-infectie is geen aangifteplichtige SOA. Uit vergelijkende prevalentiestudies in diverse populaties wordt geconcludeerd dat chlamydia op zijn minst twee keer zo veel voorkomt als gonorrhoe (*tabel 4.3*).

Tabel 4.3. Voorkomen van C. trachomatis en gonorrhoe in diverse Nederlandse onderzoeks-populaties

| Populatie | n | jaar | Chlamydia-infecties(%) | Gonokken-infecties(%) | referentie |
|------------------------------|-------|---------|------------------------|-----------------------|------------|
| <i>vrouwen</i> | | | | | |
| SOA-polikliniek AZ Groningen | 338 | 1998 | 16,0 | 2,4 | 114 |
| SOA-polikliniek Rotterdam | 1768 | 1998 | 7,2 | 1,4 | 115 |
| SOA-polikliniek A'dam | 7.794 | 1999 | 8,5 | 1,3 | 116 |
| SOA-polikliniek AZ Utrecht | 705 | 1998 | 6,5 | 0,4 | 114 |
| Huisartsenpraktijken A'dam | 2403 | 1996-97 | 4,9 | . | 117 |
| Huisartspraktijk A'dam Noord | 2751 | 1996-97 | 2,9 | . | 118 |
| <i>mannen</i> | | | | | |
| SOA-polikliniek AZ Groningen | 310 | 1998 | 11,9 | 4,5 | 114 |
| SOA-polikliniek Rotterdam | 1810 | 1998 | 8,2 | 4,5 | 115 |
| SOA-polikliniek A'dam | 9.592 | 1999 | 10,1 | 6,3 | 116 |
| SOA-polikliniek AZ Utrecht | 866 | 1998 | 5,5 | 1,3 | 114 |
| Huisartsenpraktijken A'dam | 1067 | 1996-97 | 4,7 | . | 117 |
| Huisartspraktijk A'dam Noord | 1809 | 1996-97 | 2,3 | . | 118 |

Figuur 4.1 toont de trend in het absoluut aantal gediagnosticeerde CT-infecties op de SOA-polikliniek van de GG&GD Amsterdam. Vanaf 1990 daalt het voorkomen van chlamydia-infecties; vanaf 1994 tot 1999 stijgt het aantal gevallen van chlamydia. Het percentage chlamydia-infecties ten opzichte van het totaal aantal consulten daalt van 8,3% in 1990 tot 5,3% in 1994 waarna het percentage weer stijgt tot bijna 10% in 1999. Bij de interpretatie van dergelijke trends moet echter rekening worden gehouden met veranderingen in diagnostiek (kweek, ELISA, LCR), het screeningsbeleid (universeel versus selectief) en bekendheid met chlamydia in de loop van de jaren. Vanaf 1989 worden vrouwelijke bezoekers van de SOA-polikliniek routinematig onderzocht (m.b.v. kweek) op aanwezigheid van *Chlamydia trachomatis*. Bij mannen vond een kweek alleen in geval van klachten plaats. Vanaf 1991 werd een ELISA- test gebruikt voor het aantonen van een Chlamydia-infectie en sindsdien worden ook alle mannen routinematig onderzocht op chlamydia-infectie. Vanaf juli 1995 wordt een zeer gevoelige DNA amplificatiemethode gebruikt, de "ligase chain reaction" (LCR), hetgeen een gedeelte van de stijging van het aantal infecties vanaf 1995 verklaart. De interpretatie van deze trends wordt verder bemoeilijkt doordat het onduidelijk is of het incidente of prevalentie (asymptomatische) gevallen van chlamydia- infectie betreft. De man:vrouw-ratio van chlamydia-patiënten op de SOA-polikliniek is vanaf 1990 ongeveer 1,25.



Figuur 4.1. Absolute aantallen van *Chlamydia trachomatis* bij bezoekers van de SOA-polikliniek Amsterdam, 1985-1999. (Bron: jaarverslagen GG&GD Amsterdam)

Binnen de SOA-registratie worden vanaf 1986 jaarlijks tussen de 600 en 800 gevallen van chlamydia-infectie gemeld, de GG&GD Amsterdam buiten beschouwing gelaten. Het aantal mannen en vrouwen is hierbij steeds ongeveer gelijk. In een onderzoek in Limburg werd voor chlamydia op basis van laboratorium gegevens een incidentie van 3,2 per 100.000 inwoners gevonden.¹¹⁹

In het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) zijn in 1999 door 8 laboratoria 218 positieve testen geregistreerd. Van het totaal aantal aangevraagde testen in deze laboratoria was 31% afkomstig van ziekenhuizen en 64% van huisartsen.

Screening

In 1996-1997 zijn twee haalbaarheidsstudies uitgevoerd naar het voorkomen van chlamydia onder de algemene bevolking in Amsterdam met behulp van LCR in urine-monsters. In een opportunistische screening onder bezoekers van 22 huisartspraktijken en gezondheidscentra in Amsterdam werd bij de huisarts een urinemonster verzameld bij mannen en vrouwen tussen 15 en 40 jaar die een arts consulteerden en geen klachten hadden die konden wijzen op een SOA. Hierbij werd een prevalentie van *Chlamydia* gevonden van 4,7% bij mannen en 4,9% bij vrouwen.¹¹⁷

In de systematische screening werden personen die tussen de 15 en 40 jaar oud waren via een aselechte steekproef uit de adressenbestanden van zes gezondheidscentra en 16 huisartspraktijken opgespoord.¹¹⁸ Aan deze personen werd gevraagd een urinemonster op te sturen. Van de mannen en vrouwen die gehoor gaven aan de oproep voor screening was respectievelijk 2,3% en 2,9% geïnfecteerd met *Chlamydia trachomatis*. De prevalentie was het hoogst in de leeftijdsgroep 21-25 jaar. Bij beide screeningsmethoden is de mogelijkheid van een bias in de populatie aanwezig. Het opportunistische screeningsonderzoek had een hoge respons (94%), maar vormt voor de huisarts een grotere belasting. Voordeel van deze methode is echter dat de huisarts met de patiënten een gesprek over partnerwaarschuwing kon voeren (dit gebeurde bij 83% van de patiënten, waarna het merendeel van de partners epidemiologisch werd meebehandeld). Bij de systematische screening

was de respons lager (50% bij vrouwen en 33% bij mannen). Voordeel van deze methode is echter dat in korte tijd een groot aantal patiënten kan worden gescreend, terwijl de belasting van de huisarts relatief laag is. Valkengoed et al. geven echter wel aan dat een positieve testuitslag bevestigd zou moeten worden met een andere gevoelige DNA-detectiemethode. De auteurs van beide studies concluderen dat indien een kosten-effectiviteitsanalyse gunstig uitvalt, het zinvol is om het onderzochte screeningsprogramma te implementeren in huisartspraktijken in Amsterdam. Een recente kosteneffectiviteitsanalyse wees uit dat de invoering van screening voor vrouwen in de leeftijd 15-24 jaar in Amsterdam in combinatie met behandeling kostenbesparend zal zijn.¹²⁰ Bij uitbreiding van deze groep tot 29 en 34 jaar is screening minder kosteneffectief, afhankelijk van de gehanteerde testprijs. Screening op asymptomatische chlamydia in de zwangerschap zou kosteneffectief zijn bij een prevalentie van tenminste 3%.¹²¹ De Gezondheidsraad is gevraagd een advies uit te brengen over de screening op chlamydia-infectie in Nederland.¹²²

4.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

Bij 70-90% van de vrouwen met een CT-infectie verloopt de infectie asymptomatisch.¹²³ Het overgrote deel van de morbiditeit ten gevolge van een CT-infectie kan worden toegeschreven aan opstijgende infecties bij vrouwen, leidend tot PID. Vanwege het geringe klachtenpatroon worden veel PID-gevallen niet of pas na de acute fase gevonden, bijvoorbeeld pas bij diagnostiek vanwege infertiliteit. PID komt met name voor in de leeftijdsgroep 20-50 jaar.¹²⁴ Bij hogere leeftijdscategorieën daalt de incidentie van PID^{117 118 125 126} en tevens het percentage CT dat bij PID wordt gevonden.¹²⁵ Gevolgen van PID kunnen zijn: continue onderbuikklachten, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en onvruchtbaarheid. De indruk bestaat dat asymptomatische PID minstens even vaak voorkomt als symptomatische PID.¹²⁷

In de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) van het NIVEL werd in de periode 1993-1998 een constante landelijke incidentie van PID gevonden tussen 60 en 90 per 100.000 vrouwen per jaar.¹²⁴ De casus-definitie die hierbij gehanteerd werd is: duidelijke zieke patiënte met acute pijn onder in de buik, slingerpijn, pijnlijke adnexeën, koorts, leucocytose, verhoogde bezinking en antibioticumgebruik. Stille PID's, die zonder symptomen kunnen verlopen en mogelijk tot onvruchtbaarheid kunnen leiden, zijn in deze cijfers niet meegenomen, zodat het werkelijk aantal hoger ligt.

In *tabel 4.4* wordt de trend getoond in de aantallen ziekenhuisontslagdiagnosen 'PID' (ICD-9 code 614) zoals door de Landelijke Medische Registratie van Prisma geregistreerd is. Het aantal hoofd- en nevendagnosen PID neemt af tot rond 3200 in 1998. Dit aantal is een onderschatting, omdat een onbekend deel van de PID's poliklinisch behandeld wordt. Verder is onbekend hoeveel van de geregistreerde gevallen door chlamydia, gonorrhoe en eventueel andere micro-organismen veroorzaakt wordt.

Tabel 4.4. Trends in aantal ziekenhuisontslagdiagnosen Pelvic Inflammatory Disease (PID, ICD-9 code 614) bij vrouwen. Bron: LMR.

| jaar | hoofddiagnose | nevendiagnose |
|------|---------------|---------------|
| 1990 | 2357 | 2020 |
| 1991 | 2322 | 2151 |
| 1992 | 2255 | 2038 |
| 1993 | 2156 | 1901 |
| 1994 | 2138 | 2012 |
| 1995 | 2047 | 1942 |
| 1996 | 2045 | 1730 |
| 1997 | 1963 | 1657 |
| 1998 | 1786 | 1380 |

Gonorroïsche salpingitis is een aparte diagnose in de ICD-9. Over het aantal PID dat wordt behandeld op de (gynaecologische) poliklinieken zijn geen gegevens beschikbaar. De daling in het aantal ziekenhuisopnamen kan het gevolg zijn van verschuiving van intramurale naar poliklinische zorg met betrekking tot PID. De dalende incidentie van gonorroe en een daardoor afnemende trend van gonokokken-salpingitis heeft mogelijk ook bijgedragen aan deze daling. In 1998 was het gemiddeld aantal verpleegdagen per patiënt met de hoofddiagnose PID 8,3.

Van de vrouwen met een PID die veroorzaakt wordt door CT, wordt circa 20% onvruchtbaar en ontwikkelt 43% een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.^{128 129} Het aantal ziekenhuisopnamen wegens infertiliteit (ICD-9 code 628) is sinds 1984 sterk afgenomen van 5766 tot 676 in 1998. Dit is waarschijnlijk het gevolg van verschuiving van diagnostiek en therapie naar de polikliniek en niet van een afname van de prevalentie van infertiliteit. Het is onbekend hoeveel opnames in verband met infertiliteit toe te schrijven zijn aan complicaties van CT-infecties, gonorroe of andere micro-organismen.

Van de buitenbaarmoederlijke zwangerschappen is 40% veroorzaakt door een CT-infectie.¹²⁸ Schade aan de tubae, leidend tot sub- of -infertiliteit kan aanleiding geven tot een in vitro fertilisatie (IVF)-behandeling. Niet bekend is, welk deel van de IVF-behandelingen toe te schrijven is aan infertiliteit op basis van een doorgemaakte CT-infectie, gonorroe of andere micro-organismen.

Sterfte aan ongecompliceerde CT-infecties is niet beschreven. Per jaar overlijden enkele vrouwen in Nederland aan PID (6 vrouwen in 1997).¹³⁰ Gezien hun leeftijd is een SOA-complicatie niet erg waarschijnlijk. Sterfte aan CT-PID is onwaarschijnlijk omdat deze ziekte beduidend minder ernstig verloopt dan een gonorroïsche salpingitis. Sterfte aan een buitenbaarmoederlijke zwangerschap is zeldzaam (één vrouw in de periode 1996-1997).

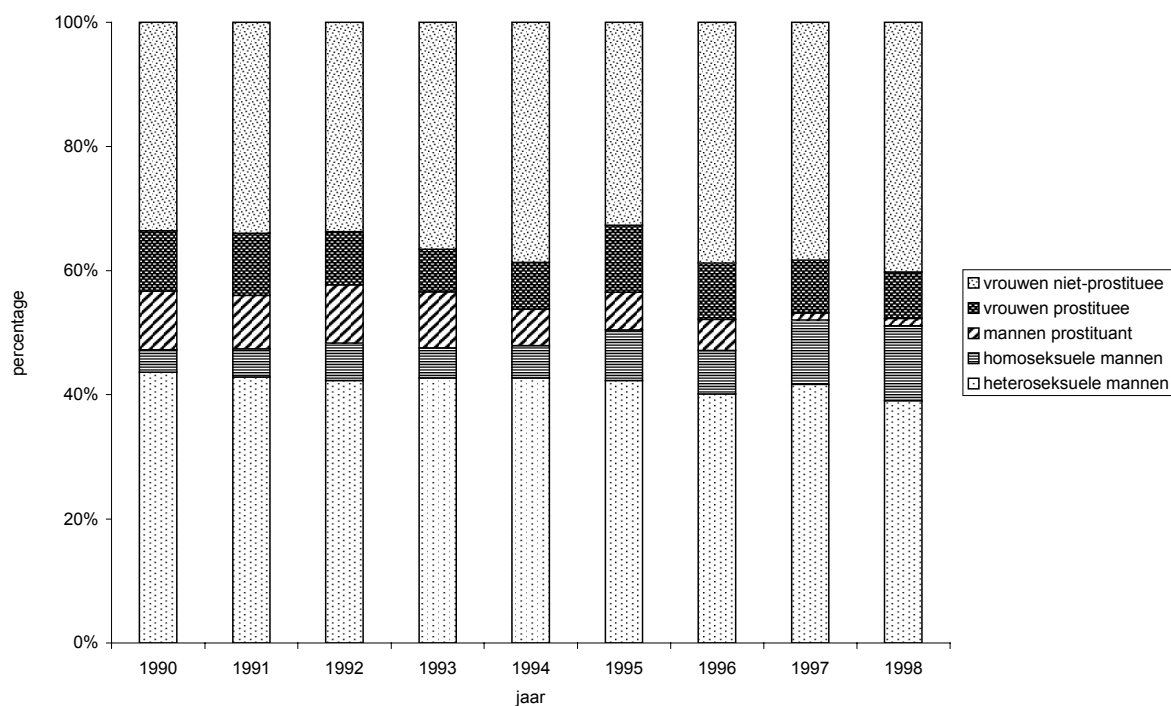
4.2.3 Risicofactoren voor chlamydia

Uit de gegevens van de SOA-polikliniek Amsterdam blijkt dat in 1999 chlamydia ongeveer even vaak werd gezien bij mannen als vrouwen (8,5% vrouwen, 10% mannen).¹³¹

Van de mannen met chlamydia in Amsterdam was in 1999 30% homo- of biseksueel en had 7% ooit een prostituee bezocht; net als bij gonorroe is het aandeel van homo- en biseksuelen met chlamydia in

de laatste jaren gestegen (was in 1993 12%), terwijl het aandeel van de prostituanten is gedaald (was in 1993 28%). In 1996 daalde voor het eerst sinds begin jaren 90 het aantal vrouwen met chlamydia werkzaam in de prostitutie van ongeveer een kwart naar 17%, daarna is dit percentage in 1999 nog verder gedaald naar 10%. Bij de chlamydia patiënten is, evenals bij gonorrhoe, het aandeel van patiënten met buitenlandse nationaliteit gedaald van 38% in 1993 naar 19% in 1999.¹³¹

Het aantal gevallen van chlamydia in de SOA-registratie is sinds 1986 min of meer stabiel gebleven voor de prostituanten en de prostituerende en niet-prostituerende vrouwen, met enkel een lichte daling onder de prostituanten en een lichte stijging voor de andere groepen in 1994-1996. Mogelijk is een vrijwel gelijkblijvend aantal chlamydia patiënten ondanks de toegenomen screeningsactiviteit en verbeterde sensitiviteit van diagnostiek het resultaat van een verhoogde opsporing bij een door preventieprogramma's afnemende incidentie. *Figuur 4.2* toont het percentage van de verschillende risicogroepen bij de bezoekers met aangetoonde chlamydia. Vanaf 1990 is de verdeling over de bekende risicogroepen ongeveer hetzelfde gebleven. In 1998 werden 2263 bezoekers met syfilis gezien, waarvan 7% prostituees en 40% niet-prostituees, 1% prostituanten, 12% homoseksuele mannen en 39% heteroseksuele mannen. In de SOA-registratie was in 1998 71% van de bezoekers met chlamydia afkomstig uit Nederland, 4% uit Turkije, 3% uit Marokko en 12% uit Suriname/Antillen. Het aandeel Surinamers/Antillianen is gestegen ten opzichte van 1996 en 1997 (1996: 6% en 1997: 7%).



Figuur 4.2. Chlamydia trachomatis naar risicogroep, SOA-registratie 1990-1998. (Bron:RIVM)

Epidemiologisch onderzoek naar de risicogroepen voor genitale chlamydia-infecties kwam later op gang dan voor gonorrhoe. Met name Amerikaans onderzoek, maar ook Canadees en Australisch onderzoek, gaf aanwijzingen dat de epidemiologie van chlamydia anders was dan die van gonorrhoe; chlamydia patiënten waren jonger, vaker blank, minder vaak gerelateerd aan een losse of nieuwe partner en geografisch meer diffuus verspreid dan de gonorrhoe patiënten.^{132 133 134 135} Een recent

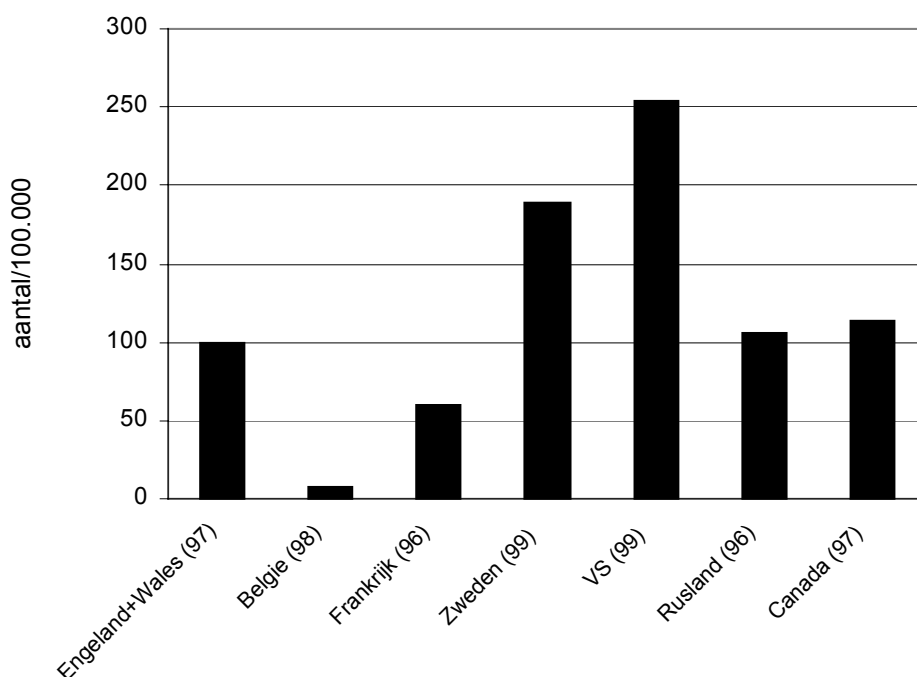
onderzoek op de SOA-polikliniek van het Dijkzigtziekenhuis in Rotterdam bevestigt dat er ook in Nederland verschillen bestaan in risicofactoren voor chlamydia en gonorrhoe.¹³⁶ Terwijl gonorrhoe duidelijk vaker voorkwam in de klassieke groepen van personen met meerdere seksuele partners, homoseksuele mannen, verslaafde prostituees en prostituanten, bleek chlamydia sterk samen te hangen met een jonge leeftijd (hoogste risico voor adolescenten), minder sterk met het aantal partners en kwam chlamydia duidelijk minder vaak voor bij prostituees en homoseksuele of druggebruikende mannen. Naast deze verschillen werd echter voor beide SOA een hogere prevalentie gevonden bij Surinaamse of Antilliaanse bezoekers en voor gonorrhoe ook bij Marokkaanse mannen. In een onderzoek naar trends in gonorrhoe in 9 West-Europese landen bleek 25-60% van de gonorrhoe patiënten afkomstig te zijn uit het buitenland.¹³⁷ Dit verhoogde risico onder allochtonen (mn. Surinamers en Antillianen) werd in de laatste jaren ook gezien in de algemene bevolking van Utrecht, op de SOA-polikliniek in Amsterdam en in een opportunistisch screeningsprogramma op chlamydia bij Amsterdamse huisartspraktijken.^{138 139 140} Ondanks de eerdergenoemde daling van allochtonen met gonorrhoe en chlamydia in Amsterdam, blijft deze groep dus oververtegenwoordigd onder de SOA-patiënten.

Op basis van de risicofactoren voor chlamydia zijn in de laatste jaren in veel landen screeningscriteria bestudeerd voor de diverse klinische settings zoals huisartspraktijken¹⁴¹, SOA-klinieken^{100 134 142}, ‘family planning’ klinieken in de VS^{74 143 144}, abortusklinieken en bij zwangere vrouwen.^{145 146 147 148} In Nederland bleek uit een onderzoek op de SOA-polikliniek in Amsterdam dat voor vrouwen universele screening de enige acceptabele strategie was, terwijl voor mannen een selectieve screening mogelijk zou zijn waarbij 93% van de positieven opgespoord kon worden door het testen van slechts 59% van de mannelijke bezoekers.¹⁴² In de meeste Nederlandse SOA-klinieken worden tegenwoordig alle bezoekers (ook de mannen) routinematig op chlamydia onderzocht. Naast risicofactoren voor het oplopen van een infectie zijn er factoren van belang voor de progressie van beide SOA zoals het ontstaan van PID als gevolg van het opstijgen van de infectie. Onderzoek verricht in de laatste jaren wijst op een immuun-gemedieerde pathogenese van door chlamydia veroorzaakte PID¹¹²: zo wordt een relatief sterk verband gevonden tussen PID en het aantoonbaar zijn van antistoffen tegen het *C. trachomatis* heat shock protein 60 (OR=3.9).¹⁴⁹ Al eerder gevonden risicofactoren voor PID zijn het plaatsen van een spiraaltje, abortus, ongehuwde burgerlijke staat, meerdere seksuele partners, veelvuldige seksuele contacten per partner en een jonge leeftijd.^{150 151 152}

4.2.4 Vergelijking met het buitenland

In de westerse wereld is chlamydia waarschijnlijk de meest voorkomende bacteriële SOA. Door het veelal subklinisch verloop van de infectie zijn verschillen in incidentiecijfers mogelijk door verschillen in de beschikbaarheid van diagnostische faciliteiten, het screeningsbeleid, het gebruik van verschillende diagnostische technieken en door verschillende maatregelen die genomen zijn ter bestrijding van chlamydia (*figuur 4.3*). De hoge incidentie in Zweden ten opzichte van andere landen wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat Zweden het enige land binnen Europa is met een nationale aangifteplicht voor chlamydia; de bestrijding is wettelijk geregeld en omhelst intensieve screening en partnerwaarschuwing.¹⁵³ In Zweden werd derhalve sinds 1988 een dalende trend in het voorkomen van chlamydia en chlamydia-geassocieerde PID gezien.^{154 155} Echter, vanaf 1995 is de incidentie van chlamydia in Zweden weer gestegen tot 189 per 100.000 inwoners in 1999.^{156 157} In de Verenigde Staten is sinds 1987 een toename te zien van het aantal gerapporteerde infecties. Deze trend wordt

deels veroorzaakt door een geïntensiveerde screening, toegenomen diagnostiek bij asymptomatische vrouwen en een verbeterde rapportage.¹⁵⁸ De vrouw:man-verhouding steeg van 3,3 in 1987 tot 5,9 in 1991 en daalde weer tot 4,3 in 1999.¹⁵⁹ Deze trend weerspiegelt een verhoogde case-finding van asymptomatische vrouwen door actieve screening. Het lagere voorkomen bij mannen wijst erop dat de seksuele partners van geïnfecteerde vrouwen minder vaak worden gediagnosticeerd of gerapporteerd. Bovendien worden mannen met niet-specifieke urethritis vaak behandeld zonder te testen op chlamydia.



Figuur 4.3. Vergelijkende incidentie van chlamydia trachomatis (betreffende jaartal tussen haakjes)

Ook in Engeland en Wales, waar gevallen van chlamydia gerapporteerd worden vanuit de SOA-poliklinieken en laboratoria, wordt een stijgende incidentie gezien. In de periode 1994-1998 nam het aantal laboratorium-diagnoses toe met 53% bij mannen en 74% bij vrouwen, in alle leeftijdsgroepen, maar met name in de groep 16-19-jarigen.^{160 161} Deze stijging is waarschijnlijk grotendeels toe te schrijven aan veranderend diagnostiek- en screeningsbeleid. Tussen 1997 en 1998 nam het aantal behandelingen van partners van mensen met een chlamydia-infectie toe met 13% bij mannelijke partners en 11% bij vrouwelijke partners. In Canada¹⁶² en Rusland¹⁶³ is de incidentie van chlamydia ongeveer hetzelfde als in Engeland en Wales.

4.3 Samenvatting en conclusies

Het voorkomen van *Chlamydia trachomatis* in Nederland is moeilijk te bepalen. Uit onderzoek in diverse populaties blijkt echter dat, zeker door gebruik van zeer gevoelige amplificatietechnieken, de incidentie hoger is dan tot nu toe werd aangenomen en afhankelijk van de populatie 2 tot 6 keer zo vaak voorkomt dan gonorrhoe. Waarschijnlijk is chlamydia de meest voorkomende bacteriële SOA in ons land en toch bestaat er weinig inzicht in het voorkomen en de determinanten. Het gebruik van non-invasieve technieken zoals diagnostiek in urine vergemakkelijkt eventuele screening op chlamydia.

Screening binnen de SOA-poliklinieken laten een gestage stijging zien van het aantal gevallen van chlamydia. Prevalenties tussen de 8 en 16% worden gevonden. Haalbaarheidsonderzoek in huisartsenpraktijken in Amsterdam naar de prevalentie van chlamydia in de algemene bevolking levert prevalenties van 2,5-5,0% op. Recent onderzoek heeft aangetoond dat screening van chlamydia in de huisartsenpraktijken in Amsterdam een gunstige kosteneffectiviteit heeft indien de doelgroep beperkt wordt tot vrouwen jonger dan 30 jaar.

Chlamydia lijkt duidelijk minder geassocieerd te zijn met specifieke risicogroepen dan andere SOA, zoals gonorrhoe en syfilis, en lijkt veel diffuser verspreid in de algemene bevolking voor te komen met een relatief hoge vertegenwoordiging van de Surinaamse en Antilliaanse bevolkingsgroepen; selectiecriteria voor screening zijn dan ook moeilijk te specificeren aan de hand van seksueel gedrag. In 2001 zal de Gezondheidsraad een uitspraak doen over de wenselijkheid van chlamydia-screening.

4.4 Referenties

- 1 Hatch T. Developmental biology. In: Stephens RS, ed. Chlamydia: Intracellular biology, pathogenesis and immunity. Washington, D.C.: ASM Press 1999:29-67.
- 2 Bavoil PM, Hsia RC. Prospects for a vaccine against Chlamydia genital disease. Bull Inst Pasteur 1996;94:5-54.
- 3 Raulston JE. Chlamydial envelope components and pathogen-host cell interactions. Mol Microbiol 1995;15:607-16
- 4 Beatty WL, Byrne GI, Morrison RP. Repeated and persistent infection with Chlamydia and the development of chronic inflammation and disease. Trends Microbiol 1994;2:94-8
- 5 Morrison RP. Persistent Chlamydia trachomatis infection: in vitro phenomenon or in vivo trigger of reactive arthritis? [editorial; comment]. J Rheumatol 1998;25:610-2
- 6 Naher H, Petzoldt D. Serotyping of Chlamydia trachomatis isolates. Hautarzt 1991;42:613-6
- 7 Askienazy-Elbhar M, Suchet JH. Persistent "silent" Chlamydia trachomatis female genital tract infections. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:31-4
- 8 Hackstadt T. Cell biology. In: Stephens RS, ed. Chlamydia: Intracellular biology, pathogenesis and immunity. Washington D.C.: ASM Press 1999:101-138
- 9 Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol Rev 1994;58:686-99
- 10 Mardh PA. Natural history of genital and allied chlamydial infections. Curr Opin Infect Dis 1992;5:12-17
- 11 Cumming DC, Honore LH, Scott JZ, Williams KE. Microscopic evidence of silent inflammation in grossly normal fallopian tubes with ectopic pregnancy. Int J Fertil 1988;33:324-328
- 12 Voorst Vader PC van, Lier JG, Posma AL, Schroder FP, Schirm J, Kauer FM. Chlamydia trachomatis infection in women and the use of oral contraceptives. Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:323-7
- 13 Stagg AJ. Vaccines against Chlamydia: approaches and progress. Mol Med Today 1998;4:166-73
- 14 Rank RG, Bavoil PM. Prospects for a vaccine against Chlamydia genital disease. II. - Immunity and vaccine development. Bull Inst Pasteur 1996;94:55-82
- 15 Brunham RC, Zhang DJ, Yang X, McClarty GM. The potential for vaccine development against chlamydial infection and disease. J Infect Dis 2000;181 Suppl 3:S538-43
- 16 Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:407-22.
- 17 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
- 18 Ramstedt K, Forssman L, Giesecke J, Johannisson G. Epidemiologic characteristics of two different populations of women with Chlamydia trachomatis infection and their male partners. Sex Transm Dis 1991;18:205-10
- 19 McCormack WM, Alpert S, McComb DE, Nichols RL, Semine DZ, Zinner SH. Fifteen-month follow-up study of women infected with Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 1979;300:123-5
- 20 Rahm VA, Belsheim J, Gleeup A, Gnarpe H, Rosen G. Asymptomatic carriage of Chlamydia trachomatis - a study of 109 teenage girls. Eur J Sex Transm Dis 1986;3:91-94
- 21 Morre SA, Meijer CJLM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Munk C, de Blok S, Kruger-Kjaer S, Winter JF, van den Brule AJC. A follow-up study of men and women with asymptomatic Chlamydia trachomatis infection, detected by PCR in urine specimens: prevalence and clearance. International congress of Sexually Transmitted Diseases in a Changing Europe, 13-15 April 2000, Rotterdam, The Netherlands 2000:abstract 95
- 22 Buhaug H, Skjeldestad FE, Backe B, Dalen A. Cost effectiveness of testing for chlamydial infections in asymptomatic women. Med Care 1989;27:833-41
- 23 Parks KS, Dixon PB, Richey CM, Hook EW, 3rd. Spontaneous clearance of Chlamydia trachomatis infection in untreated patients. Sex Transm Dis 1997;24:229-35
- 24 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Inf 1999;75:3-17.
- 25 Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. AIDS 1993;7:95-102.

- 26 Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1991;163:233-9.
- 27 Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Fennema JSA, Kint JAPCM, Doornum GJJ van, Coutinho RA. Voorkomen en risicofactoren van infectie met *Chlamydia trachomatis* bij bezoekers van een geslachtspolikliniek te Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2392-2396
- 28 Bradley MG, Hobson D, Li N, Tait IA, Rees E. Chlamydial infections of the urethra in women. *Genitourin Med* 1985;61:317-5.
- 29 Zimmerman HL, Potterat JJ, Duker RL, Muth JB, Zimmerman HP. Epidemiological differences between *Chlamydia* and gonorrhoea. *AJPH* 1990;80:1338-1342
- 30 Thejls H, Rahm VA, Rosen G, Gnarpe H. Correlation between chlamydia infection and clinical evaluation, vaginal wet smear, and cervical swab test in female adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:974-6
- 31 Thompson SE, Washington AE. Epidemiology of sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* infections. *Epidemiol Rev* 1983;5:96-123
- 32 Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, Jourden JL, Brunham RC, Holmes KK. *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1984;100:47-51
- 33 Mann SN, Smith JR, Barton SE. Pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 1996;7:315-21
- 34 Westrom L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:880-92
- 35 Buhaug H, Skjeldestad FE, Halvorsen LE, Dalen A. Should asymptomatic patients be tested for *Chlamydia trachomatis* in general practice? *Br J Gen Pract* 1990;40:142-5
- 36 Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19:185-92
- 37 Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:707-713
- 38 Cates W Jr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1771-81
- 39 Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, Thorpe EJ, Pettinger M, Holmes KK. Acute salpingitis: relationship of manifestations to infection with *Chlamydia trachomatis* or with *Neisseria gonorrhoeae*. In: Bowie WR, Caldwell HD, Jones RP, Mardh PA, Ridgway GL, Schachter J, Stamm WE, Ward ME, eds. *Proceedings of the seventh international symposium on human chlamydial infections*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990:311-314
- 40 Moore DE, Cates W. Sexually transmitted diseases and infertility. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon SM, Stam WE, eds. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill, 1990:763-770
- 41 Schrandt-v.d. Meer AM, de Nooyer CA, Ferwerda J. The Fitz-Hugh-Curtis syndrome, an unusual presentation. *Neth J Med* 1995;47:278-80
- 42 Custo GM, Lauro V, Saitto C, Frongillo RF. Chlamydial infection and male infertility: an epidemiological study. *Arch Androl* 1989;23:243-8
- 43 Eggert-Kruse W, Gerhard I, Naher H, Tilgen W, Runnebaum B. Chlamydial infection--a female and/or male infertility factor? *Fertil Steril* 1990;53:1037-43
- 44 Grant JB, Costello CB, Sequeira PJ, Blacklock NJ. The role of *Chlamydia trachomatis* in epididymitis. *Br J Urol* 1987;60:355-9
- 45 Weidner W, Schiefer HG, Krauss H. Role of *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmas in chronic prostatitis. A review. *Urol Int* 1988;43:167-73
- 46 Rastogi S, Kapur S, Salhan S, Mittal A. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy: risk factor for an adverse outcome. *Br J Biomed Sci* 1999;56:94-8
- 47 Fejgin MD, Cohen I, Horvat-Kohlmann M, Charles AG, Luzon A, Samra Z. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: can it cause an intrauterine infection? *Isr J Med Sci* 1997;33:98-102
- 48 Lan J, Brule AJ van den, Hemrika DJ, Risse EK, Walboomers JM, Schipper ME, Meijer CJ. *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: retrospective analysis of salpingectomy specimens, endometrial biopsies, and cervical smears. *J Clin Pathol* 1995;48:815-9
- 49 McGregor JA, French JI. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1782-9
- 50 Smith JR, Taylor-Robinson D. Infection due to *Chlamydia trachomatis* in pregnancy and the newborn. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:237-55

- 51 Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. *JAMA* 1986;255:3374-7
- 52 Dekker JH, Boeke AJP. Ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* infecties: klinisch beeld, diagnostiek en therapie. *SOA bull* 1992;6:6-7
- 53 Kellogg JA. Impact of variation in endocervical specimen collection and testing techniques on frequency of false-positive and false-negative *Chlamydia* detection results. *Am J Clin Pathol* 1995;104:554-9
- 54 Stary A. Correct samples for diagnostic tests in sexually transmitted diseases: which sample for which test? *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;24:455-9
- 55 Stamm WE. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infections. *Ann Intern Med* 1988;108:710-7
- 56 Goessens WH, Mouton JW, Meijden WI van der, Deelen S, Rijsoort-Vos TH van, Lemmens-den Toom N, Verbrugh HA, Verkooyen RP. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J Clin Microbiol* 1997;35:2628-33
- 57 Schachter J. Evaluation of diagnostic tests for *Chlamydia trachomatis* infections. In: Stary A, ed. *Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research*. Bologna, Italy: Societa Editrice Esculapio, 1996:243-246
- 58 Wylie JL, Moses S, Babcock R, Jolly A, Giercke S, Hammond G. Comparative evaluation of chlamydiazyme, PACE 2, and AMP-CT assays for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36:3488-91
- 59 Thomas BJ, MacLeod EJ, Hay PE, Horner PJ, Taylor-Robinson D. Limited value of two widely used enzyme immunoassays for detection of *Chlamydia trachomatis* in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:651-5
- 60 Wiesmeier E, Bruckner DA, Malotte CK, Downie A. Comparison of direct immunofluorescent staining and an enzyme-linked immunoabsorbent assay for identifying *Chlamydia trachomatis* in cervical and urethral specimens. *J Reprod Med* 1989;34:517-9
- 61 Kluytmans JA, Niesters HG, Mouton JW, Quint WG, Ijpelaar JA, Rijsoort-Vos JH van, Habbema L, Stolz E, Michel MF, Wagenvoort JH. Performance of a nonisotopic DNA probe for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 1991;29:2685-9
- 62 Kluytmans JA, Goessens WH, Rijsoort-Vos JH van, Niesters HG, Stolz E. Improved performance of PACE 2 with modified collection system in combination with probe competition assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in urethral specimens from males. *J Clin Microbiol* 1994;32:568-70
- 63 Barnes RC. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:119-36
- 64 Berg ES, Anestad G, Moi H, Storvold G, Skaug K. False-negative results of a ligase chain reaction assay to detect *Chlamydia trachomatis* due to inhibitors in urine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:727-31
- 65 Verkooyen RP, Luijendijk A, Huisman WM, Goessens WH, Kluytmans JA, Rijsoort-Vos JH van, Verbrugh HA. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:3072-4
- 66 Chernesky MA, Jang D, Sellors J, Luinstra K, Chong S, Castriciano S, Mahony JB. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol Cell Probes* 1997;11:243-9
- 67 Bauwens JE, Clark AM, Stamm WE. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections by a commercial polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1993;31:3023-7
- 68 Stary A, Najim B, Lee HH. Vulval swabs as alternative specimens for ligase chain reaction detection of genital chlamydial infection in women. *J Clin Microbiol* 1997;35:836-8
- 69 Stary A, Schuh E, Kerschbaumer M, Gotz B, Lee H. Performance of transcription-mediated amplification and ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J Clin Microbiol* 1998;36:2666-70
- 70 Gaydos CA, Howell MR, Quinn TC, Gaydos JC, McKee KT, Jr. Use of ligase chain reaction with urine versus cervical culture for detection of *Chlamydia trachomatis* in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinics. *J Clin Microbiol* 1998;36:1300-4
- 71 Fuller D, Davis T, Lineback P, Milish M, Jasper L. Comparison of BDProbeTec ET, Abbott LCx, Roche COBAS AMPLICOR, and Gen-Probe PACE 2 assays for the Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and Swab Specimens. In: 100th General Meeting of the American Society for Microbiology. Atlanta, GA, USA: ASM Press, 2000
- 72 Harrington ER, Messier L, Lewinski MA. Performance characteristics of the BDProbeTec™ ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. In: 100th General Meeting of the American Society for Microbiology. Atlanta, GA, USA: ASM Press, 2000

- 73 Moller JK, Andersen B, Olesen F, Lignell T, Ostergaard L. Impact of menstrual cycle on the diagnostic performance of LCR, TMA, and PCE for detection of *Chlamydia trachomatis* in home obtained and mailed vaginal flush and urine samples. *Sex Transm Infect* 1999;75:228-30
- 74 Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334:1362-6
- 75 Rabenau HF, Kohler E, Peters M, Doerr HW, Weber B. Low correlation of serology with detection of *Chlamydia trachomatis* by ligase chain reaction and antigen EIA. *Infection* 2000;28:97-102
- 76 Mardh PA, Lind I, Svensson L, Westrom L, Moller BR. Antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Neisseria gonorrhoeae* in sera from patients with acute salpingitis. *Br J Vener Dis* 1981;57:125-9
- 77 Verkooyen RP. *Chlamydia pneumoniae*: Studies on an emerging pathogen Rotterdam: Erasmus Universiteit van Rotterdam, 1997 (proefschrift)
- 78 Verkooyen RP, Harkema J, Peeters MF, Rijsoort-Vos JH van, Meijden WI van der, Goessens WHF, Mouton JW. Evaluation of the pELISA for the serodiagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection. In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, USA: American Society for Microbiology, 1999
- 79 Verkooyen RP, Harkema J, Peeters MF, Rijsoort-Vos JH van, Meijden WI van der, Goessens WHF, Mouton JW. Evaluation of peptide-based EIA assays for the diagnosis of tubal factor infertility caused by *Chlamydia trachomatis*. In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, USA: American Society for Microbiology, 1999
- 80 Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:160-84
- 81 Peeling RW, Wang SP, Grayston JT, Blasi F, Boman J, Clad A, Freidank H, Gaydos CA, Gnarp J, Hagiwara T, Jones RB, Orfila J, Persson K, Puolakkainen M, Saikku P, Schachter J. *Chlamydia pneumoniae* serology: interlaboratory variation in microimmunofluorescence assay results. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 3:S426-9
- 82 Kern DG, Neill MA, Schachter J. A seroepidemiologic study of *Chlamydia pneumoniae* in Rhode Island. Evidence of serologic cross-reactivity. *Chest* 1993;104:208-13
- 83 Bourke SJ, Carrington D, Frew CE, Stevenson RD, Banham SW. Serological cross-reactivity among chlamydial strains in a family outbreak of psittacosis. *J Infect* 1989;19:41-5
- 84 Moss TR, Darougar S, Woodland RM, Nathan M, Dines RJ, Cathrine V. Antibodies to *Chlamydia* species in patients attending a genitourinary clinic and the impact of antibodies to *C. pneumoniae* and *C. psittaci* on the sensitivity and the specificity of *C. trachomatis* serology tests. *Sex Transm Dis* 1993;20:61-5
- 85 Verkooyen RP, Hazenberg MA, Haaren GH van, Bosch JM van den, Snijder RJ, Helden HP van, Verbrugh HA. Age-related interference with *Chlamydia pneumoniae* microimmunofluorescence serology due to circulating rheumatoid factor. *J Clin Microbiol* 1992;30:1287-90
- 86 Richmond SJ, Caul EO. Fluorescent antibody studies in chlamydial infections. *J Clin Microbiol* 1975;1:345-52
- 87 Ossewaarde JM, Manten JW, Hooft HJ, Hekker AC. An enzyme immunoassay to detect specific antibodies to protein and lipopolysaccharide antigens of *Chlamydia trachomatis*. *J Immunol Methods* 1989;123:293-8
- 88 Matsumoto A, Bessho H, Kishimoto T, Soejima R, Watanabe H, Kawagoe K. Development of serodiagnostic kit "HITAZYME *Chlamydia* Ab" for *Chlamydia trachomatis* infections using extracted antigen. *Kansenshogaku Zasshi* 1992;66:584-91
- 89 Schachter J, Cles L, Ray R, Hines PA. Failure of serology in diagnosing chlamydial infections of the female genital tract. *J Clin Microbiol* 1979;10:647-9
- 90 Patel HC, Goh BT, Viswalingam ND, Treharne JD. Interpretation of *Chlamydia trachomatis* antibody response in chlamydial oculogenital infection. *Genitourin Med* 1995;71:94-7
- 91 Buisman NJ, Ossewaarde JM, Rieffe M, Loon AM van, Stilma JS. *Chlamydia keratoconjunctivitis* determination of *Chlamydia trachomatis* specific secretory immunoglobulin A in tears by enzyme immunoassay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:411-5
- 92 Patton DL, Kuo CC, Wang SP, Halbert SA. Distal tubal obstruction induced by repeated *Chlamydia trachomatis* salpingeal infections in pig-tailed macaques. *J Infect Dis* 1987;155:1292-9
- 93 Campbell LA, Patton DL, Moore DE, Cappuccio AL, Mueller BA, Wang SP. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1993;59:45-50
- 94 Toye B, Laferriere C, Claman P, Jessamine P, Peeling R. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis* 1993;168:1236-40
- 95 Ward ME. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995;103:769-96

- 96 LaVerda D, Albanese LN, Ruther PE, Morrison SG, Morrison RP, Ault KA, Byrne GI. Seroreactivity to *Chlamydia trachomatis* Hsp10 correlates with severity of human genital tract disease. *Infect Immun* 2000;68:303-9
- 97 Jonsson M, Karlsson R, Persson K, Juto P, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Boden E, Rylander E, Wadell G. The influence of sexual and social factors on the risk of *Chlamydia trachomatis* infections: a population-based serologic study. *Sex Transm Dis* 1995;22:355-63
- 98 Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Boden E, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Wadell G. The silent suffering women--a population based study on the association between reported symptoms and past and present infections of the lower genital tract. *Genitourin Med* 1995;71:158-62
- 99 Persson K, Mansson A, Jonsson E, Nordenfelt E. Decline of herpes simplex virus type 2 and *Chlamydia trachomatis* infections from 1970 to 1993 indicated by a similar change in antibody pattern. *Scand J Infect Dis* 1995;27:195-9
- 100 Puolakkainen M, Vesterinen E, Purola E, Saikku P, Paavonen J. Persistence of chlamydial antibodies after pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 1986;23:924-8
- 101 Centers of Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-1):1-116.
- 102 Sendag F, Terek C, Tuncay G, Ozkinay E, Guven M. Single dose oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal mucopurulent endocervicitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:44-7
- 103 Hillis SD, Coles FB, Litchfield B, Black CM, Mojica B, Schmitt K, St. Louis ME. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women. A use-effectiveness study in public health settings. *Sex Transm Dis* 1998;25:5-11
- 104 Anonymous. *Chlamydia trachomatis*-urethritis en/of cervicitis bij ?/?. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. *SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen*. 2 ed. 1997:30-33.
- 105 Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2
- 106 Weber JT, Johnson RE. New treatments for *Chlamydia trachomatis* genital infection. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 1:S66-71
- 107 Radcliffe KW, Rowen D, Mercey DE, Bingham JS. Survey of the management of *Chlamydia trachomatis* infection of the cervix. *Genitourin Med* 1991;67:41-3
- 108 Wijesurendra CS, White C, Sparks RA, Manuel AR. Is a test of cure necessary following treatment for cervical infection with *Chlamydia trachomatis*?. *Genitourin Med* 1991;67:272
- 109 Lefevre JC, Lepargneur JP, Guion D, Bei S. Tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45:376-8
- 110 Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421-7
- 111 Cohen CR, Brunham RC. Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 1999;75:21-4
- 112 Brunham RC, Peeling RW. *Chlamydia trachomatis* antigens: role in immunity and pathogenesis. *Infect Agents Dis* 1994;3:218-33
- 113 Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999;5:433-47
- 114 Laar MJW van de, Rijlaarsdam J, Coenen AJJ. Registratie van SOA en HIV consulten bij GGD's en SOA-poliklinieken: Jaarverslag 1997 en 1998. Bilthoven: RIVM Rapport: 441500008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 115 Snoek EM van der, Chin-a-Lien RAM, Ridder MAJ de, Willems PWJM, Verkooyen RP, Meijden WI van der. Prevalentie van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en HIV-infectie bij bezoekers van de SOA-polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam – Dijkzigt; een vergelijking van de jaren 1993 en 1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(28):1351-5.
- 116 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1999. Amsterdam: GG&GD, 2000.
- 117 Hoek JAR van den, Mulder-Folkerts DKF, Coutinho RA, Dukers NHTM, Buimer M, Doornum GJJ van. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. I. Meer dan 90% deelname en bijna 5% prevalentie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(13):668-72.

- 118 Valkengoed IGM van, Boeke AJP, Brule AJC van den, Morr  SA, Dekker JH, Meijer CJLM, Eijk JThM van. Systematische opsporing van infecties met *Chlamydia trachomatis* bij mannen en vrouwen zonder klachten in de huisartspraktijk met behulp van per post verstuurde urinemonsters. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:672-6.
- 119 Henquet CJM, Jansen MWJ, Buwalda PJS, Neumann HAM. Seksueel overdraagbare aandoeningen in Limburg in 1997; prevalentie volgens een enquête onder huisartsen en specialisten en volgens opgave van microbiologische laboratoria. *NTVG* 2000;144(13):608-12
- 120 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, Doornum GJJ van, Coutinho RA, Jager JC. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. II. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:677-81.
- 121 Postma MJ, Bakker A, Welte R, Bergen JEAM van, Hoek JAR van den, Jong-van den Berg LTW de, Jager JC. Screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* in de zwangerschap; gunstige kosteneffectiviteit bij een prevalentie van tenminste 3%. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(49):2350-4.
- 122 Gezondheidsraad. Werkprogramma 2001 Gezondheidsraad. Den Haag, 2000.
- 123 Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infection: Progress and problems. *J Infect Dis* 1999;179:S380-3.
- 124 Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland. Jaarverslag 1998. NIVEL, 1999.
- 125 Westr m L. Decrease in incidence of women treated in hospital for acute salpingitis in Sweden. *Genitourin Med* 1988;64:59-63.
- 126 Amsterdams Peilstation Project. Jaarverslag 1990, GG&GD Amsterdam.
- 127 Westrom L, Eschenbach D. Pelvic Inflammatory Disease. In: Holmes KK, M rdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). Sexually transmitted diseases. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:783-810.
- 128 Metters JS. Summary and conclusions of CMO's expert advisory group on *Chlamydia trachomatis* [online]. 1997. Available from <http://www.doh.gov.uk/chlamyd.htm>.
- 129 Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Inf* 2000;76:80-7.
- 130 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per primaire doodsoorzaak. 2000 [online]. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>
- 131 GG&GD Amsterdam. Dienst SOA-bestrijding. Jaarverslagen 1985-1999. Amsterdam: 1986-2000.
- 132 Zimmerman HL, Potterat JJ, Dukes RL et al. Epidemiologic differences between chlamydia and gonorrhoea. *Am J Public Health* 1990;80:1338-42.
- 133 Hook EW, Reichart CA, Upchurch DM, Ray P, Celentano D, Quinn TC. Comparative behavioral epidemiology of gonococcal and chlamydial infections among patients attending a Baltimore, Maryland, sexually transmitted disease clinic. *Am J Epidemiol* 1992;136:662-71.
- 134 Hart G. Factors associated with genital chlamydial and gonococcal infection in females. *Genitourin Med* 1992;68:217-20.
- 135 Jolly AM, Orr PH, Hammond G, Young TK. Risk factors for infection in women undergoing testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Manitoba, Canada. *Sex Transm Dis* 1995;22:289-95.
- 136 Duynhoven YTHP van, Laar MJW van de, Schop WA, Mouton JW, Meijden WI van der, Sprenger MJW. Different demographical and sexual correlates for chlamydial infection and gonorrhoea. *Int J Epidemiol* 1997;26(6):1373-85.
- 137 Heijden JHA van der, Catchpole MA, Paget WJ, Stroobant A, the European Study Group. Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. *Sex Transm Infect* 2000;76:110-6
- 138 Bhalla P, Sethi K, Reddy BSN, Mathur MD. Antimicrobial susceptibility and plasmid profile of *Neisseria gonorrhoeae* in India (New Delhi). *Sex Transm Infect* 1998;74:210-2.
- 139 Hooykaas C, Velde FW van der, Linden MMD van der, Doornum GJJ van, Coutinho RA. The importance of ethnicity as a risk factor for STDs and sexual behaviour among heterosexuals. *Genitourin Med* 1991;67:378-383.
- 140 Steenbergen JE van, Meyden-Kuijpers HP van der, Ossewaarde JM. Seroprevalentie van antistoffen tegen *Chlamydia trachomatis* bij de Utrechtse bevolking. (Abstract, in Dutch) Het eerste nationale SOA congres over Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland. Programma en abstracts. Veldhoven, 1993:37.
- 141 Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, Sherer DM, Kolmes KK, Stamm WE. Selective screening for *Chlamydia trachomatis* infection in a primary care population of women. *Am J Epidemiol* 1993;138:143-53.
- 142 Duynhoven YTHP van, Laar MJW van de, Fennema JSA, Doornum GJJ van, Hoek JAR van den. Development and evaluation of screening strategies for *Chlamydia trachomatis* infections in an STD clinic. *Genitourin Med* 1995;71:375-81.

- 143 Weinstock HS, Bolan GA, Kohn R, Balladares C, Back A, Oliva G. Chlamydia trachomatis infection in women: a need for universal screening in high prevalence populations? *Am J Epidemiol* 1992;135:41-7.
- 144 Addiss DG, Vaughn ML, Ludka D, Pfister J, Davis JP. Decreased prevalence of Chlamydia trachomatis infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin. *Sex Transm Dis* 1993;20:28-35.
- 145 Nugent RP, Hillier SL for the investigators of the Johns Hopkins study of cervicitis and adverse pregnancy outcome. Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. *Sex Transm Dis* 1992;19:198-202.
- 146 Oh MK, Cloud GA, Bkaer SL, Pass MA, Mulchahey K, Pass RF. Chlamydial infection and sexual behavior in young pregnant teenagers. *Sex Transm Dis* 1993;20:45-50.
- 147 Alary M, Joly JR, Moutquin J-M, Labrecque M. Strategy for screening pregnant women for chlamydial infection in a low-prevalence area. *Obstet Gynecol* 1993;82:399-404.
- 148 Shaw E, Roberts D, Connor PD. Prevalence and risk factors for chlamydia in a rural pregnant population. *J Fam Pract* 1995;41:257-60.
- 149 Kimani J, Maclean IW, Bwayo JJ, MacDonald K, Oyugi J, Maitha GM, Peeling RW, Cheang M, Nagelkerke NJD, Plummer FA, Brunham RC. Risk factors for Chlamydia trachomatis pelvic inflammatory disease among sex workers in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis* 1996;173:1437-44.
- 150 Lee NC, Rubin GL, Grimes DA. Measures of sexual behavior and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1991;77:425-30.
- 151 McCormack WM. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1994;330:115-9.
- 152 Grodstein F, Rothman KJ. Epidemiology of pelvic inflammatory disease. *Epidemiol* 1994;5:234-42.
- 153 Reintjes R, Laar MJW van de. SOA in Europa: Surveillance, preventie en zorgaanbod. *SOA Bull* 1997;18(4):4-8.
- 154 Herrmann B, Egger M. Genital Chlamydia trachomatis infections in Uppsala County, Sweden, 1985-1993: Declining rates for how much longer? *Sex Transm Dis* 1995;22:253-60.
- 155 Kamwendo F, Forslin L, Bodein L, Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhoea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 1996;23:384-91.
- 156 Götz H. Oroande ökning av chlamydia i Sverige 1999;2:16-7.
- 157 Smittskyddsinstitutet. Chlamydia infection. [Online] 2000. Available at <http://www.smittskyddsinstitutet.se/English/activities/comm-dis-ctr/surveillance/statistics/klamydia.htm>
- 158 Centers of Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1998. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1999;47(53):1-93.
- 159 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1999. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2000.
- 160 Anonymous. Sexually diseases quarterly report: genital chlamydial infection, ectopic pregnancy and syphilis in England and Wales. *CDR Weekly* 2000;10(13):116-8.
- 161 Lamagni TL, Hughes G, Rogers PA, Paine T, Catchpole M. New cases seen at genitourinary medicine clinics: England 1998. *CDR Supplement* 1999;9:(suppl. 6).
- 162 Bureau of HIV/AIDS, STD and TB. Disease Surveillance Online [Online]. 1998. Laboratory Centre for Disease Control. Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bah/epi/chla_e.html
- 163 Panchaud C, Singh S, Feivelson D, Darroch JE. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries. *Family Planning Perspectives* 2000;32(1):24-32&45.

5. Genitale infecties met humaan papillomavirus (HPV)

5.1 Het ziektebeeld van genitale HPV-infecties

A.J.C. van den Brule, P.J.F. Snijders, C.J.L.M. Meijer

5.1.1 Virologie en pathogenese

Humaan papillomavirus (HPV) is de verwekker van genitale wratten (condylomata acuminata) en speelt naar alle waarschijnlijkheid een causale rol bij het ontstaan van baarmoederhalskanker. Hoewel genitale wratten reeds in de oudheid bekend waren, werden zij eerst met syfilis en vervolgens met gonorrhoe in verband gebracht.¹ In het begin van deze eeuw werd de virale etiologie in wratten aannemelijk gemaakt. Hoewel in 1930 de term humaan papillomavirus ('verwekker van wratten') werd geïntroduceerd duurde het nog twintig jaren alvorens viruspartikels in huidwratten werden ontdekt. Bij condylomata acuminata lukte dit pas tegen het eind van de jaren 60.

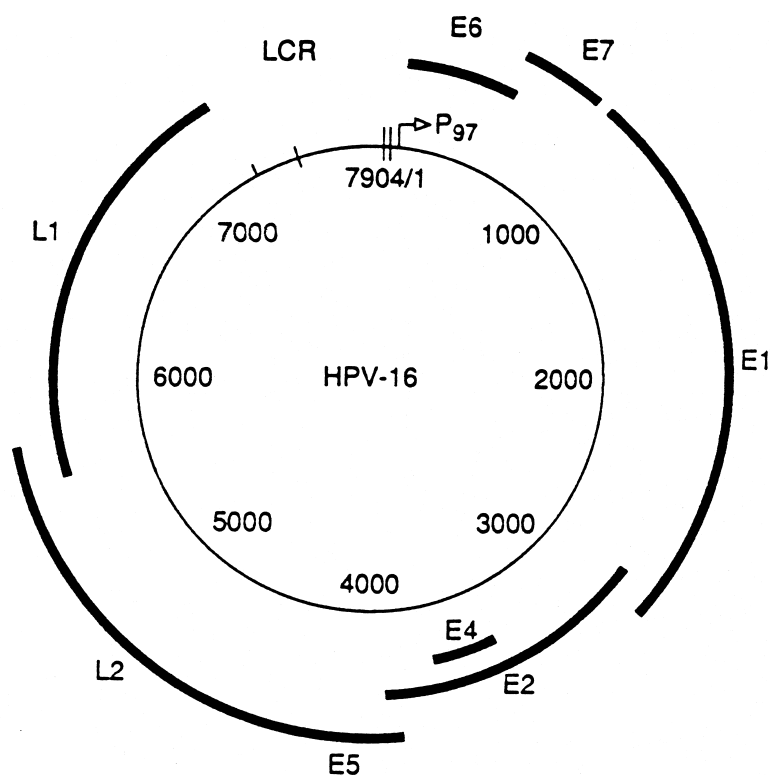
Op grond van epidemiologisch onderzoek werd gesuggereerd dat bij de etiologie van baarmoederhalskanker mogelijk ook een micro-organisme een rol zou kunnen spelen. De sterke associatie tussen ziekte en seksueel gedrag zou de kans op infectie, door een geïnfecteerde seksuele partner, weergeven. Verschillende seksueel overdraagbare micro-organismen zijn bestudeerd als mogelijke verwekkers voor het cervixcarcinoom. In de jaren 60 en 70 is op dit gebied bijvoorbeeld veel onderzoek gedaan naar de oncogeniciteit en de mogelijke rol van het herpes simplex virus (m.n. type 2). In 1976 werd, met behulp van DNA-hybridisatie technieken, aan humaan papillomavirus verwant DNA in cervixcarcinomen aangetoond.² Het onderzoek naar HPV leidde tot de ontdekking van een groot aantal typen HPV. Het HPV-onderzoek werd aanvankelijk bemoeilijkt doordat het virus niet in vitro was te kweken en door het ontbreken van gevoelige technieken om viraal DNA aan te tonen. Dit leidde tot een onderschatting van de prevalentie van HPV in cervixtumoren en tot inconsistente epidemiologische resultaten. Het epidemiologisch en mechanistisch onderzoek in het afgelopen decennium heeft de carcinogene rol van HPV bij het ontstaan van cervixcarcinoom bevestigd.³

Verwekker

Alle humane en dierlijke papillomavirussen behoren tot de familie van de Papovavirussen en het genus Papillomavirus. Papillomavirussen zijn sterk verbonden aan een bepaald species (mens, rund, konijn enz.) en interspecies transmissie komt voor zo ver bekend niet voor. De humane papillomavirussen behoren tot de kleinste pathogene DNA-virussen. De diameter van het gehele virion is circa 55 nanometer met daarin een dubbelstrengs, circulair DNA-genoom van ongeveer 8000 base-paren.⁴

Met het in de jaren 70 beschikbaar komen van recombinant-DNA technieken kon het bestaan van een heel scala van papillomavirussen worden aangetoond. Papillomavirussen worden geclassificeerd naar gastheer en naar genetische overeenkomst met andere HPV-typen. Er is sprake van een nieuw type als de nucleotide volgorde in het L1 gen, coderend voor een viraal manteleiwit, minder dan 90% homologie heeft met dat van alle bekende typen papillomavirus binnen de gastheer species.^{5 6} Bij de

mens zijn al meer dan 90 typen gevonden.^{6 7} Enkele van deze typen worden geassocieerd met het ontstaan van anogenitale wratten (*condylomata acuminata*) en enkele andere met anogenitale carcinomen (cervix, vulva, penis en anus). Ondanks de grote diversiteit op DNA-niveau is de genomische organisatie bij alle papillomavirussen sterk overeenkomstig (*figuur 5.1*). Uit recente experimenten is gebleken dat met name de genen E6 en E7 betrokken zijn bij het oncogenese proces, mogelijk door binding aan tumorsuppressor eiwitten (resp. p53 en het retinoblastoom eiwit).^{8 9 10}



Figuur 5.1. Het circulaire genoom van HPV-16 is weergegeven met het regulatorische gebied (LCR), de promotor (P97), de genen die vroeg tot expressie komen (E1-E7) en de beide capside eiwitten (L1-L2)⁴

Pathogenese condylomata acuminata

Infectie van het slijmvlies van de genitaliën met HPV (voornamelijk type 6 en 11, maar soms ook type 16 en andere typen) kan aanleiding geven tot het ontstaan van genitale wratten (*condylomata acuminata*) en vlakke condylomen.^{11 12} De HPV-infectie kan echter ook geheel subklinisch verlopen.^{11 12} Wratten zijn over het algemeen goedaardige tumoren die na verloop van tijd vanzelf verdwijnen. Het virale DNA kan in de basale lagen van het epitheel worden aangetoond, de virale capside-eiwitten en de virionen kunnen echter uitsluitend in de buitenste, uitgedifferentieerde, cellagen gevonden worden.¹ Als varianten van de *condylomata acuminata* kunnen worden beschouwd het reuzen-condyloom (Buschke-Löwenstein), dat door de HPV-typen 6 en 11, en de bowenoïde papulose, die door de HPV-typen 6, 16 en 39 worden veroorzaakt. Als direct gevolg van een HPV-infectie in het baringskanaal bij de moeder kan het (zeldzame) juveniele larynxpapilloom bij de pasgeborene optreden, dat mogelijk veroorzaakt wordt door besmetting met HPV uit (moederlijke) genitale wratten tijdens de bevalling.¹¹ De HPV-typen 2, 6 en 11 spelen hierbij een rol.

Pathogenese cervixcarcinoom

Van het humaan papillomavirus (HPV) zijn nu meer dan 100 typen bekend. Bij cervixcarcinomen wordt genetisch materiaal van de zogenaamde hoog-risico HPV-typen, de typen 16, 18, 31, 33, 35,

39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68 aangetroffen, waarbij de typen HPV 16 en 18 de meest frequent voorkomende typen zijn. Het is gebleken dat in meer dan 99% van de cervixtumoren hoog-risico type HPV-DNA aanwezig is.^{13 14} In normaal cervixepitheel ligt dit percentage HPV bij vrouwen boven de 30 jaar rond de 4-5%.¹⁵ Een causale relatie tussen deze HPV typen en cervixcarcinoom vereist dat het ontstaan van cervixcarcinoom voorafgegaan wordt door infectie met een hoog-risico HPV type. Inmiddels is dit voor het ontstaan van ernstige dysplasie van de cervix aangetoond. Bij vrouwen met aanvankelijk normale cytologie ontwikkelde ernstige dysplasie zich bij diegenen met een persisterende infectie met een hoog-risico HPV type.¹⁶

Zoals voor de meeste tumoren geldt is waarschijnlijk ook het ontstaan van cervixtumoren een multifactorieel proces, waarbij de infectie met HPV een cruciale rol speelt. De genen E6 en E7 van de HPV-typen 16 en 18 kunnen zowel humane keratinocyten als epitheelcellen van de cervix immortaliseren en zouden dus als de oncogenen van het virus beschouwd kunnen worden.⁸ Onderzoeksresultaten hebben inzicht gegeven in de mogelijke werking van de door de genen E6 en E7 gecodeerde eiwitten. Het E6-eiwit kan zich binden aan het cellulaire eiwit p53 en kan de afbraak hiervan versnellen. Het p53-eiwit is betrokken bij de groei- en delingsregulatie van een cel en heeft een tumor-suppressieve werking.⁴ Een ander tumor-suppressief eiwit, het retinoblastoma eiwit, kan een interactie met het E7-eiwit aangaan. De carcinogene eigenschappen van het E7-eiwit kunnen mogelijk hieraan worden toegeschreven.^{9 10}

Na een periode van een asymptomatische latente HPV-infectie kunnen zich afwijkingen in het cervixweefsel ontwikkelen. Hierbij treden afwijkingen op aan de opbouw van het epitheel met cellulaire atypie. Deze zogenaamde dysplasieën van het epitheel worden verdeeld in lichte, matige en sterke atypie, afhankelijk van de mate van cellulaire atypie en de verstoring van de opbouw. Wanneer de gehele epitheelbreedte is ingenomen door atypische cellen spreekt men van carcinoma in situ (morfologisch carcinoom zonder invasieve groei of intra-epitheliaal carcinoom). Bovengenoemde dysplasieën van de cervix worden ook wel cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) genoemd. CIN ontstaat meestal in de transformatiezone van de cervix, het gebied waar endocervicaal cilinderepitheel overgaat in plaveiselepitheel.¹⁷ CIN wordt onderverdeeld in drie graden van ernst: CIN I (lichte dysplasie), CIN II (matige dysplasie) en CIN III (ernstige dysplasie en carcinoma in situ). In ongeveer 10-30% van de gevallen van CIN III ontstaat een invasief carcinoom.^{17 18} Aangezien het aantal premaligne afwijkingen veel groter is wordt over het algemeen aangenomen dat regressie van laesies veelvuldig optreedt of dat laesies persistenten zonder progressieve ziekteverschijnselen. Van de ontstane CIN III afwijkingen vertoont gemiddeld 60% spontane regressie. Bij jonge vrouwen (< 30 jaar) is dit percentage hoog (76-92%) terwijl bij oudere vrouwen het percentage regressieve afwijkingen afneemt.^{19 20} Progressie en persistentie van een CIN III laesie treedt alleen op bij vrouwen met een persisterende infectie met hoog-risico HPV.²¹ Omdat niet te voorspellen is of een HPV infectie zal persistenten is het ook niet te voorspellen of een CIN III laesie persistent/progressief is of in regressie zal gaan. Uiteraard is het zo dat als bij een herhaalde HPV bepaling blijkt dat de infectie geklaard is, er een grote kans is op regressie van de laesie.

Het percentage HPV-DNA in de laesies neemt toe met de ernst van de afwijkende cytologie.^{15 22} De gemiddelde latentietijd voor het ontwikkelen van een cervixcarcinoom na HPV-infectie wordt op basis van epidemiologische gegevens geschat op 13 tot 25 jaar.²³ Uitgaande van bevolkingsonderzoek gegevens blijkt de gemiddelde cytologisch detecteerbare (preklinische) fase van het (microinvasief) cervixcarcinoom in Nederland 12 jaar te zijn.²⁰ Bij het ontstaan van carcinomen spelen waarschijnlijk een of meer co-factoren een rol in de progressie naar maligne afwijkingen.

Al deze gegevens tezamen genomen hebben tot de volgende hypothese geleid: De voorbijgaande aanwezigheid van HPV bij een groot aantal vrouwen met normale cytologie geeft aan dat een HPV

infectie door veel (70% van de geïnfecteerde) vrouwen geklaard kan worden, zonder dat er cervicale laesies ontstaan. Bij 20-30% van de vrouwen met een cervicale HPV infectie ontstaat een met HPV geassocieerde CIN laesie. Bij vrouwen die jonger dan 30 jaar zijn, gaat meer dan 70% van deze met HPV geassocieerde CIN laesies spontaan in regressie, terwijl bij oudere vrouwen, als gevolg van persistentie van het virus, spontane regressie minder vaak voorkomt. Alleen de vrouwen met een persisterende infectie met een hoog-risico HPV type hebben een verhoogd risico op het ontstaan van baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker kan dus als een late en zeldzame complicatie van een persisterende infectie met een hoog-risico HPV type gezien worden.

Transmissie

Humane papillomavirussen kunnen uitsluitend epiteelcellen van de huid en de slijmvliezen infecteren. De genitaal geassocieerde HPV-typen zijn in elk geval seksueel overdraagbaar, maar mogelijk zijn er nog andere transmissieroutes. Aanwijzingen hiervoor zijn HPV-infecties van de mucosa van de oogleden, de luchtwegen en de mondholte, met HPV-typen die in het genitale gebied voorkomen.²⁴ Op basis van voornamelijk epidemiologische gegevens is het zeer aannemelijk dat de genitale HPV-typen, zoals type 6, 11, 16 en 18 naast seksuele transmissie ook perinataal kunnen worden overgedragen.^{25 26 27} Bij de meerderheid van de kinderen met anogenitale wratten (gemiddelde incubatieperiode 3 maanden) lijkt seksueel misbruik zo goed als uitgesloten. Als gevolg van de infectie met HPV tijdens de geboorte zal een klein percentage van de neonaten respiratoire papillomatose ontwikkelen. Bij andere kinderen kunnen klachten optreden enkele maanden tot enkele jaren na geboorte.²⁸ Bij kinderen ouder dan 2-3 jaar moet wel de mogelijkheid van seksueel misbruik worden nagegaan.

De transmissiekans van HPV-typen, die genitale wratten kunnen veroorzaken, tijdens seksueel contact wordt geschat op 60%. Ongeveer 40% van de seksuele partners blijken geïnfecteerd te zijn met het zelfde type HPV.²⁹ De besmettingskans is het grootst gedurende het wratten-stadium waarna een incubatietijd van enkele weken tot meerdere jaren optreedt.²⁸ De gemiddelde incubatietijd is 2 tot 3 maanden maar in een aantal gevallen kan ook asymptomatisch dragerschap optreden. De besmettelijkheid neemt af naarmate de wratten 'ouder' zijn (ouder dan één jaar).

Over de transmissiekansen van de oncogene ("hoog risico") HPV-typen tijdens seksuele contacten is weinig bekend. De lengte van de latente periode is zeer variabel en wordt op grond van epidemiologische gegevens geschat op 5 tot 25 jaar.²³ Over aard en lengte van de infectieuze periode is weinig tot niets bekend.

5.1.2 Klinische verschijnselen

Een infectie met het humane papillomavirus kan verschillende ziektebeelden en klachten veroorzaken, afhankelijk van het type HPV. In *tabel 5.1* staat deze relatie weergegeven. Onderzoeksresultaten wijzen erop dat een groot deel van de HPV-geïnfecteerden geen klachten heeft en de infectie - waarschijnlijk - geheel asymptomatisch verloopt.

Condylomata acuminata

De genitale wratten kunnen worden omschreven als exofytisch groeiende wratten, die vooral genitaal en anogenitaal zijn gelokaliseerd en door verschillende typen HPV, meestal 6 of 11, worden veroorzaakt. Naast genitale wratten kunnen deze typen HPV ook aanleiding geven tot het ontstaan van andere (sub)klinische verschijnselen.¹¹

Bij de man worden genitale wratten gevonden op het frenulum, de sulcus coronarius, de glans penis, de meatus urethrae en op de schacht van de penis. Ook het scrotum en de anus kunnen geïnfecteerd zijn. Mannen met urethrale condylomata kunnen bloedingen of afscheiding uit de urethra krijgen. De meesten echter blijven zonder symptomen en zijn een bron van besmetting voor hun seksuele partners.

Bij de vrouw worden de genitale wratten vooral in het achterste deel van de introitus vaginae, op de labia minora en de clitoris gevonden. Op de labia majora, de urethra, het perineum en de anus kunnen echter ook genitale wratten voorkomen.¹² HPV-infecties van de vulva verlopen vaak asymptomatisch of zijn moeilijk detecteerbaar in de vorm van 'micro-wratten' of vlakke condylomen (deze kunnen worden aangetoond met colposcopie na behandeling met azijnzuur).

Cervixcarcinoom

In het algemeen kan men stellen dat de voorstadiën van baarmoederhalskanker (CIN) en micro-invasieve carcinomen symptomeloos zijn of pre-klinisch verlopen. Hooguit vindt er in deze fase een enigszins verhoogde vaginale fluor (afscheiding) plaats. De echte symptomen duidend op baarmoederhalskanker treden meestal pas op als er al sprake is van een macro-invasief carcinoom en kenmerken zich door onregelmatig vaginaal bloedverlies en contactbloedingen. Met name bij het ontbreken van seksueel contact kunnen de klachten zich nog veel later openbaren. Deze late klachten zijn o.a. pijn in een been of in de rug door ingroei van zenuwbanen, of zwelling van een been door lymfestuwning.³⁰

Tabel 5.1. De associatie van een aantal HPV met humane laesies

| HPV-type | Geassocieerde humane laesie |
|---|--|
| 1, 2, 4 | gewone huidwratten |
| 3, 10 | platte wratten |
| 5,8,9,12,14,15,19,25,36 | wratten en tumoren in patiënten met epidermodysplasia verruciformis |
| 6,11,42,25 | condylomata acuminata, laryngeale papilloma's, dysplasie van genitaal epitheel |
| 13,32 | laesies in mond-keelholte |
| 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68 | dysplasie en tumoren van de tractus genitalis |
| 30,40 | laryngeale tumor |

Interactie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV)

Een gelijktijdige HIV-infectie verergert het symptomatische beloop van infecties met HPV. Bij genitale wratten en HPV-infecties wordt een verhoogde frequentie van recidieven en hogere prevalentie van maligne anogenitale laesies gevonden. Tevens worden meer afwijkende cytologische of histologische uitslagen gevonden. De effectiviteit van therapie neemt af bij gelijktijdige HIV-infectie.³¹

Genitale laesies vanwege HPV-infecties verhogen de kans op het verwerven van een HIV-infectie. De risico's zijn ongeveer gelijk voor vrouwen (odds ratio (vergelijkbaar met het relatieve risico) is 3,5 (range 3,1-4,1) en voor homoseksuele mannen (OR=3,3 bij duidelijk aanwezige genitale wratten en

OR=3,7 bij laesies gevonden bij klinisch onderzoek).³¹ Voor homoseksuele mannen werd een sterke relatie gevonden tussen de aanwezigheid van HPV-DNA in en rond de anus en seroconversie van HIV (OR=10,4; 95% BI 1,9-56,6).³¹

5.1.3 Diagnostiek van HPV-infecties

Bij de diagnostiek van genitale wratten en cervixcarcinoom speelt de detectie van HPV geen rol. Op grond van het klinisch beeld en cytologisch/histologisch onderzoek wordt de diagnose gesteld. Ten behoeve van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker en het kunnen voorspellen van het verdere verloop van een CIN-laesie worden wel HPV-detectiemethoden ontwikkeld en geëvalueerd.

Condylomata acuminata

Condylomata acuminata worden meestal, op het klinische beeld, met het blote oog of met colposcopisch onderzoek gediagnosticeerd, bij vlakke wratten vaak na toediening van een 3-5% azijnzuuroplossing. Bij mannen kan het onderzoek worden uitgebreid met peniscopie en urethrosopie. In geval van twijfel wordt het nemen van een biopt aanbevolen. Histopathologisch het meest karakteristiek zijn de koilocyten in de hogere epitheellagen en de verhoorningsstoornissen (parakeratose, hyperkeratose en dyskeratose). In het algemeen zijn de kernen vergroot, onregelmatig van vorm en hyperchromatisch.³² Bij anale wratten is het onderscheid ten opzichte van de overigens zelden voorkomende condylomata lata niet altijd eenvoudig en is serologisch onderzoek op syfilis gewenst. Routinematig uitvoeren van HPV-detectie- en -typeringsonderzoek is niet geïndiceerd omdat het geen richting geeft aan het klinisch beleid bij deze aan HPV geassocieerde afwijkingen.³² De wenselijkheid van onderzoek naar cytologische afwijkingen van de cervix indien genitale wratten bij vrouwen worden gevonden is voorsnog onderwerp van discussie.

Cervixcarcinoom

De ernst van de aandoening, het ontbreken van symptomen in de vroege stadia van baarmoederhalskanker, de mogelijkheid tot interventie en behandeling en de mate van voorkomen hebben geleid tot een opsporingsprogramma van zich ontwikkelende cervixtumoren.

Cytologie

Momenteel vindt vroeg-diagnostiek van baarmoederhalskanker plaats door het maken van een uitstrijkje van de epitheelcellen van de baarmoederhals, waarna microscopisch gekeken wordt naar de aanwezigheid van morfologisch afwijkende cellen. Op basis van het uitstrijkje wordt een cytologische indeling gemaakt van de ernst van de laesie volgens de PAP-classificatie (Papanicolaou). In Nederland wordt een gemodificeerde versie van deze PAP-classificatie gebruikt.³³ Indien op basis van de cytologie een ernstige laesie wordt verondersteld, wordt onder colposcopie een biopt afgenomen voor histologisch onderzoek. Tot 1996 volgde verwijzing naar de gynaecoloog voor een colposcopisch gerichte biopsie indien bij het bevolkingsonderzoek tweemaal een licht afwijkende cytologische bevinding (PAP 2 en 3A1) of éénmaal een ernstig afwijkende cytologische bevinding (PAP 3A2, PAP 4 en 5) geconstateerd was. Vanaf 1996 is bij het bevolkingsonderzoek zowel het herhalingsadvies voor een uitstrijkje alsmede het verwijzingsadvies strikt afhankelijk van de KOPAC-classificatie.³⁴ KOPAC is een acroniem van de verschillende te beoordelen aspecten van het uitstrijkje, te weten de kwaliteit, de aanwezigheid van ontsteking, de morfologie van het plaveisel- en

cilinderepitheel en andere afwijkingen (tabel 5.2). De KOPAC-classificatie vormt in Nederland overigens al enkele jaren de basis voor de PAP-classificatie.

Tabel 5.2. Het KOPAC B-classificatiesysteem

| | K Kwaliteit | O Ontstekings- verschijnselen | P Plaveiselepitheel | A Andere afwijkin- gen endometrium | C Cilinderepitheel endocervix |
|---|-------------------------------------|--|--------------------------------|---|--|
| 1 | endocervicale (ec) cellen | virusinfectie | geen afwijkingen | geen andere afwijkingen | geen afwijkingen |
| 2 | squameus metaplastische (sm) cellen | <i>Trichomonas vaginalis</i> | abnormale plaveiselcellen | epitheel atrofie | geen endocervicale cellen |
| 3 | endometrium (em) cellen | bacteriële infectie | atypische squameuze metaplasie | atypische reparatiereactie | enkele atypische endocervicale cellen |
| 4 | ec + sm cellen | <i>Candida (Monilia) albicans</i> | geringe dysplasie | geringe atypie endometrium | endocervix geringe atypie |
| 5 | ec + em cellen | <i>Haemophilus vaginalis</i> | matige dysplasie | matige atypie endometrium | endocervix matige atypie |
| 6 | sm + em cellen | geen infectie | ernstige dysplasie | ernstige atypie endometrium | endocervix ernstige atypie |
| 7 | ec + sm + em cellen | <i>Actinomyces</i> | carcinoma in situ | adenocarcinoom endometrium | endocervix adenoca. in situ |
| 8 | uitsluitend plaveiselcellen | <i>Chlamydia trachomatis</i> | microinvasief carcinoom | metastase maligne tumor | n.v.t. |
| 9 | n.v.t. | niet-specifieke ontsteking | invasief carcinoom | n.v.t. | endocervix adenocarcinoom |

| Beoordeelbaarheid | probleem |
|---|---|
| 1 goed beoordeelbaar | a veel bloed b veel leucocyten |
| 2 voldoende beoordeelbaar, maar beperkt door: (probleem typering) | c te weinig epitheelcelle d slechte fixatie e mechanische beschadiging |
| 3 niet beoordeelbaar door: (probleem typering) | f cytolyse g te dikke uitstrijk h te weinig plaveiselcellen bij veel endocervicale cellen i ontbreken van endocervicale cilindercellen |

Indien de laesies groot genoeg zijn kunnen deze ook met een colposcoop worden waargenomen. Als op basis van de cytologie een ernstige laesie wordt verondersteld (herhaaldelijk PAP III of hoger), wordt (na colposcopie) een biopt afgenomen voor histologisch onderzoek. Bij histologische beoordeling wordt de ernst van de afwijking aan het epitheel en het daaronder liggende weefsel nader bepaald. Deze histologische indeling wordt uitgedrukt als cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN), variërend van CIN 0 tot en met CIN III, carcinoma in situ en invasief carcinoom.¹⁷

Het uitstrijkje is, voornamelijk door afhankelijkheid van de wijze van afname en de sterke intra- en inter-observer variatie in classificatie, een test met een lage sensitiviteit en specificiteit. Geschat wordt dat in geval van CIN III 30-40% van de uitstrijkjes fout-negatief is, bij invasief carcinoom ligt dit percentage op 10-15%.^{20 35} De betrekkelijk lage sensitiviteit wordt voor een groot deel gecompenseerd door het bevolkingsonderzoek met een interval van 5 jaar (vanaf 1996; voorheen 3

jaar) te herhalen. Door deze frequente herhaling en de lange premaligne fase van baarmoederhalskanker wordt het aantal intervalcarcinomen in Nederland geschat op 8 (bij een interval van 5 jaar 13) per 100.000 vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek deelnemen. Het gemiddelde opkomstpercentage in het screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker in Nederland (waarin alle vrouwen tussen de 35 en 55 jaar, vanaf 1996 tussen de 30 en 60 jaar, worden opgeroepen) bedraagt ongeveer 38%.³⁶ Uit de gegevens van dit bevolkingsonderzoek in 1989 blijkt dat bij circa 7/1000 uitstrijkjes matige dysplasie werd geconstateerd (PAP 3A) en bij 3/1000 ernstige dysplasie en invasief carcinoom (PAP 3B en hoger).³⁶ Uit onderzoeken in Engeland, Canada, Australië, Nieuw Zeeland, Noorwegen en Duitsland blijkt de incidentie van en de sterfte door baarmoederhalskanker onder jonge vrouwen (in de leeftijdscategorie van 25 tot 29 jaar) toe te nemen, ondanks een vrijwel overal afnemende totale incidentie en mortaliteit in de laatste decennia.³⁷ In Nederland wordt deze verschuiving naar jongere leeftijdsgroepen in de periode 1975-1987 ook waargenomen.³⁸ Hiervoor is momenteel nog geen afdoende verklaring gevonden.

HPV test

Het risico op baarmoederhalskanker voor de verschillende hoog risico HPV typen (*tabel 5.1*) is gelijk. Hierdoor kan dan ook worden volstaan met testen die alle 14 oncogene HPV typen in één keer aantonen (consensus primers gebaseerde PCR [o.a. 11], Hybrid Capture). De prognostische waarde van nieuwe, goed te standaardiseren, DNA-detectie methoden wordt momenteel onderzocht. Mogelijk zal de HPV-detectie door de PCR in de nabije toekomst het uitstrijkje kunnen aanvullen en leiden tot een verbeterde vroeg-diagnostiek van baarmoederhalskanker. Hiervoor worden op het moment besliskundige schema's ontwikkeld; echter, voor het zover is, dient meer informatie over de voorspellende waarde van HPV-detectie beschikbaar te komen. Het eerste onderzoek naar de voorspellende waarde van de HPV-detectie met PCR in een cohort vrouwen met normale cytologie (PAP 1 en 2) die deelnamen aan het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker liet zien, dat vrouwen met een positieve HPV test voor hoog-risico typen 116 (95% BI 13 - 990) keer meer kans hadden in de follow-up van 40 maanden ernstige dysplasie (CIN III) te ontwikkelen, dan vrouwen met een negatieve test.¹⁶ Uit deze follow-up studies blijkt ook dat 70-80% van de vrouwen met cytomorfologisch normale uitstrijkjes het virus in één jaar heeft opgeruimd.^{16 39} Een persistente hoog risico HPV infectie is essentieel voor het ontstaan en handhaven van een CIN III laesie.³⁹ Bij het identificeren van vrouwen met een CIN III laesie door middel van een herhaalde test na 6 maanden na een initiële PAP 3a is de kans op fout-negatieve of fout-positieve uitslagen sterk afgenomen na toevoegen van een hoog risico HPV test naast de cytologie.³⁹

Samenvattend, een test op hoog risico HPV is van belang bij vrouwen met licht afwijkende cytologie en voor de follow-up van vrouwen die behandeld zijn voor CIN laesies. Vanuit efficiëntie overwegingen en kosten-batenanalyse lijkt voor primaire screening op baarmoederhalskanker de combinatie van een hoog risico HPV test met het baarmoederhalsuitstrijkje momenteel de beste kansen te maken. Een definitief standpunt om HPV testen voor primaire screening te gebruiken kan pas ingenomen worden na het afronden van een momenteel lopend gerandomiseerd grootschalig onderzoek bij 44.000 vrouwen, waarbij screening door middel van een combinatie van uitstrijkje tezamen met een test op hoog risico HPV vergeleken wordt met screening door middel van het klassieke cervix uitstrijkje.

Concluderend, gezien de causale rol van hoog-risico HPV typen in het ontstaan van baarmoederhalskanker, heeft het testen op HPV een potentiële rol in de klinische diagnostiek:

- als een toevoeging aan de cytologische diagnostiek van PAP 2/3A1, ook wel in Amerika aangeduid als 'ASCUS' (atypical squamous cells of undetermined significance) of 'AGUS' (atypical glandular

- cells of undetermined significance), doordat testen op HPV een hoge sensitiviteit heeft voor de identificatie van onderliggende CIN II en III laesies;
- voor de identificatie van vrouwen met een milde tot matige afwijkende cytologie (PAP 3A1 t/m PAP 3A2), waarvan progressie van de onderliggende CIN laesie verwacht wordt; deze vrouwen kunnen een colposcopische gerichte biopsie ondergaan;
 - voor de detectie van resterende of terugkerende CIN laesie na behandeling;
 - als een toegevoegde test voor de primaire screening op baarmoederhalskanker en voorstadia.

5.1.4 Behandeling van HPV-infecties

Condylomata acuminata

In de meeste gevallen zal de therapie bestaan uit een fysische of chemische destructie van de duidelijk zichtbare laesies. Het grootste deel van de genitale en (peri-)anale wratten kunnen met podofylline⁴⁰ of trichloorazijnzuur worden behandeld. Andere, minder gebruikte middelen die lokaal kunnen worden toegepast zijn 5-fluorouracil en interferon.⁴¹ Veel gebruikte fysische therapieën zijn cryotherapie met behulp van vloeibare stikstof, electrocoagulatie, excisie en lasertherapie.⁴⁰ Chirurgische therapie wordt meestal pas toegepast indien chemo- en cryotherapie onvoldoende effect hebben of niet kunnen worden toegepast. Dit is het geval bij aandoeningen die door hun ligging moeilijk te behandelen zijn (cervicale, vaginale, ano-rectale wratten of in de urethra gelocaliseerde condylomata).¹² Hoewel er verschillende therapieën bestaan is geen ervan afdoende vanwege de hardnekkigheid van sommige genitale wratten en is vaak een combinatie van therapieën noodzakelijk. Wanneer geheel geen therapie wordt ingesteld is de kans op spontane regressie hoog en zal 70% van de genitale wratten binnen twee jaar verdwijnen.¹²

Cervixcarcinoom

Indien de diagnose in een vroeg stadium van de ziekte wordt gesteld (CIN I-III), en er dus nog geen sprake is van invasief carcinoom, is de prognose zeer goed. Afhankelijk van de ernst van de laesie kan door middel van conisatie, cryo/laser-therapie, elektrische lus, hysterectomie en soms radiotherapie, in deze stadia een vijfjaarsoverleving van bijna 100% worden bereikt.⁴²

In verder gevorderde stadia van baarmoederhalskanker bestaat de behandeling uit chirurgie aangevuld met, of vervangen door, radiotherapie. De vijfjaarsoverleving varieert in die gevallen van 90% tot minder dan 10%, afhankelijk van de mate van invasie en metastasering. Indien na een uitgebreide primaire behandeling opnieuw baarmoederhalskanker of metastasen wordt geconstateerd, volgt een recidief-behandeling. Deze bestaat in circa 30% van de vrouwen uit een curatieve behandeling, de overige 70% krijgt een terminale (verzachtende) behandeling. De totale vijfjaarsoverleving na een recidief-behandeling bedraagt slechts 3-6%.⁴² Gezien de causale rol van HPV bij baarmoederhalskanker wordt er momenteel gewerkt aan de ontwikkeling van een profylactisch en/of therapeutisch vaccin.

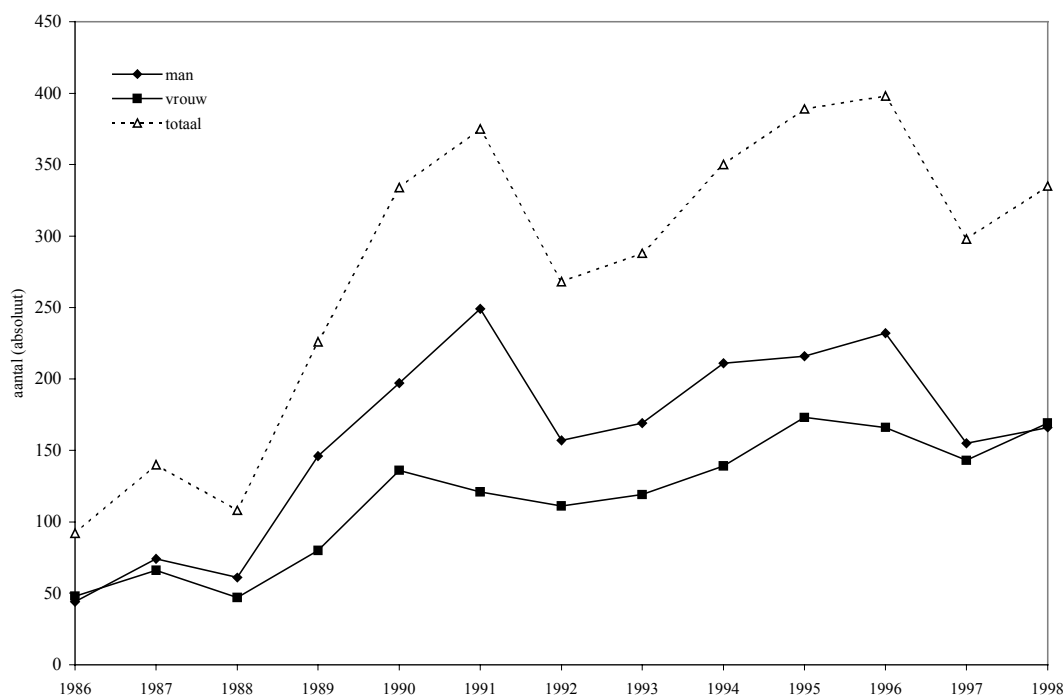
5.2 Het voorkomen van genitale HPV-infecties in Nederland

R.J. Beuker, J. Rijlaarsdam

5.2.1 Incidentie en prevalentie

Over het voorkomen van virale SOA zoals genitale wratten en genitale herpes zijn geen betrouwbare informatiebronnen beschikbaar.

Binnen de SOA-registratie (excl. Amsterdam omdat deze tot 1997 geen informatie verstrekke over genitale wratten) wordt vanaf begin 1986 een stijging van het jaarlijks aantal geregistreerde gevallen met genitale wratten gezien met pieken van 375 en 398 in respectievelijk 1991 en 1996 (zie *figuur 5.2*). Na een daling in 1997 (298 gevallen) is het aantal gevallen in 1998 weer toegenomen tot 335 (primo-infecties en recidieven). Het percentage genitale wratten van het totaal aantal ingestuurde kaarten volgt ook een stijgende trend van 1,2% in 1986 tot 4,4% in 1991, waarna een stabilisering volgt met 3,2% in 1998. In de SOA-registratie ligt de piek van voorkomen bij vrouwen op jongere leeftijd (20-24 jaar) dan bij mannen (25-29 jaar).



Figuur 5.2. Absolute aantallen van genitale wratten, SOA-registratie, 1986-1998, excl. Amsterdam. (Bron: RIVM)

Op de Amsterdamse SOA-polikliniek wordt een daling gezien in het gerapporteerde aantal patiënten met genitale wratten van 579 tot 278 in respectievelijk 1986 en 1992. Hierna volgt een stijging tot 580 in 1999. Uitgedrukt als percentage van het aantal consulten wordt een soortgelijke trend gezien met 2,8% en 2,2% in respectievelijk 1986 en 1992 en 3,3% in 1999.⁴³ Ook kan onderscheid gemaakt worden tussen een primo-infectie of recidief. In 1999 betrof 78% van de genitale wratten bij de SOA-polikliniek in Amsterdam een primo-infectie. De incidentie van genitale wratten in de huisartspraktijk wordt geschat op 1 per 1000 patiënten met een evenredige verhouding tussen mannen en vrouwen.⁴⁴

In een prospectieve cohortstudie tussen 1988 en 1992 onder heteroseksuele mannen en vrouwen met wisselende seksuele contacten werd bij 37 van de 162 deelnemende vrouwen (23%) en 24 van de 85 deelnemende mannen (28%) bij binnenkomst in de studie HPV/DNA-gevonden. Van de HPV/DNA-positieve vrouwen en mannen bleek bij achtereenvolgens 68% en 92% geen (sub)klinische manifestaties te zijn van de infectie. Blijkbaar is een aanzienlijk aantal HPV-geïnfecteerden zonder symptomen. Een gedeelte van deze populatie werd over een langere tijd gevolgd: onder deelnemende vrouwen werden 73 nieuwe infecties gezien op 155 persoonsjaren (47,1/ 100.000), bij mannen 33 nieuwe infecties op 65 persoonsjaren (50,5/100.000).⁴⁵

5.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

De morbiditeit ten gevolge van een HPV-infectie hangt sterk samen met het type virus. De 'hoog-risico' HPV-typen kunnen, in samenwerking met andere factoren, tumoren veroorzaken. Jaarlijks worden tussen 700 en 750 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker geconstateerd.⁴⁶ In 1990 bedroeg het aantal ziekenhuisopnamen vanwege cervixcarcinoom 1600 (= 21,3 per 100.000 vrouwen); de sterfte bedroeg in 1997 234 (= 3,0 per 100.000 vrouwen).⁴⁷ De sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland is sinds het begin van de jaren 70 bijna gehalveerd en lijkt de laatste jaren langzaam voort te zetten. Met name bij vrouwen van 60 jaar en ouder wordt een daling gesignaleerd.⁴⁸ Een groot deel van de afname is te danken aan de introductie van een landelijk bevolkingsonderzoek voor de vroege opsporing van baarmoederhalskanker door middel van cervix-uitstrijkjes. De daling van het sterftecijfer was echter al enigszins ingezet voordat de screening werd gestart. Wel leek een verschuiving op te treden naar de jongere leeftijdscategorieën.⁴⁹

De benigne HPV-typen 6 en 11 leiden tot urogenitale infecties. Aangezien bij (hardnekkige) genitale wratten de therapie meestal bestaat uit lokale destructie van de genitale wratten brengt dit soms serieuze cosmetische en psychologische problemen met zich mee.

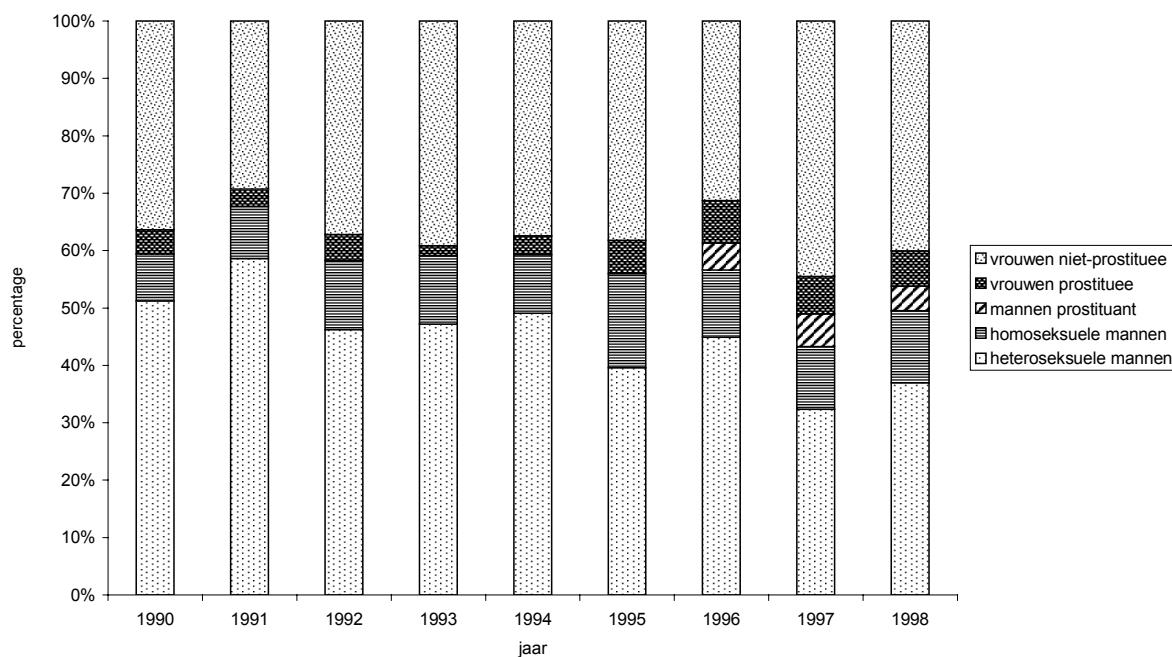
5.2.3 Risicofactoren voor genitale HPV-infecties

HPV-infectie en condylomata acuminata

Infectie met HPV en de ontwikkeling van condylomata acuminata is een direct gevolg van seksueel contact met een geïnfecteerd persoon met klinische of asymptomatische wratten. Het veelvuldig wisselen van partner evenals een jonge leeftijd zijn bekende onafhankelijke risicofactoren voor het verwerven van HPV. Verder lijkt het risico op HPV verhoogd te worden door roken (mogelijk als gevolg van de associatie met een risicovolle levensstijl), de anticonceptiepil en suppressie van het immuunsysteem zoals bij HIV-patiënten. Op de SOA-polikliniek in Amsterdam is het percentage van de vrouwen met genitale wratten (primo-infecties) werkzaam in de prostitutie gedaald van 33% in 1993 tot 10% in 1999.⁴³ Het percentage mannen met genitale wratten dat prostituant is, bleef tot 1998 constant rond 11%, maar daalde tot 6% in 1999. Over de periode 1991-1995 was ongeveer eenderde van de mannen met genitale wratten (primo-infecties) homo- of biseksueel; in 1996 steeg dit tot 47% waarna het weer afnam tot 41% in 1999.

Jaarlijks zijn in de SOA-registratie, (excl. GG&GD Amsterdam) tussen de 224 en 393 gevallen van genitale wratten (zowel primo als recidief) geregistreerd. Het aantal bezoekers met genitale wratten in verschillende risicogroepen fluctueert sterk. Met name in de jaren 1995-1996 zijn tijdelijke stijgingen

zichtbaar. In *figuur 5.3* is te zien dat het aandeel van heteroseksuele mannen in het totaal aantal patiënten met genitale wratten is afgenomen ten opzichte van het begin van de jaren 90. Sinds 1996 worden prostituanten als aparte groep vermeld (n=14 in 1998). Van de mannen met genitale wratten was 21% homoseksueel (n=35). Dit is een daling ten opzichte van 1995. Van de vrouwen met genitale wratten was in 1998 13% prostituee (n=20). Ten opzichte van de eerste helft van de jaren 90 is dit een verdubbeling. Het percentage niet-prostituerende vrouwen met genitale wratten was min of meer stabiel in de laatste jaren. In *figuur 5.3* is dit minder duidelijk te zien omdat dit een weergave van het totaal (mannen en vrouwen).



Figuur 5.3. Genitale wratten naar risicogroep, SOA-registratie 1990-1998. (Bron:RIVM)

In de laatste jaren werd (internationaal) onderzoek meestal uitgevoerd met een op PCR gebaseerde detectiemethode. De eerder genoemde risicofactoren voor HPV werden ook met deze nieuwe diagnostiek bevestigd.^{50 51 52 53 54 55 56 57} Een beschermend effect van condoomgebruik op HPV-infectie en cervicale intraepitheliale laesies werd soms wel^{54 58} en soms niet gevonden.⁵⁶

HPV-infectie en cervixcarcinoom

Er zijn enkele aanwijzingen dat de risicofactoren voor infecties met HPV typen 6 en 8 voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom verschillen van die voor hoog-risico HPV typen (zoals HPV 16, 18, 31, 33 en 35): laag-risico typen hadden enkel een verband met het aantal partners bij vrouwen jonger dan 40 jaar, terwijl hoog risico typen in verband werden gebracht met veel partners en een jonge leeftijd bij het eerste seksuele contact voor vrouwen in alle leeftijds-categorieën.^{53 59} Het ontstaan van cervixcarcinoom is een multicausaal proces waarbij naast de aanwezigheid van HPV nog een aantal andere biologische en seksuele factoren een rol spelen. Factoren die van belang zijn bij de spontane regressie van laesies, het persisteren van laesies en bij de progressie van milde cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN I) naar meer ernstige dysplasie, carcinoma in situ (CIN III) en vervolgens naar cervixcarcinoom zijn nog steeds grotendeels onbekend. Diverse onderzoeken, waaronder Nederlandse, hebben laten zien dat de prevalentie van HPV, vooral van de hoog-risico typen 16 en 18, laag is in cytomorfologisch normale cervixuitstrijkjes en toeneemt met de ernst van de cervicale intraepitheliale neoplasie.^{60 61 62 58} Risicofactoren die meer algemeen in verband zijn

gebracht met (progressie naar) cervixcarcinoom zijn HPV-type, suppressie van de cel-gemedieerde immuniteit, hormonale invloeden van zwangerschap en het gebruik van orale anticonceptie, deficiënties van bepaalde voedingsstoffen, roken, veel seksuele partners, co-infecties met andere pathogenen en een hogere leeftijd.^{63 64 65 66} In Nederland heeft een prospectief onderzoek naar progressie bij vrouwen met een abnormaal cervixuitstrijkje bij opname in het onderzoek laten zien dat een persisterende HPV infectie samenhangt met het ontstaan van laesies geclassificeerd als CIN III.^{39 67} Er werd geen progressie gezien in afwezigheid van HPV DNA of bij laag risico HPV typen en er werd nauwelijks een effect op de progressie gezien van leeftijd, aantal partners, leeftijd bij het eerste seksuele contact en roken.⁶⁷ Deze bevindingen sluiten aan bij Amerikaans onderzoek naar factoren van belang bij het persisteren van squameuze intraepitheliale laesies: leeftijd, etniciteit, opleiding, seksueel gedrag, roken en het gebruik van orale anticonceptie bleken geen rol te spelen in tegenstelling tot het blijvend aantoonbaar zijn van (type-specifieke) HPV DNA en een hoge virale 'load'.⁶⁸ In Amsterdam bleken onder heteroseksuele vrouwen met meer dan vijf recente partners meer persisterende infecties aanwezig te zijn (minstens 20%) dan onder heteroseksuele mannen met meerdere partners (6%).⁴⁴

5.2.4 Vergelijking met het buitenland

Er zijn weinig epidemiologische gegevens beschikbaar over het voorkomen van genitale wratten. In Engeland en Wales, waar genitale wratten door SOA-poliklinieken worden gemeld, vormen genitale wratten de meest gediagnosticeerde SOA⁶⁹. Sinds 1991 is het aantal diagnoses van anogenitale wratten gestegen, waarbij het een steeds groter deel ging uitmaken van het totaal aantal diagnoses in SOA-poliklinieken: van 10% in 1981 tot 22% in 1998. De incidentie van anogenitale wratten is gestegen tot 126 diagnoses per 100.000 mannen en 115 per 100.000 vrouwen in 1998 (vergelijk gonorrhoe: 25 per 100.000 inwoners). In de Verenigde Staten zijn naar schatting 20 miljoen mensen geïnfecteerd met HPV, terwijl jaarlijks 5,5 miljoen nieuwe infecties plaatsvinden.⁷⁰ Genitale wratten zijn de meest voorkomende virale SOA in de VS. Sinds medio jaren 80 wordt in de VS een daling in primo-infecties gezien van 361.000 in 1987, 240.000 in 1995 tot 200.000 in 1998.

5.3 Samenvatting en conclusies

In de afgelopen jaren is wederom vooruitgang geboekt in het inzicht over de associatie van de hoog-risico HPV-types en het ontstaan van cervixcarcinoom. De persisterende aanwezigheid van het HPV is een belangrijke voorspeller geworden voor de progressie tot CIN. Bij het klaren van de infectie is er een grote kans op regressie van de laesie. Baarmoederhalskanker kan daarom worden gezien als een late en zeldzame complicatie van een persisterende HPV-infectie. In de toekomst zal deze bevinding (nog onbekende) consequenties hebben voor de opzet van het bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom en voor de ontwikkeling van een profylactisch of therapeutisch vaccin.

Over het voorkomen van genitale wratten zijn geen eenduidige gegevens beschikbaar; gegevens uit de SOA-registratie en de Amsterdamse SOA-polikliniek laten voor Nederland, analoog aan andere Europese landen, een gestaag toenemende trend zien en een verschuiving in risicogroepen. Het aandeel van de homoseksuele mannen lijkt daarin toe te nemen. Het is echter de vraag hoe deze cijfers kunnen worden geïnterpreteerd; de indruk bestaat dat patiënten met genitale wratten en genitale herpes vaker de huisarts consulteren dan patiënten met een andere SOA, en dat genitale wratten binnen de SOA-polikliniek vaak als een additionele SOA worden gevonden. Genitale wratten zijn tegenwoordig eenvoudiger te behandelen dan voorheen maar een kwart van de patiënten heeft na behandeling last van recidiverende episodes.

5.4 Referenties

- 1 Oriel D. Genitale human papillomavirus infection. H.38. In: Sexually Transmitted Diseases. Eds. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ. McGraw-Hill, 1990.
- 2 Hausen H zur. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Current Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
- 3 Franco EL. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. *Rev Inf Diseases* 1991;13:1195-206.
- 4 Schegel R. Papillomaviruses and human cancer. *Seminars in Virology* 1990;1:297-306.
- 5 Hausen H zur. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996;1288:55-78.
- 6 Myers G, Bernard HU, Favre M, Icenogle J, Ranst M van, Wheeler C. Human papillomavirus 1994-1997: A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences.
- 7 Villiers EM de. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:4898-903.
- 8 Munger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 1989;63:4417-21.
- 9 Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-7.
- 10 Vousden K, Doniger J, DiPaolo JA, Lowy D. The E7 open reading frame of human papillomavirus type 16 encodes a transforming gene. *Oncogene Res* 1988;3:167-75.
- 11 Joost Th. van, Stolz E. Condylomata acuminata en verwante aandoeningen door humaan papillomavirus; klinische en immunologische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132;45:2052-7.
- 12 Ansink-Schipper MC, Doornum GJJ van. Diagnostiek en therapie. Mede namens Aarts GJ, Blog FW, Bleker OP, Boissevain W, Henquet CJM, Hoed W den, Karthaus PPM, Stolz E en Wigtersma L. In: Verslag consensus-bijeenkomst, curatief beleid bij sexueel overdraagbare aandoeningen, 1992.
- 13 Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
- 14 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer A, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- 15 Brule AJC van den, Walboomers JMM, du Maine M, Kenemans P, Meijer CJLM. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991;48(3):404-8.
- 16 Rozendaal L, Walboomers JMM, Linden JC van der, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst ThJM, Ballegooijen M van, Meijer CJLM. PCR-Based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-769.
- 17 Ferency A, Winkler B. Cervical intraepithelial neoplasia and condyloma. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 3rd ed. New York: 1987:177-217.
- 18 Koss LG. The papanicolaou test for cervical cancer detection. A Triumph and a Tragedy. *JAMA* 1989;261(5):737-43.
- 19 Oortmarssen GJ van, Habbema JDF. Epidemiological evidence for age dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991;64:559-565.
- 20 Ballegooijen M van, Boer R, Oortmarssen GJ van, Koopmanschap MA, Lubbe JThN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: leeftijds grenzen en intervallen. Een geactualiseerde kosteneffectiviteitsanalyse. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1993.
- 21 Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EKJ, Meijer CJLM and Kenemans P. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-311.
- 22 Brule AJC Van den, Snijders PJF, Gordijn RLJ, Bleker OP, Meijer CJLM, Walboomers JMM. General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas. *Int J Cancer* 1990; 45: 644-9.
- 23 Hausen H zur. Papillomaviruses as carcinomaviruses. In: Klein G, ed. *Advances in viral oncology*. New York: Raven Press, 1990: 1-26.

- 24 Shah KV. Papillomavirus infections of the respiratory tract, the conjunctiva, and the oral cavity. In: Pfister H. (ed.) Papillomaviruses and human cancer. Boca Raton. Florida: CRC Press Inc, 1990:73-90.
- 25 Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children; clinical and virologic evaluation for sexual abuse. Arch Dermatol 1990;126:1575-80.
- 26 Lacey CJN. Genital warts in children. Papillomavirus Rep 1991;2:31-3.
- 27 Roman A, Fife K. Human papillomavirus DNA associated with foreskins of normal newborns. J Infect Dis 1986;153:855-61.
- 28 Davis AJ, Emans SJ. Human papilloma virus infection in the pediatric and adolescent patient. J Pediatr 1989;115:1-9.
- 29 Sand PK, Bowen LW, Blischke SO, Ostergard DR. Evaluation of male consorts of women with genital human papillomavirus infections. Obstet Gynecol 1986;2:679-81.
- 30 Ballegooijen M van, Lubbe JThN, van Oortmarssen GJ. Baarmoederhalskanker: epidemiologie, ziektebeloop en vroege opsporing. In: Habbema JDF, et al. (eds.) De kosten effecten van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. Eindrapport: hoofdtekst en bijlagen. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke gezondheidszorg, bijlage A, 1988.
- 31 Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis 1992;19:61-77.
- 32 Burger MPM. De oncologische betekenis van soa en implicaties voor het beleid. In: Verslag consensus-bijeenkomst, curatief beleid bij sexueel overdraagbare aandoeningen, 1992.
- 33 Vooijs GP. De advisering bij afwijkende bevindingen van cytologisch onderzoek van de cervix uteri. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131:1662-63.
- 34 Hanselaar AGJM. Het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. Een uniform model voor cytopathologisch onderzoek. Medisch Contact 1995;50:1590-92.
- 35 Giard RWM, Bosman FT. Een normaal uitstrijkje en toch baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:2311-14.
- 36 Boon ME, Beck S. Door huisartsen uitgevoerd bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom. Medisch Contact 1991;46:23-27.
- 37 Muñoz N, Bosch FX. Epidemiology of cervical cancer. p 9-39. In: Human Papillomavirus and Cervical Cancer. IARC Scientific Publications No.94. N Muñoz, Bosch FX, Jensen OM (eds.), Lyon, 1989.
- 38 Coebergh JWW, Heijden LH van der. Cancer incidence and survival 1975-1987. Eindhoven cancer registry 1991.
39. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, Linden HC van der, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJLM. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999;354:20-25.
- 40 Anonymous. Condylomata acuminata en subklinische humaan papilloma-virus (HPV) infecties. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen. 2 ed. 1997:62-66.
- 41 Gross G, Ikenberg H, Roussaki A, Drees N, Schopf E. Systemic treatment of condylomata acuminata with recombinant interferon-alpha-2A: low-dose superior to the high-dose regimen. Chemotherapy 1986;32:537-41.
- 42 Ballegooijen M van. De diagnostiek en behandeling van baarmoederhalskanker. In: Habbema JDF, et al. eds. De kosten effecten van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. Eindrapport: hoofdtekst en bijlagen. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, bijlage B, 1988.
- 43 GG&GD Amsterdam. Dienst SOA-bestrijding. Jaarverslagen 1985-1999. Amsterdam: 1986-2000.
- 44 Versteeg JW et al. NHG standaard Condylomata acuminata. Huisarts en Wetenschap 1995; 38: 581-4.
- 45 Doornum GJJ van, Prins M, Juffermans LHJ, Hooykaas C, Hoek JAR van den, Coutinho RA, Quint WGV. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. Genitourin Med 1994;70:240-246.
- 46 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijk JAAM van. Incidence of cancer in the Netherlands 1996. Utrecht, Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.
- 47 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per primaire doodsoorzaak, 2000 [Online]. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>.
- 48 Leer EM van, Cleton FJ, Leeuwen FE van. Signaleringsrapport kanker 1999. Nederlandse Kankerbestrijding, 2000.
- 49 Giard RWM, Coebergh JWW, Wijnen JA. Tegenvallende effectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Geneesk 1996;141(7):317-21.
- 50 Ley C, Bauer HM, Reingold A et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991;83:997-1003.

- 51 Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis* 1993;20:279-85.
- 52 Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis* 1993;20:286-9.
- 53 Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
- 54 Hippelainen M, Syrjanen S, Hippelainen M et al. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 1993;20:321-8.
- 55 Doornum GJ van, Hoek JAR van den, Ameijden EJ van et al. Cervical HPV infection among HIV-infected prostitutes addicted to hard drugs. *J Med Virol* 1993;41:185-90.
- 56 Kataja V, Syrjanen S, Yliskoski M et al. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993;138:735-45.
- 57 Rode-Husman AM de, Walboomers JM, Hopman E et al. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol* 1995;46:97-102.
- 58 Kjaer SK, Brule AJC van den, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, Walboomers JMM, Meijer CJLM. Human papillomavirus – the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1996;65(5):601-6.
- 59 Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 1995;172:756-63.
- 60 Brule AJ van den, Walboomers JM, Du-Maine M, Kenemans P, Meijer CJ. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial Neoplasia. *Int J Cancer* 1991;48:404-8.
- 61 Claas EC, Quint WG, Pieters WJ, Burger MP, Oosterhuis WJ, Lindeman J. Human papillomavirus and the three group metaphase figure as markers of an increased risk for the development of cervical carcinoma. *Am J Pathol* 1992;140:497-502.
- 62 Venuti A, Badaracco G, Sedati A, Carbini R, Marcante ML. Determinants of human papillomavirus types 16 and 18 infections in the lower female genital tract in an Italian population. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:205-10.
- 63 Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69:114-9.
- 64 Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:1-37.
- 65 Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995;76 (Suppl):1888-901.
- 66 Bosch FX, Castellsague X, Munoz N et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1060-7.
- 67 Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-11.
- 68 Ho GY, Burk RD, Klein S et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-71.
- 69 Anonymous. Sexually transmitted disease quarterly report: anogenital warts and anogenital herpes simplex virus infection in England and Wales. *CDR-weekly* 1999;9(44):388-90.
- 70 National Institute of Allergy and Infectious Diseases NIAID 1999. Sexually transmitted diseases statistics [online]. Beschikbaar op: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdstats.htm>.

6. Hepatitis B

6.1 Het ziektebeeld van hepatitis B

R.A. de Man

6.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker

Er zijn inmiddels zeven verschillende hepatitis virussen bekend, het hepatitis A, B, C, D, E, G en TTV virus. De overdracht van HAV en HEV is met name feco-oraal, de overdracht van HCV voornamelijk parenteraal terwijl HBV zowel parenteraal, perinataal als seksueel wordt overgedragen. Het hepatitis D virus, voorheen delta-agens, is voor replicatie afhankelijk van een gelijktijdige acute of chronische infectie met het hepatitis B virus.¹ De overdracht van het hepatitis G en TTV virus is waarschijnlijk voornamelijk parenteraal. Gezien de zeer hoge achtergrond prevalentie en de lage frequentie van voorkomen bij populaties met acute hepatitis, staan hepatitis G en TTV laag op de differentiaal diagnostische lijst van een patiënt die zich presenteert met een acute hepatitis. Vanwege het belang van seksuele transmissie is het vervolg beperkt tot hepatitis B. HBV behoort tot de hepadnavirussen. Het virusgenoom bestaat uit een cirkelvormig, gedeeltelijk dubbelstrengs, DNA (HBV-DNA) omgeven door het hepatitis B kern eiwit ("core" antigeen, HBcAg). Dit kerngedeelte wordt omgeven door het hepatitis B oppervlakte eiwit ("surface" antigeen, HBsAg), het voormalige Australia antigeen.^{2 3 4} De betekenis van hepatitis B virus mutanten is de laatste jaren duidelijk geworden. Er worden tenminste drie typen mutant virussen onderscheiden:

1. Mutaties in het HBsAg: door een mutatie in de antigene determinant zijn deze virussen niet neutraliseerbaar door de klassieke en door vaccin opgewekte antistoffen. Incidenteel zijn dus ook vaccin failures beschreven. HBsAg mutanten zijn verder van belang bij patiënten onder immunosuppressie, welke behandeld worden met passieve immunisatie zoals in de levertransplantatie behandeling gebruikelijk is.
2. Pre-core mutanten. Pre-core mutant virussen zijn virussen waar in het pre-core gebied een mutatie is opgetreden. De hepatocyt kan wel HBsAg en HBcAg produceren maar geen HBeAg uitscheiden naar de bloedbaan, doordat het HBcAg niet geknipt kan worden. Indien men bij deze patiënten de klassieke serologische testen aanhoudt, zijn deze HBeAg-negatief. Bij het HBV DNA onderzoek blijken ze echter hoog viraemisch te zijn en vaak een actieve leverziekte te hebben. Deze patiëntpopulatie komt met name voor in gebieden rond de mediterrane zee. De incidentie van pre-core mutanten in Nederland is niet bekend.
3. Mutaties in het polymerase gebied van het hepatitis B virus ontstaan met name onder invloed van antivirale therapie met nucleoside analogen zoals lamivudine (Zeffix; Epivir). De klinische implicaties zijn zeer wisselend van geringe verhoging van serum transaminasen tot ernstige fulminante hepatitis. Gastheer factoren zoals het gebruik van immuun suppressie of de aanwezigheid van een HIV infectie lijken de uitkomst mede te bepalen. Het meten van de virale load middels HBV-DNA bepaling geeft weinig informatie over het bestaan van een mutatie omdat de mutant zowel een replicatie voordeel als een replicatie nadeel kan hebben, specifieke mutatie analyse is dan dus nodig.

Pathogenese acute hepatitis B

Hepatitis B virus vermenigvuldigt zich in de lever. HBV-DNA is echter ook in pancreas, mononucleaire cellen en leucocyten aangetoond.⁵ De betekenis hiervan is niet duidelijk. Afhankelijk van de initiële virale dosis is de incubatietijd 6 weken tot 6 maanden.⁶ De mate van virale replicatie is in belangrijke mate bepalend voor het natuurlijk verloop van de ziekte en de immunologische reactie van de gastheer voor de ernst van het verloop. Leverbeschadiging is niet indicatief voor de virulentie van het virus maar het gevolg van een sterke cellulaire immuunrespons van de gastheer. In ongeveer 90% van de acute infecties wordt het virus volledig geëlimineerd. Na enkele weken tot maanden verschijnen antistoffen tegen het HBsAg (antiHBs) verdwijnt het HBsAg en is de patiënt immuun. Ongeveer 1% van de acute infecties leidt tot een fulminante hepatitis met vaak fatale afloop. In 30% ontstaat geelzucht; in het merendeel van de patiënten verloopt de infectie zonder klinisch herkenbare geelzucht.

De ernst van een acute infectie is meestal groter bij een dubbelinfectie van HBV met HDV. Een superinfectie met HDV kan progressie in het verloop van chronische hepatitis B veroorzaken en tot leverziekte of ziekteverschijnselen bij asymptomatische dragers van HBsAg leiden. In voor HBV (en HDV) endemische gebieden wordt bij ongeveer de helft van de patiënten met fulminante hepatitis B het delta-agens gevonden.⁷

Pathogenese chronische hepatitis B

Ongeveer 5% van de patiënten met een acute hepatitis B infectie kan het virus niet binnen zes maanden uit het lichaam verwijderen en wordt chronisch drager van het HBV (HBsAg-dragerschap). Dergelijk dragerschap kan zonder ziekteverschijnselen verlopen (asymptotisch dragerschap), maar ook met chronische ziekteverschijnselen (chronische hepatitis B) gepaard gaan. Persisterende infecties kunnen leiden tot leverfunctiestoornissen, cirrose en hepatocellulair carcinoom. De leeftijd waarop infectie plaatsvindt is daarbij belangrijk; 70-90% van de pasgeborenen (in endemische gebieden m.n. Z.O. Azië) ontwikkelt chronisch dragerschap terwijl 25-50% van de kinderen onder de leeftijd van vijf jaar en 5-10% van de oudere kinderen en van de volwassenen na infectie chronisch drager worden.^{8 9}

De oorzaak van een chronisch beloop is niet goed bekend. Wanneer een acute infectie zich niet klinisch manifesteert is de kans op een chronisch beloop van een infectie groter. Factoren als geslacht en immunstatus zijn naast leeftijd van invloed op het ontstaan van chronische hepatitis B. Mannen hebben een zes maal hogere kans op het ontstaan van dragerschap dan vrouwen⁶ met later kans op het ontstaan van cirrose en hepatocellulair carcinoom.

Het ontstaan van dragerschap hangt eveneens samen met de humorale- en cellulaire afweer van de patiënt. Bij verminderde afweer (patiënten met immunosuppressiva, personen met Down's syndroom en leukemiepatiënten) kan virale replicatie blijven voortbestaan met de ontwikkeling van chronische hepatitis.⁶ Dialysepatiënten ontwikkelen in meer dan 50% van de gevallen een chronische hepatitis. Een infectie met humaan immunodeficiëntie virus (HIV) vergroot de kans op chronisch dragerschap van 6% bij HIV-negatieve homoseksuele mannen tot 20% bij HIV-positieve mannen alhoewel HIV-positieve patiënten vaker een symptomatische acute infectie doormaken.¹⁰ De virale replicatie is hoger maar de ernst van de leverziekte weer minder.

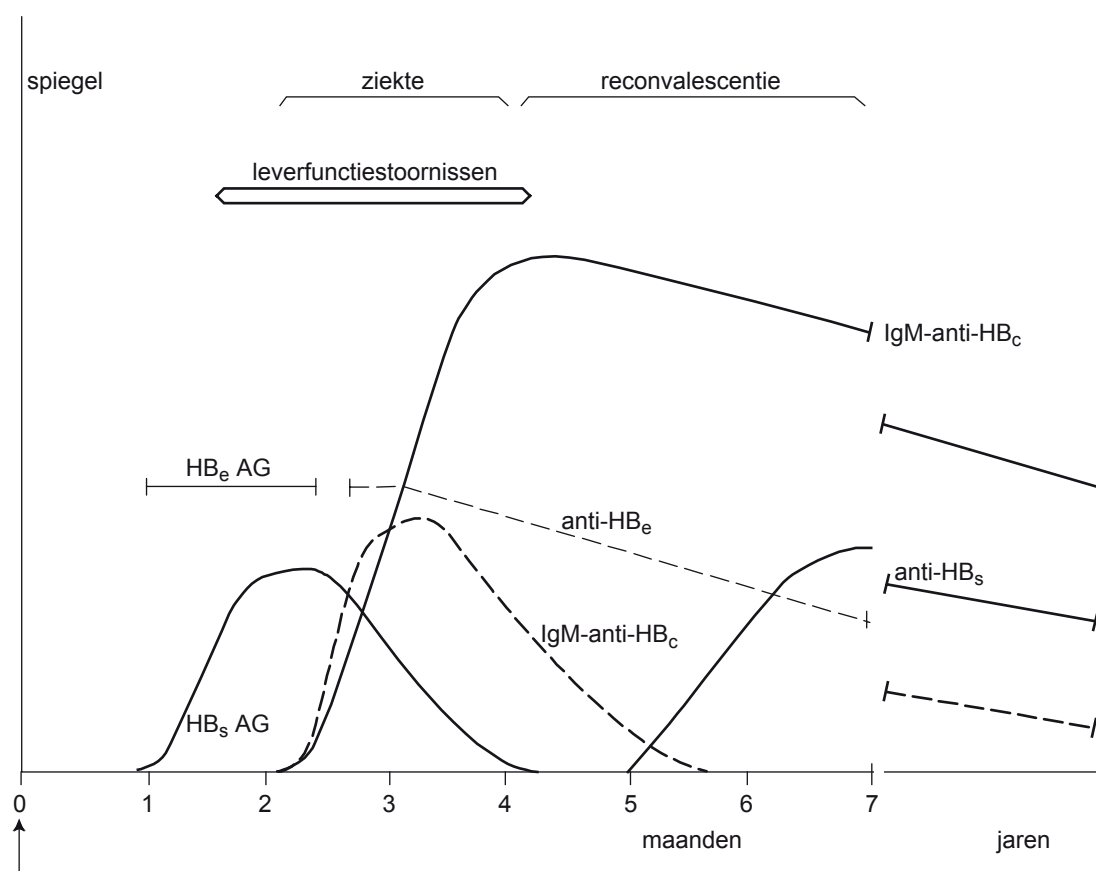
Het hepatitis B virus is oncogeen, mogelijk deels door het ontstaan van levercirrose, deels door integratie van het virus-DNA in het gastheer-DNA. Het precieze mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd. De tumor ontstaat in ongeveer 75% van de gevallen in een cirrotische lever na een latentietijd van 30 tot 50 jaar na infectie of tien jaar na de diagnose van cirrose.^{11 12} Het relatieve risico op hepatocellulair carcinoom (HCC) is meer dan 200 maal verhoogd bij chronische dragers van HBV.¹²

Immuunrespons

De vorming van antistoffen bij een acute en chronische hepatitis in relatie tot het moment van infectie, eventuele ziekteverschijnselen en HBV-antigenen in het bloed is weergegeven in *figuur 6.1*. Antistoffen tegen het HBcAg (antiHBc) kunnen kort na het verschijnen van HBsAg in het bloed worden aangetoond; ze zijn meestal aanwezig in de vroege acute fase van de ziekte. AntiHBc antistoffen van de IgM klasse verdwijnen na enkele maanden bij een ongecompliceerd verlopende acute infectie; antiHBc antistoffen van de IgG klasse blijven levenslang aantoonbaar ongeacht het verloop van de infectie. Nadat het HBeAg is verdwenen verschijnen antilichamen tegen HBeAg (antiHBe). Als laatste worden antistoffen tegen het HBsAg (antiHBs) gevormd in de late fase van de convalescentie, meestal enige tijd nadat het HBsAg is geklaard ("window fase").

Personen die een hepatitis B virus infectie hebben doorgemaakt zijn levenslang beschermd. AntiHBc kan jarenlang worden aangetoond. Bij hernieuwd contact met HBV stijgt de concentratie van deze antistoffen binnen een paar dagen. Cellulaire immuniteit speelt een rol bij het ontstaan van de leverschade en is daardoor van belang voor het herstel van een acute infectie.

Kenmerkend voor een chronische HBV infectie is de blijvende aanwezigheid van het HBsAg, in combinatie met hoge titers antiHBc van de IgG klasse. Soms is ook IgM-antiHBc (in lage titers) aantoonbaar met name indien er een actief ontstekingsproces is (transaminasen verhoogd). AntiHBs wordt in de regel niet gevormd. Patiënten met een chronische HBV infectie kunnen HBeAg of antiHBe in het bloed hebben; bloed van HBeAg-positieve personen is besmettelijker dan bloed van HBeAg-negatieve personen.⁶ De eerder beschreven pre-core mutant is de uitzondering op deze regel.



Figuur 6.1. Schematische weergave van aanwezigheid van HBV-antigenen en daartegen gerichte antistoffen bij acute hepatitis B in relatie tot het moment van infectie.

Transmissie en besmettelijkheid

HBsAg is aangetoond in bloed, slijm, traanvocht, semen, vaginale afscheiding, moedermelk, urine en faeces. Het HBV lijkt slechts in bloed en semen in voor transmissie relevante concentraties voor te komen.¹³ De kans op besmetting is mede afhankelijk van de initiële besmettingsdosis en de wijze van besmetting.¹⁴ De concentratie van viruspartikels in het bloed van een patiënt met actieve virale replicatie kan tot 10^9 per ml bedragen.¹⁵ Een zeer kleine hoeveelheid bloed is dan reeds voldoende om bij een prikverwonding een HBV infectie over te brengen.¹⁶ Besmetting via orale weg is wel mogelijk, maar alleen met grote inocula.¹⁵

De transmissieroutes van HBV zijn vergelijkbaar met die van HIV. Hepatitis B is echter vele malen meer besmettelijk dan HIV; de kans op besmetting door verwonding aan een met HBV besmette naald ligt tussen de 6 en 30%. Bij HIV is die kans circa 0,5%.^{17 18} Ook de kans op overdracht van HBV via seksueel contact is groter dan die van HIV.¹⁹

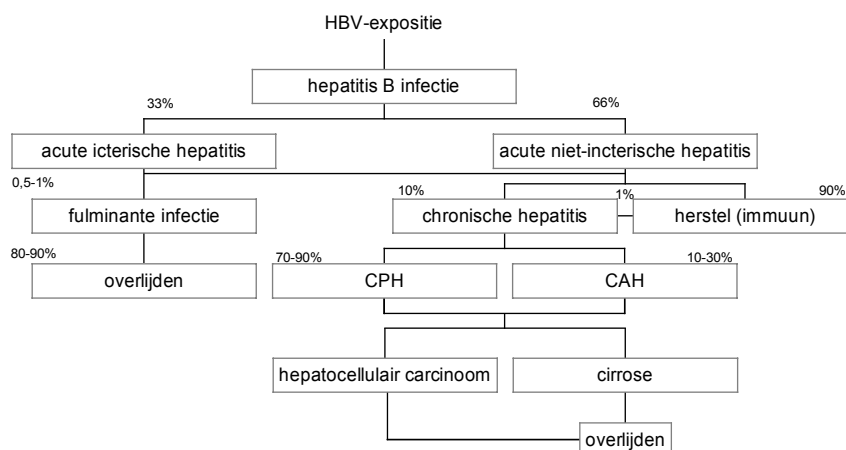
De volgende transmissieroutes kunnen worden onderscheiden:

1. Parenterale transmissie: dit is een zeer efficiënte vorm van overdracht; na besmetting door prikverwondingen of gemeenschappelijk gebruik van besmette naalden ontwikkelt tot 60% van de personen een hepatitis B virus infectie.²⁰ Deze transmissie komt voornamelijk in de voor HBV laag endemische landen voor onder risicogroepen als injecterende druggebruikers en (para)-medisch personeel.
2. Seksuele transmissie: deze is door Hersch in 1971 voor het eerst gesuggereerd.²¹ Van oudsher vormen mannen met homoseksuele contacten de grootste risicogroep voor hepatitis B virus infectie.²² De overdracht zou door de aanwezigheid van kleine spoortjes bloed in laesies rond het rectumslijmvlies worden vergemakkelijkt.²³ Heteroseksuele (vaginale) transmissie lijkt minder efficiënt dan transmissie bij homoseksuele contacten. Tot 30% van de vaste heteroseksuele partners van patiënten met acute hepatitis B wordt geïnfecteerd.²⁴
Bij seksueel (vaginaal) contact is de overdracht van man naar vrouw efficiënter (22%) dan van vrouw naar man (6%).²⁵ Al in 1975 werd hepatitis B een SOA genoemd²⁶; het risico op infectie neemt toe met het aantal wisselende seksuele contacten en/of de aanwezigheid van andere SOA.²⁷
3. Verticale transmissie: dit betreft de overdracht van HBV van een HBsAg-positieve moeder aan haar pasgeborene hetzij intra-uterien (< 5%) of bij de bevalling. Als een meisje bij de geboorte is geïnfecteerd en chronisch drager wordt van het virus draagt zij het virus weer over aan haar kinderen. Afhankelijk van de HBeAg-status van de moeder varieert het percentage pasgeborenen dat chronisch drager wordt van ongeveer 15% bij HBeAg-negatieve moeders tot ongeveer 90% bij HBeAg-positieve moeders.²⁸
4. Horizontale transmissie: transmissie in de afwezigheid van verticale of seksuele overdracht van virus is veel beschreven bij kinderen onder slechte sociaal-economische condities. Dit zou ook toegeschreven kunnen worden aan niet opgemerkte parenterale transmissie. In Afrika speelt deze overdracht onder jonge kinderen met open wonden en tropische ulcera een belangrijke rol.²⁹ Onderzoeken hebben aangetoond dat gezinsleden van adoptief kinderen en gehandicapte kinderen in instituten een verhoogd risico hebben op infectie.^{30 31}

De transmissieroute van HBV kan lang niet altijd ondubbelzinnig worden vastgesteld. Vaak blijken meer risicofactoren tegelijkertijd een rol te spelen (b.v. seksueel contact, gemeenschappelijk gebruik van tandenborstel).

6.1.2 Klinische verschijnselen

Het klinisch beeld is zeer wisselend en kan variëren van een symptoomloze infectie zonder geelzucht tot een ernstige, fulminante ziekte, waarbij de patiënt binnen enige dagen kan komen te overlijden (figuur 6.2). Het virus kan óf worden geëlimineerd en de patiënt geneest óf persisteren waarbij zowel asymptomatisch dragerschap als chronische ziekteverschijnselen mogelijk zijn. De immunologische reactie van de gastheer bepaalt de ernst van het beloop van de ziekte. Een infectie wordt meestal pas duidelijk wanneer er sprake is van de klassieke vorm van acute infectie met de ontwikkeling van geelzucht of wanneer ernstige (late) levercomplicaties ontstaan.



Figuur 6.2. Natuurlijk verloop van een hepatitis B infectie. CPH: chronisch persisterende hepatitis; CAH: chronisch actieve hepatitis.

Acute hepatitis B

Afhankelijk van de leeftijd waarop infectie plaatsvindt treden klinische verschijnselen op in 1-10% van de pasgeborenen en kinderen tot zes jaar en in 30-50% van de oudere kinderen en volwassenen.⁸ De overgrote meerderheid (> 90%) van tevoren gezonde personen met een acute hepatitis B virus infectie, maakt een voorbijgaande infectie door. De incubatieperiode varieert van 6 weken tot een half jaar (gemiddeld ongeveer 60 dagen). Het virus vermenigvuldigt zich in de lever en kan aanleiding geven tot prodromale verschijnselen. Gedurende 1-4 weken bestaan klachten van algemene malaise, moeheid, misselijkheid en braken, anorexie, myalgieën en pijn in de rechter bovenbuik (prodromale fase). Soms gaat dit gepaard met koorts, leverfunctiestoornissen en stijging van het bilirubinegehalte in het bloed. Na 4-8 dagen volgt in 20-40% van de gevallen een icterische fase met overte geelzucht. De patiënt wordt geel, de urine is donker gekleurd en de feces kan ontkleurd zijn. De lever is vergroot en pijnlijk. Bij meer dan 20% van de patiënten treden extrahepatische verschijnselen (exantheem, urticaria en gewrichtsklachten) op. Binnen 2-6 weken daalt het serum-bilirubinegehalte weer tot normale waarden en de geelzucht verdwijnt. Er treedt duidelijke verbetering van de algemene toestand op met herstel van de normale eetlust (convalescentiefase).

In minder dan 1% van de patiënten met een acute icterische hepatitis treedt acuut leverfalen op met tekenen van hemorragische diathese en de neurologische symptomen van het coma hepaticum.³² Deze zogenaamde fulminante hepatitis leidt in 80-90% van de gevallen tot coma en de dood. Het grote aantal personen met HBV-merkstoffen in het bloed zonder duidelijke voorgeschiedenis van acute hepatitis B geeft aan dat subklinische infecties frequent voorkomen. Deze anicterische vorm van acute hepatitis veroorzaakt in 10-20% van de volwassen patiënten symptomen die identiek kunnen zijn aan het prodromale stadium van de icterische vorm, 50-65% van de gevallen heeft helemaal geen klachten. De anicterische vorm van acute hepatitis biedt meer kans op het ontwikkelen van een

chronische infectie dan de icterische vorm; het immuunsysteem lijkt te kort te schieten.⁶ Bij HBV-geïnfecteerde pasgeborenen is in meer dan 90% sprake van een anicterisch verloop van de hepatitis met asymptomatisch dragerschap als gevolg.⁸

Chronische hepatitis B

Van chronische hepatitis B is sprake indien de infectie van de lever langer dan zes maanden persisteert ofwel HBsAg in het bloed langer dan zes maanden aanwezig blijft. Soms worden deze patiënten gedetecteerd door een leverbiopsie in het kader van een verdere evaluatie van gevonden leverfunctiestoornissen. Deze patiënten kunnen naast malaise en abdominale pijn ook extrahepatische verschijnselen krijgen waaronder glomerulonefritis en systeem vasculitiden zoals polyarthritis nodosa. Bij patiënten die een chronische hepatitis ontwikkelen, is de eerste fase gekenmerkt door actieve virusreplicatie HBV-DNA en HBeAg in bloed en HBcAg expressie in de lever. De actieve virale replicatie kan aanleiding geven tot levercel beschadiging. In de loop der jaren neemt de virusreplicatie geleidelijk af. Er ontstaan episodische perioden met leverontsteking ("flares"). In zo'n "flare" kan de virusreplicatie verdwijnen met omslag in serum van HBeAg naar anti-HBe (HBe seroconversie). De leverontsteking verdwijnt vervolgens en de patiënt wordt praktisch asymptomatisch. Volledige genezing met verlies van HBsAg en ontwikkeling van anti-HBs antistoffen treedt op bij circa 1 % van de patiënten per jaar. Bij patiënten bij wie de "flare" niet leidt tot het verlies van het HBeAg, kan dit een mechanisme zijn waarop een progressieve leverschade ontstaat en progressie naar cirrose volgt.

Chronische hepatitis B wordt naar stadium ingedeeld in chronische hepatitis en cirrose. Daarnaast wordt op basis van de leverhistologie een activiteit geclassificeerd in gering, matig of ernstig. Klachten kunnen wisselen van asymptomatisch tot chronisch invaliderende vermoeidheid en een zeurende pijn in de leverstreek. De lever is soms vergroot. Indien de leverontsteking niet leidt tot verlies van het virus, zal op den duur levercirrose met portale hypertensie ontstaan. Complicaties van de portale hypertensie zijn het optreden van oesophagus varices met kans op slokdarmbloedingen, ascites met kans op infectie en achteruitgaande synthese capaciteit van de lever tot uiting komend in een verminderde eiwit synthese en een verslechterende stolling. Uiteindelijk kan de cirrose patiënt zich ook presenteren met een hepatocellulair carcinoom.

6.1.3 Diagnostiek van hepatitis B

De laboratoriumdiagnostiek berust op onderzoek van het bloed op het voorkomen van verschillende antigenen van het virus of daartegen gerichte antistoffen.³³ Hiervoor worden meestal "enzyme immuno-assays" toegepast. Het onderzoek op HBV-DNA door middel van DNA-hybridisatie of DNA-amplificatietechnieken, zoals de PCR (Polymerase Ketting Reactie), wordt alleen op speciale indicatie toegepast. Een interpretatie van de testresultaten is weergegeven in *tabel 6.1*. Om een (donor)populatie te screenen op besmettelijkheid wordt een HBsAg bepaling verricht. De interpretatie van een positieve antiHBc bevinding in afwezigheid van overige HBV merkstoffen is nog niet geheel duidelijk. Enerzijds is vastgesteld dat sommige patiënten met chronische HBV infectie tot deze groep behoren, waarbij serum infectieus kan zijn. Anderzijds moet rekening gehouden worden met fout-positieve reacties. Bij onderzoek naar een doorgemaakte infectie is de antiHBc bepaling de eerste test van keuze terwijl de antiHBs-bepaling wordt uitgevoerd ter controle van de effectiviteit van vaccinatie.

Tabel 6.1. Serologische merkstoffen van een hepatitis B infectie en hun betekenis.

| Interpretatie | serologische merkstof | | | | | | infectieus |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|----------------|----------------|
| | HBsAg | HBeAg | IgM- antiHBc | IgG- antiHBc | AntiHBe | AntiHBs | |
| Acute infectie | | | | | | | |
| - incubatieperiode | + ^a | + ^a | - | - | - | - | + |
| - acute fase | + | + | + | + | - | - | + |
| - vroege convalescentie fase | + | - | + | + | + | - | + |
| - convalescentie fase | - | - | + | + | + | - | - ^b |
| - late convalescentie fase | - | - | - ^c | + | + | + | - |
| - infectie in het verleden | - | - | - | + | + of - | + | - |
| Chronische infectie ^d | + | + of - | + of - | + | + of - | - ^e | + |
| HBV vaccinatie | - | - | - | - | - | + | - |

^a Soms nog afwezig bij acute infectie

^b De interpretatie van een positieve antiHBc bevinding in afwezigheid van overige HBV merkstoffen is nog niet geheel duidelijk. Enerzijds is vastgesteld dat sommige patiënten met chronische HBV infectie tot deze groep behoren, waarbij serum infectieus kan zijn. Anderzijds moet rekening gehouden worden met fout-positieve reacties.

^c IgM-antiHBc kan soms langdurig persisteren

^d Serologisch zijn asymptomatisch dragerschap, chronisch actieve en chronisch persisterende hepatitis B niet te onderscheiden.

^e Soms aanwezig bij chronische infectie

Acute hepatitis B

Tijdens de incubatieperiode, circa 6 weken tot 8 maanden voordat leverfunctiestoornissen (en geelzucht) ontstaan, verschijnen HBsAg en HBV-DNA in het bloed. Het HBsAg blijft in de regel aanwezig tijdens de klinische fase van de ziekte en verdwijnt meestal in de convalescentiefase. Het HBeAg wordt later aantoonbaar maar nog vóór een stijging van de leverenzymen optreedt. De meest gevoelige methode om virale replicatie aan te tonen is de HBV-DNA bepaling in het serum. Om levercelbeschadiging en verloop van de infectie te bepalen worden de leverenzymen regelmatig gecontroleerd. Het serum bilirubinegehalte is verhoogd bij icterische patiënten maar normaal bij de anicterische patiënt.

Chronische hepatitis B

Chronische hepatitis wordt vastgesteld bij het vervolgen van een acute hepatitis B patiënt. Soms wordt de ziekte bij toeval ontdekt op grond van leverfunctiestoornissen of screeningsonderzoek. Het HBsAg is langer dan zes maanden aanwezig; het HBeAg kan persisteren of antistoffen tegen HBeAg (antiHBe) kunnen aantoonbaar zijn. De leverenzymen zijn vaak verhoogd. Het onderscheid tussen chronische niet-actieve en actieve hepatitis wordt gemaakt op grond van een leverbiopsie.

Het hepatocellulair carcinoom kan gevonden worden door prospectieve follow-up van met name mannelijke cirrose patiënten met een hepatitis B infectie. De combinatie van tenminste tweemaal per jaar een echografie en een alfafoetoproteïne bepaling kan hierbij van waarde zijn.

6.1.4 Behandeling van hepatitis B

Acute hepatitis B behoeft geen behandeling. Het accent moet worden gelegd op de maatregelen ter voorkoming van de gevolgen van een infectie met hepatitis B. Meer dan 90% van de patiënten met een acute hepatitis B geneest spontaan binnen drie tot zestien weken. Er is geen aangetoond effect van bedrust of dieet. Wel is de inspannings tolerantie vaak verminderd en worden vette spijzen slecht verdragen. Bron en contactonderzoek en vaccinatie van seksuele partners wordt conform de richtlijnen van de Gezondheidsraad aanbevolen.³⁴

Bij chronische hepatitis B richt antivirale therapie zich op eliminatie van de verwekker of indien dit niet mogelijk is op onderdrukking van de replicatie van de verwekker zodat de hepatitis activiteit zal afnemen. Het gevolg hiervan is dat de leverziekte zich zal recompenseren, waardoor met name de patiënt met een gevorderde leverziekte minder klachten en secundaire complicaties zal hebben.

De standaard behandeling bestaat uit alpha-interferon therapie middels subcutane injecties driemaal per week gedurende tenminste zestien weken. Door alpha-interferon therapie maakt circa 35% van de patiënten een overgang van HBeAg positief naar anti-HBe positief door.³⁵ Bij patiënten die deze conversie doormaken is de kans op HBsAg klaring circa 35% tegen 1% spontaan.³⁵ De therapie heeft echter wel bijwerkingen. Bij patiënten die frequent ernstige exacerbaties hebben valt een behandeling met een orale nucleoside analoog zoals lamivudine te overwegen. Deze behandeling vindt vaak in gespecialiseerde centra plaats. Bij latere complicaties van chronische hepatitis B virus infectie (levercirrose met complicaties) is levertransplantatie te overwegen. Na levertransplantatie moet het transplantaat beschermd worden tegen re-infectie van het transplantaat middels passieve immunisatie. Door de combinatie van passieve immunisatie en antivirale therapie posttransplantatie zijn zeer goede resultaten met levertransplantatie behaald.

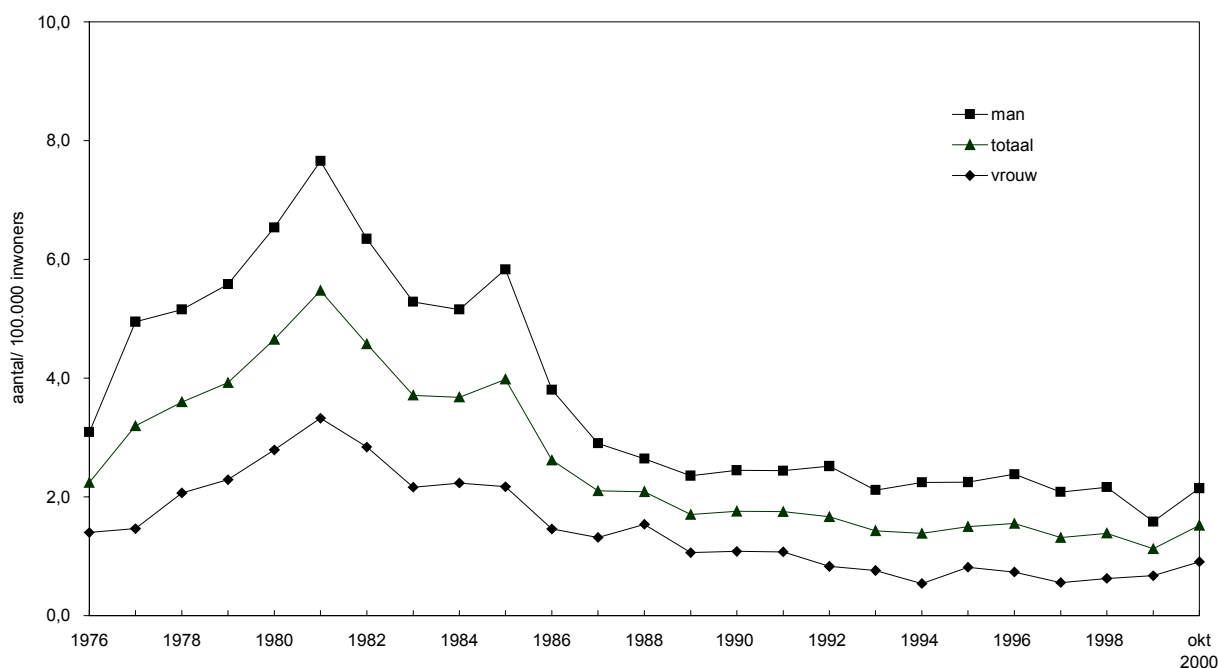
De behandeling van het hepatocellulair carcinoom bestaat in een gecompenseerde cirrose uit chirurgische resectie of lokale ablatieve therapie (percutane laser behandeling of percutane alcohol injectie). Voor de patiënt met een centraal gelegen tumor of een meer gevorderde ziekte (Child B of C cirrose) is in een kleine geselecteerde groep levertransplantatie te overwegen. Vaak is de tumor bij presentatie zo groot of is er reeds extrahepatische uitbreiding dat slechts palliatieve therapie rest. Van chemotherapie is het nut niet aangetoond.

6.2 Het voorkomen van hepatitis B in Nederland

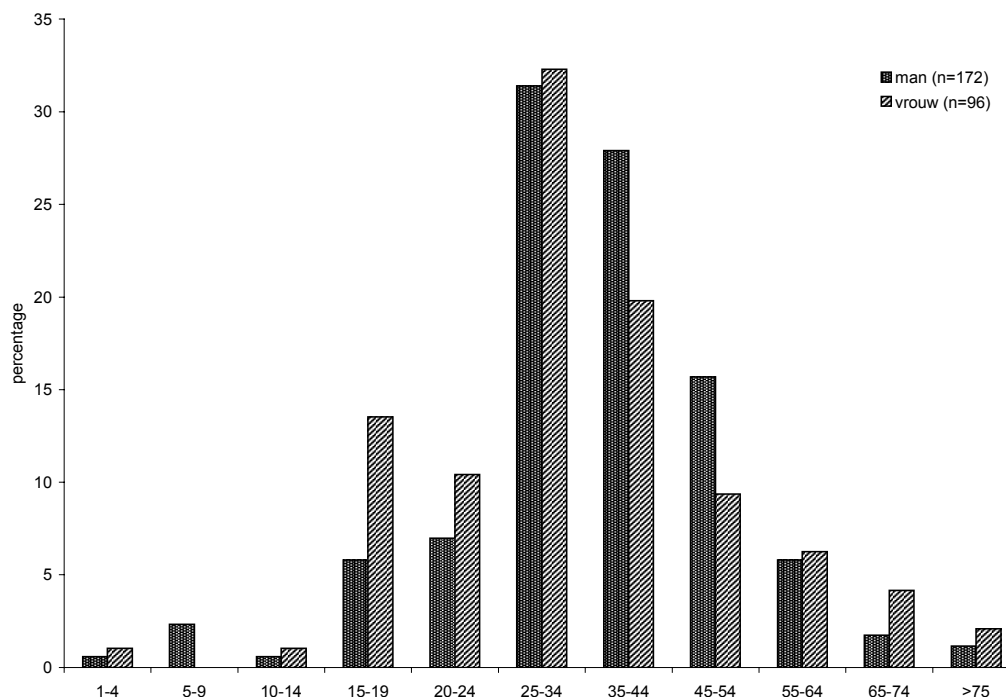
I.K. Veldhuijzen, J. Rijlaarsdam, R.J. Beuker

6.2.1 Incidentie en prevalentie

Hepatitis B is sinds 1976 opgenomen in het landelijk aangiftesysteem voor infectieziekten. Met de inwerkingtreding van de nieuwe infectieziektenwet op 1 april 1999 is de aangifteplicht voor hepatitis B verbreed van acute, symptomatische gevallen naar alle nieuw gediagnosticeerde infecties, dus ook subklinische en chronische infecties. In de eerste 3 maanden na de invoering van deze nieuwe wet is bij een groot deel van de aangiften onbekend of het gaat om acute dan wel chronische infecties. Omdat in de nieuwe infectieziektenwet het aantal te registreren gegevens werd gereduceerd heeft het RIVM een systeem van vrijwillige registratie opgezet voor het verzamelen van aanvullende gegevens zoals bijvoorbeeld het geboorteland van de patiënt en de meest waarschijnlijke transmissieroute. Het aantal aangegeven gevallen van (acute) hepatitis B vertoont voor zowel mannen als vrouwen de laatste 10 jaar een stabiel beeld met gemiddeld 2,2 en 0,8 gevallen per 100.000 voor respectievelijk mannen en vrouwen (figuur 6.3). De scherpe daling in de incidentie vanaf 1981 kan deels veroorzaakt zijn door veranderingen in seksueel gedrag ten gevolge van de AIDS-epidemie en deels door het in 1982 beschikbaar komen van een effectief vaccin. De man:vrouw-ratio is gestegen van 2,2 in 1989 tot 4,2 in 1994, maar in de laatste jaren weer gedaald tot 2,4 in 2000. Voor mannen en vrouwen ligt de piekincidentie in 1999 op 25-34 jarige leeftijd (figuur 6.4).



Figuur 6.3. Incidentie van acute hepatitis B in Nederland per 100.000 inwoners naar geslacht, aangifte 1976-oktober 2000. (Bron: IGZ)



Figuur 6.4. Leeftijdsverdeling voor acute hepatitis B naar geslacht, aangifte 1999. (Bron: IGZ)

Op basis van de meldingen van infectieuze hepatitis B door huisartsen aan de Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) via peilstations Nederland van het NIVEL kan een incidentie tussen 6/100.000 en 1/100.000 in de periode 1994-1997 (vergelijk de aangifte: achtereenvolgens 1,4 en 1,5/100.000) berekend worden.^{36 37} Het gaat hierbij om kleine aantallen. In 1998 is de registratie van hepatitis B in de CMR gestopt. Omdat een groot gedeelte van de acute hepatitis B asymptomatisch is en in geval van diagnose mogelijk niet gerapporteerd wordt, zijn bovengenoemde cijfers uit de diverse registraties zeer waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke incidentie.

Hepatitis B wordt bij een GGD in het algemeen op de afdeling infectieziekten behandeld, en niet op de SOA-polikliniek. In 1999 werden door de afdeling infectieziekten van de GG&GD in Amsterdam aan IGZ 16 gevallen van acute hepatitis B aangegeven. In 1998 waren dit er 24, een halvering ten opzichte van 1993.³⁸ Op de SOA-polikliniek van dezelfde GG&GD werd in 1998 1 geval en in 1999 2 gevallen van hepatitis B gediagnosticeerd.³⁹ Op de SOA-polikliniek in Rotterdam wordt routinematig op hepatitis B getest. In 1999 had 7% ooit een infectie doorgemaakt; 0,7% van de vrouwen (11/1629) en 0,6% van de mannen (11/1923) werd HBsAg-positief bevonden.⁴⁰ Het merendeel van de personen met een acute infectie was waarschijnlijk via heteroseksuele contacten geïnfecteerd geraakt en had een buitenlandse herkomst.

De virologische laboratoria melden de aantallen positieve serologische bevindingen voor zowel acute als chronische hepatitis B virus infectie. Het aantal gerapporteerde gevallen was 950 in 1999. Dit is een stijging t.o.v. 1995-1996 (resp. 645 en 664).^{40 41} Het is niet duidelijk of deze stijging een daadwerkelijke stijging is of is toe te schrijven aan een toename van screeningsactiviteiten.

In tabel 6.2 worden de prevalenties gegeven van chronisch dragerschap (aanwezigheid van HBsAg) in diverse onderzoekspopulaties. De seroprevalentiestudie in 1995/1996 geeft een goede schatting van de prevalentie van HBsAg in de algemene bevolking van 0,2%.⁴⁸ Bij de screening onder zwangeren werd een iets hogere seroprevalentie gevonden van 0,5%.⁴² De screening onder nieuwe bloeddonoren levert een onderschatting op wegens strenge selectiecriteria. De prevalentie in deze groep is 0,09%.⁴³

Opvallend hoog is de prevalentie van een doorgemaakte infectie onder injecterende druggebruikers. In Arnhem was dit 43%, in Rotterdam 61% en in Heerlen/Maastricht 63%.^{49 50 51}

Tabel 6.2. Prevalentie van hepatitis B merkstoffen in bloed van diverse bevolkingsgroepen in Nederland

| Populatie | N | jaar | prevalentie doorgemaakte infectie (%) | HBsAg-drager (in %) | ref. |
|--------------------------|---------|---------|---------------------------------------|---------------------|------|
| zwangeren | 124.877 | 1995 | n.a. | 0,45 | 42 |
| nieuwe donoren | 43.000 | 1999 | n.a. | 0,09 | 43 |
| heteroseksuelen A'dam | 579 | 1991 | 10-42 | 5,3 | 44 |
| heteroseksuelen R'dam | 1436 | 1999 | 2,6 | 0,7 | 45 |
| homo/biseksuele mannen | 295 | 1999 | 9,8 | 0,3 | 45 |
| prostituees | 128 | 1984 | 33 | 2,3 | 46 |
| Afrika-gangers NL | 1.344 | 1991 | 7,1 | n.a. | 47 |
| Nederlandse bevolking | 7.395 | 1995-96 | 2,1 | 0,2 | 48 |
| intraveneus druggebruik: | | | | | |
| Arnhem | 145 | 1991-92 | 43 | n.a. | 49 |
| Rotterdam | 335 | 1994 | 61 | 3,9 | 50 |
| Heerlen/Maastricht | 288 | 1996 | 63 | 6 | 51 |

6.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

Het aantal mannen en vrouwen met hoofddiagnose hepatitis B zonder vermelding van hepatisch coma (ICD-9 code 070.3) bij ontslag uit het ziekenhuis is gedaald in de loop van de jaren 80 van respectievelijk 366 en 176 in 1980 tot 139 en 46 in 1998 (Landelijke Medische Registratie). Als nevendiaagnose bleef dit aantal onder mannen constant op ongeveer 130 vanaf 1980, terwijl er onder vrouwen een daling was van 75 in 1980 tot ongeveer 56 per jaar in de periode 1994-1998. Het aantal ontslagdiagnoses hepatitis B met hepatisch coma (ICD-9 code 070.2) is gering (in totaal 2 in 1998), zodat geen duidelijke trend waargenomen kan worden. In 1998 was het totaal aantal verpleegdagen voor hepatitis B zonder vermelding van hepatisch coma 1583. Voor hepatitis B met vermelding van hepatisch coma was dit 49 dagen.

Acute hepatitis B

Het inzicht in de morbiditeit ten gevolge van acute hepatitis B is beperkt vanwege het overwegend asymptomatische verloop van de infectie; ziekteverschijnselen of complicaties kunnen pas vele jaren later optreden.⁵²

De prognose van de klassieke icterische vorm van hepatitis B is goed. Bij sommige patiënten is het beloop minder gunstig en kan herstel vele maanden duren. Het ontbreken van een effectieve behandeling en het chronische persisterende karakter van de infectie met continue besmettelijkheid voor de directe omgeving vormen een serieuze psychosociale last. De sterfte in de acute fase is laag: 2-3 gevallen per jaar.⁵³

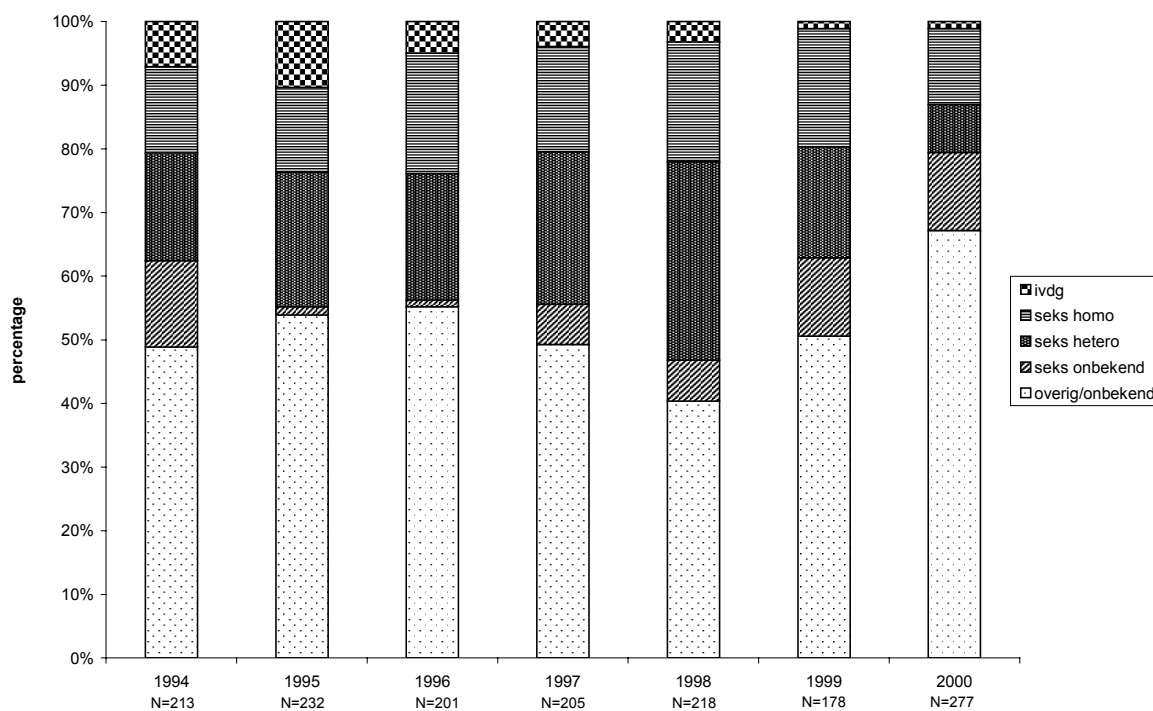
Chronische hepatitis B

De morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van chronisch actieve hepatitis B kan aanzienlijk zijn. In geval van cirrose, zou 30-40% van de patiënten binnen 5 jaar na het ontstaan van de symptomen overlijden aan leverinsufficiëntie, complicaties van portale hypertensie of hepatocellulair carcinoom. In Europa en Noord-Amerika is hepatocellulair carcinoom een relatief zeldzame aandoening met een

incidentie van minder dan 5 gevallen per 100.000 inwoners per jaar. De laatste jaren is de incidentie in de Verenigde Staten echter gestegen van 1,4/100.000 in 1976-1980 tot 2,4/100.000 in 1990-1994.⁵⁴ De Landelijke Kankerregistratie heeft geen gegevens beschikbaar over het aantal levercelcarcinomen ten gevolge van hepatitis B in Nederland. In gespecialiseerde (oncologische) centra worden 10-30 gevallen per jaar behandeld. Tevens kan de morbiditeit ten gevolge van chronische hepatitis B psychosociaal van aard zijn door gebrek aan een effectieve behandeling en daarmee levenslange infectieusiteit voor (seksuele) partners. In 1998 overleden 26 personen ten gevolge van chronische hepatitis B.⁵⁵

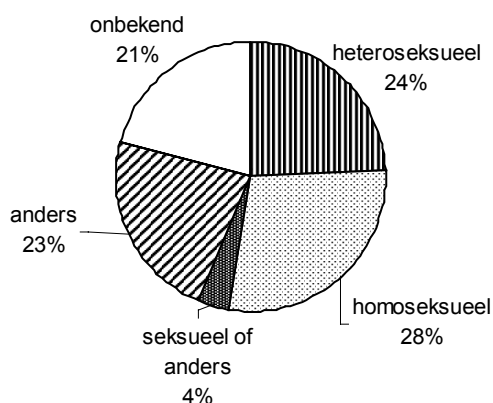
6.2.3 Risicofactoren voor hepatitis B

De transmissieroute van infectie was tot april 1999 als vraag opgenomen in de verplichte aangifte. Met de invoering van de nieuwe infectieziektenwet wordt de transmissieroute alleen nog in de vrijwillige surveillance nagevraagd. Als gevolg hiervan is in 1999 en 2000 van een steeds groter deel van de aangegeven gevallen van hepatitis B de vermoedelijke besmettingsbron niet opgegeven (*figuur 6.5*). Het aandeel infecties door druggebruik is de laatste jaren afgenomen tot 1%. Tot 1999 werd ongeveer de helft van de seksuele transmissie veroorzaakt door heteroseksueel contact. In de laatste 2 jaar is dit aandeel afgenomen tot ongeveer 30%. Infecties door homoseksuele contacten vormen over de hele periode een constant aandeel van 38% van de seksuele transmissie. Echter, door de grote toename van het aandeel met onbekende transmissieroute kunnen uit deze gegevens geen conclusies over het aandeel van de verschillende transmissieroutes van hepatitis B in Nederland getrokken worden.



Figuur 6.5. Aandeel van de verschillende transmissieroutes in de aangifte van hepatitis B in Nederland, 1994-2000. (Bron:IGZ)

Op grond van de voorlopige resultaten van onderzoek naar bronnen, transmissieroutes en risicofactoren van hepatitis B in Nederland (het BRON-onderzoek) kan worden geschat dat ongeveer de helft van alle nieuwe symptomatische infecties wordt overgebracht door seksueel contact (24% heteroseksueel, 28% homoseksueel). Ongeveer een kwart van de infecties wordt op een andere manier opgedaan, en in een vijfde van de gevallen is de transmissieroute onbekend. Zestien procent van de acute infecties wordt opgedaan in het buitenland, waarvan ongeveer de helft via seksueel contact. Van zowel hetero- als homoseksuele patiënten die besmet werden door hun vaste partner was deze partner in ongeveer 60% van de gevallen niet in Nederland geboren. In *figuur 6.6* worden de transmissieroutes van hepatitis B in het BRON-onderzoek samengevat.



Figuur 6.6 Transmissieroutes hepatitis B in Nederland, 1999. (Bron: BRON-onderzoek, RIVM)

In geïndustrialiseerde landen komen de meeste acute infecties met hepatitis B virus (HBV) voor bij jong volwassenen als gevolg van seksuele of parenterale transmissie. Reeds langer erkende risicogroepen voor HBV-infecties op grond van hun levensstijl zijn: homo- en biseksuele mannen, injecterende druggebruikers, prostituees en prostituanten en personen met veel wisselende partners. Op de SOA-polikliniek in Amsterdam, waar geen routinematige screening op HBV plaatsvindt, werden in 1991 en 1992 3 respectievelijk 4 gevallen van acute hepatitis B gezien, maar in 1993-1996 werden geen patiënten meer gezien. In 1998 en 1999 werden respectievelijk 1 en 2 gevallen van hepatitis B geconstateerd.³⁹ Dat SOA-polikliniek bezoekers wel een hoog-risico groep vormen voor HBV-infecties bleek uit de hoge prevalentie in een onderzoek op de SOA-polikliniek in Rotterdam.⁴⁵ Bovendien bleek dat de bovengenoemde erkende risicogroepen, samen met bezoekers die buiten Nederland geboren waren, vaker een HBV-infectie hadden doorgemaakt dan de overige bezoekers. Onder zwangere vrouwen werden in Amsterdam 127 vrouwen HBsAg-positief bevonden. Van deze vrouwen was 92% afkomstig uit endemische landen, zoals Turkije (28%), Marokko (22%) en Ghana (15%).³⁸ Met behulp van de gegevens van de zwangeren-screening en de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek is het percentage dragerschap onder niet in Nederland geboren zwangeren afgeleid. Van deze groep zwangeren is 2,5% drager van HBV. Uit landelijke gegevens van de zwangerschapsscreening bleek al eerder dat de relatief hoge prevalentie van HBV dragerschap onder zwangere vrouwen mogelijk wordt veroorzaakt door het relatief grote aandeel vrouwen van niet-Nederlandse afkomst. Analyses in 1993 lieten zien dat 88% van de dragers van allochtone afkomst is.⁵⁶ Uit mathematische modellering van de transmissie van HBV in Nederland blijkt dat de prevalentie van dragerschap in de heteroseksuele populatie voornamelijk wordt bepaald door immigratie van dragers uit hoog endemische landen.⁵⁷ Dit lijkt ook in andere laag endemische landen het geval, een

prevalentiestudie in Engeland suggereert dat risicogroepen voor acute HBV infectie weinig bijdragen aan de prevalentie van chronische infectie omdat veel van deze infecties zijn opgedaan door personen geboren in het buitenland.⁵⁸ Door algemene vaccinatie tegen hepatitis B kan de prevalentie van chronische infectie nauwelijks beïnvloed worden. Een groot deel van de kosten voor gezondheidszorg die voortvloeien uit complicaties van chronisch dragerschap zullen niet voorkomen worden, waardoor de kosten-effectiviteit van algemene hepatitis B vaccinatie ongunstig uitvalt.

Vaccinatie

Het huidige vaccinatiebeleid tegen hepatitis B is gericht op de risicogroepen zoals die door de Gezondheidsraad in 1983 en in 1996 gedefinieerd zijn. Er is in Nederland nog geen besluit genomen over het al dan niet overgaan tot algemene vaccinatie. Onafhankelijk van het wel of niet invoeren van algemene vaccinatie blijft een verdere versterking van de risicogroepen benadering zinvol. De resultaten van het Proefproject haalbaarheid Vaccinatie Risicogroepen (PVR) die eind 2000 worden verwacht zullen inzicht geven in de mogelijkheden voor een betere benadering van risicogroepen. Onderzoek naar transmissie, modelmatige verspreiding en kosten-effectiviteits analyse zullen resultaten aanleveren op grond waarvan een politieke beslissing kan worden genomen; begin 2001 wordt een hernieuwd advies van de Gezondheidsraad verwacht. In hoofdstuk 9.3 wordt verder ingegaan op de preventie van hepatitis B.

6.2.4 Vergelijking met het buitenland

Naar schatting zijn wereldwijd 2.000 miljoen mensen geïnfecteerd met HBV, en zijn 350 miljoen mensen chronisch drager van het virus.⁵⁹ Ongeveer een kwart van hen ontwikkelt chronische leverziekte. In Europa is een toenemende gradiënt te zien in de incidentie van HBV-infectie en de prevalentie van HBV-dragerschap van noord naar zuid en van west naar oost (zie tabel 6.3). Nederland behoort tot de laag-endemische gebieden.

Tabel 6.3. Incidentie en prevalentie van hepatitis B in verschillende geografische regio's

| HBV merkstof | Scandinavië Ierland UK | Zuid-Europa | Centraal Europa Oost Europa |
|---|------------------------------|-------------|--------------------------------|
| incidentie Hepatitis B (per 100.000) | 1 | 6 | 27 – 400 |
| prevalentie HBsAg | < 0,1% | 0,5 – 2% | > 8% |

In veel Europese landen wordt bij risicogroepen voor hepatitis B (o.a. werkers in de gezondheidszorg, homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers en pasgeborenen van een geïnfecteerde moeder) een vaccinatie aangeraden. De WHO streeft ernaar de hepatitis B vaccinatie op te nemen in alle nationale immunisatie programma's. Sinds 1991 is bij verschillende Europese landen de HBV-vaccinatie opgenomen in het vaccinatieprogramma (tabel 6.4).⁶⁰ In Italië en Spanje is de invoering succesvol geweest: in Italië is sinds de invoering van universele vaccinatie in 1991 in de leeftijdsgroep 15-24 jaar een afname van 50% te zien van het aantal gevallen van acute hepatitis B. In een aantal andere (met name laag-prevalente) Europese landen zoals Engeland, Ierland, Nederland en de Scandinavische landen is (nog) geen universele vaccinatie ingevoerd. In deze landen is de discussie over de noodzaak hiervan nog gaande. In de VS is universele vaccinatie ingevoerd in 1991.

In de periode 1991-1996 nam de incidentie van acute hepatitis B af met 62% bij kinderen van 3-6 jaar en met 27% bij kinderen van 7-10 jaar.⁶¹ Het totaal aantal gerapporteerde gevallen van acute hepatitis B nam in de periode 1990-1998 met 50% af tot 3,8 per 100.000 inwoners. Jaarlijks worden in de VS naar schatting 77.000 nieuwe mensen geïnfecteerd met hepatitis B via seksueel contact.⁶² Naar schatting is de prevalentie van seksueel overgedragen hepatitis B 750.000. Aangezien de meeste nieuwe infecties in volwassenen plaatsvinden, is het effect van universele vaccinatie bij kinderen nog niet zichtbaar in de incidentie bij volwassenen.

Tabel 6.4. West-Europese landen met universele hepatitis B vaccinatie

| Land | start universele vaccinatie |
|-------------|-----------------------------|
| Italië | 1991-1992 |
| Spanje | 1992 |
| Portugal | 1994 |
| Frankrijk | 1994-1995 |
| Duitsland | 1995 |
| België | 1996 |
| Luxemburg | 1997 |
| Malta | 1997 |
| Oostenrijk | 1997 |
| Griekenland | 1998 |
| Zwitserland | 1998 |

In Duitsland was sinds 1990 een lichte stijging in de incidentie van hepatitis B zichtbaar, die afvlakte tot 6,3 gevallen per 100.000 inwoners.⁶³ Naar schatting is 0,3-0,8% van de Duitse bevolking drager van het hepatitis B virus.⁶⁴ Er zijn nog geen gegevens bekend over de invloed van vaccinatie van kinderen op de incidentie van hepatitis B. In Engeland en Wales werd 3,9% positief bevonden voor anti-HBc.⁶⁵ De incidentie van hepatitis B in Engeland en Wales is tussen 1996 en 1998 gestegen met 43%.⁶⁶ Deze stijging werd met name gezien bij injecterende druggebruikers.

6.3 Samenvatting en conclusies

Hepatitis B is in de nieuwe infectieziektenwet de enige nog meldingsplichtige SOA. Sinds de invoering van de wet wordt in de verplichte aangifte nog slechts om een beperkte hoeveelheid gegevens gevraagd. Aanvullende gegevens worden door het RIVM verzameld via de vrijwillige surveillance. Uit de aangifte blijkt dat het voorkomen van acute hepatitis B is in de afgelopen jaren gestabiliseerd op ongeveer 1,5 per 100.000 inwoners. Bij het interpreteren van de aangiftecijfers moet naast onderrapportage ook rekening gehouden worden met onvolledigheid in bronvermelding; de vermoedelijke besmettingsbron wordt in het merendeel van de gevallen niet opgegeven of is onbekend. Opvallend in zowel de aangifte als in het BRON onderzoek naar transmissieroutes en risicofactoren voor hepatitis B in Nederland, is het grote aandeel van alle nieuwe symptomatische infecties dat wordt opgedaan door homoseksueel of heteroseksueel contact.

Binnen een gestratificeerde steekproef van de Nederlandse bevolking in 1995-96 wordt een seroprevalentie van 2,1% gevonden voor ooit doorgemaakte HBV infectie en van 0,2% voor dragerschap. In de verschillende risicogroepen worden hogere prevalenties gevonden. De mathematische modellering van de transmissie van HBV wijst uit dat de prevalentie van chronische infectie voornamelijk bepaald wordt door immigratie van dragers uit hoog endemische landen, dit blijkt ook uit de gegevens van de zwangerschapsscreening. De kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B is relatief ongunstig.

De discussie over het te volgen vaccinatiebeleid tegen hepatitis B is in volle gang. Voor de beslissing over het uitbreiden van het huidige vaccinatie beleid, dat is gericht op risicogroepen, met universele vaccinatie wordt gewacht op het vaccinatieadvies dat de Gezondheidsraad begin 2001 zal uitbrengen.

6.4 Referenties

- 1 Rizetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983;3:729-37.
- 2 Blumberg BS, Alter HJ, Vismich S. A new antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
- 3 Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60:814-21.
- 4 Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;1:695-8.
- 5 Pontisso P, Poon MC, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. *BMJ* 1984;288:1563-6.
- 6 Sherlock S. The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987;63 (suppl):7-11.
- 7 Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterol* 1987;92:1844-50.
- 8 McMahon BJ, Alword WH, Hall DB, Heyward WL, Bender ThR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- 9 Maynard JE, Kane MA, Alter MJ, Hadler SC. Control of hepatitis B by immunization: global perspectives. In: Zuckerman AJ (ed). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: Alan R. Liss. Inc. 1988:967-9.
- 10 Taylor PE, Stevens CE, Rodrigues de Cordoba S, Rubinstein P. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus: possible interactions. In: Zuckerman AJ (ed). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: Alan R. Liss. Inc. 1988:198-200.
- 11 Zanetti A. Hepatitis B vaccination: an important method of preventing HBV-related hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:100-2.
- 12 Beasley RP, Hwang LY, Chin CC, Chien CS. Hepato-cellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
- 13 Grootte JJ de. Therapeutic measures after hepatitis B virus infection: postexposure prophylaxis. *Postgrad Med J* 1987;63(suppl 2):33-9.
- 14 Barker LF, Murray R. Relationship of virus dose to incubation time of clinical hepatitis and time of appearance of hepatitis associated antigen. *Am J Med Sci* 1972;263:27-33.
- 15 Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987;156:299-307.
- 16 Barker LF, Shulman NR, Murray R, Hirschman RJ, Ratner S, Diefenbach WCL, Geller HM. Transmission of serum hepatitis. *JAMA* 1970;211:1509-12.
- 17 Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, Alter HJ, Dietz AA, Felsher BF, et al. Type B hepatitis after needlestick exposure: prevention with hepatitis B immunoglobulin: final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978;88:285-93.
- 18 Marcus R, CDC Cooperative Needlestick Study Group. Surveillance of health care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1988;319:1118-23.
- 19 Zualica D, Perez-Trallero E, Arrizabalaga J, et al. Is HIV heterosexual transmission less efficient than hepatitis B virus transmission? *AIDS* 1987;1:64-5.
- 20 Alberda AT, Os HC van, Zeilmaker GH, Rothbarth PH, Heijtkink RA, Schalm SW. Hepatitis B virus infectie bij vrouwen behandeld met in vitro fertilisatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:20-5.
- 21 Hersch T. Non parenteral transmission of viral hepatitis type B. *N Engl J Med* 1971;285:1363-4.
- 22 Jeffries D, James W, Jefferiss F, Macleod K, Willcox R. Australia (hepatitis associated) antigen in patients attending a venereal disease clinic. *BMJ* 1973;2:455-6.
- 23 Dienstag JL. The epidemiology of hepatitis B, the virus, the disease and the vaccine. New York: Plenum Press, 1984:55-65.
- 24 Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B infection in the United States-recent trends and future strategies for control. *Am J Med* 1989;87(suppl 3A):11S-13S.
- 25 Roumeliotou-Karayannis A, Papaevangelou G, Tassopoulos SC, Richardson SC, Krugman S. Post-exposure active immunoprophylaxis of spouses of acute viral hepatitis B patients. *Vaccine* 1985;3:31-4.
- 26 Szmunes W, Much MI, Prince AM, Hoofnagle JH, Cherubin CE, Harley EJ, Block GH. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1975;83:489-95.
- 27 Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *JAMA* 1986;256:1307-10.

- 28 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, Hsieh FJ, Szmuness W. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981;2:388-93.
- 29 Murray-Lyon IM. Strategies for preventing hepatitis B. *Q J Med* 1989;71:277-8.
- 30 Sokol RJ. Adoption of hepatitis B virus infected-foreign-born children. *Pediatrics* 1990;85:890-2.
- 31 Damme P van, Cramm M, Auwerda JC van der, Vranckx R, Meheus A. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995;345:27-9.
- 32 Zuckerman AJ. The enigma of fulminant viral hepatitis. *Hepatology* 1984;4:568-9.
- 33 Anonymous. Hepatitis-B-virus (HBV) infectie: diagnose/preventie. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. *SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen*. 2 ed. 1997:77-81.
- 34 Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996;publicatie nr. 1996/15.
- 35 Alward WL, McMahon BJ, Hall DV, Heyward WL, Francis DP, Bender ThR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985;151:604-9.
- 36 Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland. Jaarverslag 1995. NIVEL, 1996.
- 37 Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland. Jaarverslag 1997. NIVEL, 1998.
- 38 GG&GD Amsterdam. Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1999. Amsterdam, 2000.
- 39 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1999. Amsterdam: GG&GD, 2000.
- 40 Duynhoven YTHP van, Laar MJW van de. Notitie 'Heteroseksuele verspreiding van hepatitis B: de rol van allochtone bevolkingsgroepen'. RIVM, 1996.
- 41 Registratie Virologische Laboratoria. *Infectieziekten Bulletin*, 2000;11(1).
- 42 Loeber G. Persoonlijke mededeling, RIVM, 2000.
- 43 Sanquin. Jaarverslag 1999. Amsterdam, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, 2000.
- 44 Doornum GJJ van, Haastrecht HJA van, Hooykaas C, Hoek JAR van den, Linden MMD van der, Coutinho RA. Hepatitis B virus infection in a group of heterosexuals with multiple partners in Amsterdam. Implications for vaccination? *J Med Virol* 1994;43:20-7.
- 45 Snoek E van der. Persoonlijke communicatie. Academische Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, 2000.
- 46 Hoop D de, Anker WJJ, Strik R van, Masural N, Stolz E. Hepatitis B antigen and antibody in the blood of prostitutes visiting an outpatient venereology department in Rotterdam. *Br M Vener Dis* 1984;60:319-20.
- 47 Duynhoven YTHP van, Houweling H, Akker R van den, Coutinho RA. Incidentie van hepatitis B- virus infecties bij Nederlandse uitgezonden naar sub-saharisch Afrika. Rapport nr. 528707001, Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.
- 48 Marrewijk CM van, Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Kooy H, Hof S van den, Dorigo-Zetsma JW. Prevalence of hepatitis B viral markers in the Dutch population: a population-based serosurveillance study (Pienter project). Bilthoven: RIVM rapport 243680 001. Rijksinstituut voor volksgezondheid en Milieu, 1999.
- 49 Wiessing L, Houweling H, Spruit IP et al. HIV among drug users in regional towns near the initial focus of the Dutch epidemic. *AIDS* 1996;10:1448-49.
- 50 Wiessing LG, Toet J, Houweling H, Koedijk PM, Akker R van den, Sprenger MJW. Prevalentie en risicofactoren van HIV-infectie onder druggebruikers in Rotterdam. RIVM-rapport nr. 213220001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1995.
- 51 Carsauw HHC, Rozendaal CM van, Scheepens JMFA, Hoebe CJP, Meulders WAJ, Jansen M, Dorigo-Zetsma JW, Houweling H. Infecties met HIV, HBV en HCV onder injecterende druggebruikers in Heerlen/Maastricht. RIVM-rapport 441100006. Bilthoven, RIVM, 1997.
- 52 McMahon BJ, Alword WH, Hall DB, Heyward WL, Bender ThR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- 53 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per primaire doodsoorzaak. 2000 [Online]. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>
- 54 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
- 55 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per primaire doodsoorzaak.
- 56 Grosheide PM. Prevention of perinatal hepatitis B virus infection; Implications for mother and child; Policy for the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit, Rotterdam: 1993

- 57 Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struijs JN, Postma MJ, van de Laar MJW, Jager JC. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B - (interimrapportage). RIVM Rapport 403505 004. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 58 Gay NJ, Hesketh LM, Osborne KP, Farrington CP, Morgan-Capner P, Miller E. The prevalence of hepatitis B infection in adults in England and Wales. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 133-38.
- 59 Grob P, Hallauer J, Kane M, McCloy E, Meheus A, Roure C, Damme P van. Hepatitis B: A serious public health threat. In: Control of Hepatitis B in Europe: where are we in 1997? VHPB international congress, Madrid, Spain 17-19 November 1997. *Vaccine* 1998;16:supplement, S1-2.
- 60 Damme P van, Verwimp G. From Cannes 1993 to the present. In: Control of Hepatitis B in Europe: where are we in 1997? VHPB international congress, Madrid, Spain 17-19 November 1997. *Vaccine* 1998;16:supplement, S3-6.
- 61 Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B transmission in the United States. In: Control of Hepatitis B in Europe: where are we in 1997? VHPB international congress, Madrid, Spain 17-19 November 1997. *Vaccine* 1998;16:supplement, S48-51.
- 62 National Institute of Allergy and Infectious Diseases NIAID 1999. Sexually transmitted diseases statistics [online]. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdstats.htm>.
- 63 Anonymous. Jahresstatistik ausgewählter meldepflichtiger Infektionskrankheiten 1998. *Epidemiologisches Bulletin* 1999;14:93-5.
- 64 Anonymous. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1998. Teil 2: Virushepatitiden. *Epidemiologisches Bulletin* 1999;17:119-124.
- 65 Gray NJ, Hesketh LM, Osborne KP, Farrington CP, Morgan-Capner P, Miller E. The prevalence of hepatitis B infection in adults in England and Wales. *Epidemiol Infect* 1999;122:133-8.
- 66 Anonymous. Acute hepatitis B in injecting drug users is increasing as initiative to improve vaccine coverage begins. *CDR Weekly* 1999;21:1.

7. Herpes genitalis

7.1 Het ziektebeeld van herpes genitalis

S. Welling-Wester, A.J. Scheffer, P.C. van Voorst Vader, J. Schirm

Herpes genitalis¹ is een seksueel overdraagbare aandoening aan en rond de geslachtsorganen. Deze wordt in de klassieke situatie gekenmerkt door typische, bilateraal in groepjes gelegen, blaasjes, die overgaan in pijnlijke erosies/ulcera^{2 3} en in de regel binnen 1-3 weken zonder littekens verdwijnen. De aandoening is ongeneeslijk en kent herhaalde episoden van virusuitscheiding (en derhalve besmettelijkheid) al dan niet gepaard gaande met ziekteverschijnselen. Bij een zwangere vrouw met herpes genitalis kan overdracht van de infectie tijdens de geboorte leiden tot een ernstige gegeneraliseerde infectie bij de pasgeborene (herpes neonatorum).

7.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker

De verwekker van herpes genitalis, herpes simplex virus (HSV), behoort tot de familie van de herpesvirussen. Het virus heeft een diameter van 150-200 nm. De erfelijke informatie van het herpesvirus is vastgelegd in dubbelstrengs DNA dat een grootte heeft van ongeveer 152 kbp. Het virale genoom heeft een relatief hoog G+C gehalte en het bevat meer dan 70 virusspecifieke genen.^{4 5} Deze genen bevatten zowel de informatie voor structurele eiwitten als voor eiwitten, die een rol spelen bij de virusreplicatie. Het genoom bestaat uit twee covalent gebonden stukken DNA, kortweg genoemd het lange gedeelte (afgekort als L-deel) en het korte gedeelte (afgekort als S-deel). Het L- en het S-gedeelte zijn gescheiden door "inverted repeats", die aanwezig zijn aan de uiteinden van het L- en S-deel. Het virale DNA is omgeven door een capsid, dat is opgebouwd uit 162 capsomeren. Het geheel van DNA en capsid heet nucleocapsid en is omgeven door een lipide-membraan, de virusenvelop. De ruimte tussen het nucleocapsid en de virale envelop wordt tegument genoemd en bevat virale eiwitten. Een van deze tegument-eiwitten is essentieel voor het begin van de replicatie van het virus. In de virusenvelop bevinden zich virusspecifieke glycoproteïnen, waarvan de meeste een rol spelen bij het infectieproces. Sommige zijn betrokken bij de aanhechting van het virusdeeltje aan de te infecteren cel, andere spelen een rol bij het vrijkomen van virusdeeltjes. Belangrijk ook zijn de glycoproteïnen, die celfusie bewerkstelligen en die het transport van cel naar cel van het virus vergemakkelijken. De glycoproteïnen zijn alfabetisch benoemd.

De herpes simplex virussen kunnen worden ingedeeld in 2 typen, het herpes simplex virus type 1 (HSV-1) en het herpes simplex virus type 2 (HSV-2). Er komt intratypische variatie voor bij zowel de type 1 als de type 2 stammen. Beide typen zijn nauw verwant. Ze hebben dezelfde genoomstructuur en de meeste virale eiwitten bezitten gebieden die identiek zijn voor type 1 en type 2. Infecties met HSV-1 komen voornamelijk voor in en rond de mond; de primaire infectie vindt doorgaans op jeugdige leeftijd plaats en verloopt meestal subklinisch. Na de infectie blijft het virus levenslang latent aanwezig in het ganglion gasserii. HSV-2 infecties zijn vooral gelokaliseerd op en rondom de geslachtsorganen en worden overgebracht bij seksueel contact. Ook HSV-2 blijft na infectie latent aanwezig in het regionale

ganglion, meestal het tweede sacrale ganglion. Tijdens de latentie worden alleen "latency associated transcripts" (LATs) uit de "inverted repeats" afgelezen. Yoshikawa et al.⁶ toonden bij een hybride HSV-1 virus, waarin de LAT volgorde van type 1 vervangen was door die van type 2, aan dat de frequentie van de recidieven van het hybride virus gelijk waren aan die van een type 2 recidief. Het LAT gebied is dus mede bepalend voor de frequenties van de recidieven.

Pathogenese en transmissie

Besmetting bij herpes genitalis vindt plaats via seksueel contact, inclusief oro-genitaal, ano-genitaal en oraal-anaal contact. Dergelijke contacten kunnen ook leiden tot oro-pharyngeale infectie. Een deel van de genitale HSV-1 infecties en van de oro-pharyngeale HSV-2 infecties is het gevolg van oro-genitale of oro-anaale transmissie.^{7 8 9 10 11} Virusinfectie vindt plaats aan de slijmvliezen van nasopharynx, genitaliën en aan de conjunctivae. Het virus vermenigvuldigt zich aldaar en verspreidt zich vervolgens langs een perifere zenuw naar een ganglion. Reactivering van virusvermenigvuldiging kan plaats vinden onder invloed van een aantal factoren, zoals koorts, immunosuppressie, vermoeidheid, stress, menstruele cyclus en UV-licht.

Men spreekt van primaire herpes infectie wanneer een patiënt niet eerder een, in de regel oro-pharyngeale, infectie met HSV-1 of HSV-2 heeft doorgemaakt. Ten tijde van een primaire infectie heeft de patiënt nog geen antistoffen tegen het herpesvirus. De seroprevalentie voor HSV-1 en HSV-2 infecties is bij vrouwen hoger dan bij mannen.¹² Alhoewel HSV-2 de belangrijkste veroorzaker van genitale herpes is, wordt bij een (aanzienlijk) deel van de patiënten met herpes genitalis HSV-1 aangetoond in materiaal van genitale oorsprong. Het gerapporteerde percentage HSV-1 isolaten uit klinisch materiaal varieert van 4% tot meer dan 70% en lijkt de laatste jaren toe te nemen.^{8 9 10 11 13 14 15}

¹⁶ Het afnemende aantal HSV-1 infecties bij kinderen^{13 16}, waardoor meer jonge volwassenen nog HSV seronegatief zijn, zou een rol kunnen spelen, naast veranderingen in seksuele gewoonten.

Personen die reeds een HSV-1 infectie hebben doorgemaakt, hebben een enigszins verminderde kans op ziekteverschijnselen ten gevolge van een HSV-2 infectie in vergelijking met personen, die HSV-negatief zijn.^{13 17} In 10% van de gevallen blijkt een klinisch symptomatische eerste episode genitale herpes HSV-2 infectie in werkelijkheid een recidief te zijn van een eerder opgetreden asymptomatisch verlopen eerste episode.¹⁸ Bepaling van type specifieke antistoffen kan hier van belang zijn (zie ook *tabel 7.1*). Bij een werkelijke eerste episode HSV-2 genitale infectie zijn geen antistoffen tegen type 2 aanwezig, terwijl bij een recidief van een asymptomatische eerste episode antistoffen tegen type (1 en) 2 aanwezig zijn.¹⁹

Tijdens en na een HSV-infectie worden humorale en cellulaire afweer opgebouwd. Dit voorkomt echter niet dat recidieven optreden, omdat het virus zich lokaal verspreidt van cel tot cel en via de uitlopers van zenuwcellen die slecht toegankelijk zijn voor het immuunsysteem. Recidieven verlopen echter wel gemitigeerd. Waarschijnlijk speelt de cellulaire afweer een belangrijke rol bij het genezingsproces van genitale HSV-infecties.

Tabel 7.1. Diagnostiek van herpes genitalis

| Serologie | | Virus detectie ^I | | | | | | | | Diagnose | |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------|---|
| antigenen ^{II} | HSV | | | | gG-1 | | gG-2 | | | | |
| antistof ^{III} | IgG | | IgM | | IgG | | IgG | | | | |
| serummonsters ^{IV} | 1 ^e | 2 ^e | 1 ^e | 2 ^e | 1 ^e | 3 ^e | 1 ^e | 3 ^e | titerstijging | | |
| | - | + | ± | + | - | + | - | - | HSV+gG-1 | HSV-1 | primaire HSV-1 infectie |
| | - | + | ± | + | - | - | - | + | HSV+gG-2 | HSV-2 | primaire HSV-2 infectie |
| | + | + | | ± | + | + | - | - | geen | HSV-1 | recidief HSV-1 infectie |
| | + | + | ± | ± | - | - | + | + | geen | HSV-2 | recidief HSV-2 infectie |
| | + | + | ± | ± | + | + | - | + | gG-2 | HSV-2 | eerste episode HSV-2 infectie |
| | + | + | ± | ± | - | + | + | + | gG-1 | HSV-1 | eerste episode HSV-1 infectie |
| | + | + | ± | ± | + | + | + | + | geen | HSV-2 | recidief HSV-2 infectie (HSV-1 is latent aanwezig) ^V |
| | + | + | ± | ± | + | + | + | + | geen | HSV-1 | recidief HSV-1 infectie (HSV-2 is latent aanwezig) |

^I Virus detectie in patiëntenmateriaal uit de genitale regio, is noodzakelijk om met zekerheid vast te stellen dat de HSV infectie genitaal en niet oraal is.

^{II} HSV is een type-gemeenschappelijk antigeen voor HSV-1 en HSV-2; gG-1 is type-specifiek voor HSV-1 en gG-2 is type-specifiek voor HSV-2.

^{III} HSV-specifiek IgM is aanwezig bij een primaire infectie. Bij een recidief is het soms aanwezig. Type-specifiek IgM tegen gG-1 en gG-2 wordt eveneens geproduceerd, maar er zijn nog onvoldoende gegevens over de specificiteit en sensitiviteit.

^{IV} Serummonsters. Het 1^e serummonster wordt afgenomen bij het begin van de symptomen, het 2^e serummonster 2-3 weken later en het 3^e serummonster 2-3 maanden later. -; geen antistoffen aantoonbaar; +, antistoffen aanwezig; ±, soms antistoffen aanwezig.

^V Deze uitslag vindt men ook bij een recidief van een HSV-2 infectie, waarbij de eerste episode subklinisch verlopen is of niet herkend is.

Na genezing van de primaire laesie blijft het virus latent in het ganglion aanwezig. Lokale recidieven treden meer of minder regelmatig op en kunnen zowel klinisch (symptomatisch) als subklinisch (asymptomatisch) verlopen. Tijdens de recidieven treedt virusreproductie op, wordt virus uitgescheiden en zijn de patiënten besmettelijk. Vooral door het optreden van subklinische recidieven is het moeilijk aan te geven wanneer patiënten niet besmettelijk zijn. Uit onderzoek is gebleken dat veruit de meeste infecties plaatsvinden wanneer de infectiebron een symptoomloze uitscheider is.^{20 21} De frequentie van de recidieven varieert sterk en is o.a. afhankelijk van het virustype, van de persoon, en van tal van andere factoren zoals de plaats waar het recidief optreedt. Prognostisch is een genitale HSV-2 infectie minder gunstig dan een genitale HSV-1 infectie, omdat genitale HSV-2 infecties vaker recidiveren dan genitale HSV-1 infecties.^{9 22} Bij een primaire genitale HSV-1 infectie heeft na één jaar ongeveer 25% van de patiënten ten minste eenmaal een recidief meegemaakt. Bij een primaire genitale HSV-2 infectie bedraagt dit percentage ongeveer 89%.^{23 24} Er zijn aanwijzingen²⁵ dat het aantal recidieven langzaam afneemt, naarmate men het virus langer bij zich draagt.

Een grootschalig prospectief onderzoek dat bedoeld was om de werkzaamheid van een HSV-vaccin te testen²⁶, leverde veel gegevens op over de biologie van herpesvirusinfecties. In deze studie werden 2393 seksueel-actieve HSV-2 seronegatieve personen klinisch en serologisch vervolgd gedurende 18 maanden.¹³ De gemiddelde acquisitie van nieuwe HSV-1 en HSV-2 infecties was binnen deze groep respectievelijk 1,6 en 5,1 gevallen per 100 persoonsjaren. Bij vrouwen was de kans op het verkrijgen van een HSV-2 infectie groter dan bij mannen (acquisitie bij vrouwen 6,8 versus bij mannen 4,4 gevallen per mensjaren). Van de verkregen HSV-2 infecties verliep 37% symptomatisch. Asymptomatische infecties kwamen vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. De aanwezigheid van HSV-1 antistoffen gaf geen bescherming tegen een HSV-2 infectie, maar gaf meer asymptomatische infecties. De acquisitie van symptomatische en asymptomatische HSV-2 infecties bij HSV-1 seropositieven bedroeg 1,4 en 3,6 gevallen per 100 mensjaren, terwijl dit 2,6 bedroeg voor beide groepen bij HSV-1 seronegatieven. Van de 63% waarbij de HSV-2 infectie aanvankelijk

asymptomatisch verliep, kreeg 15% binnen de onderzoeksperiode een klinisch symptomatisch recidief. De meerderheid van de nieuw verkregen HSV-1 infecties (12 van de 19 gevallen, 63%) verliep symptomatisch.

In maart 2000 publiceerden Wald et al.²⁷ de resultaten van een onderzoek waarbij 53 personen met HSV-2 antistoffen maar zonder genitale herpes in de anamnese gedurende 94 dagen vervolgd werden. Deze groep werd vergeleken met een groep van 90 personen, die regelmatig een recidief hadden van genitale herpes. Van beide groepen werd dagelijks materiaal voor viruskweek verzameld en werden de klinische gegevens bijgehouden. Het bleek dat het aantal asymptomatische recidieven voor beide groepen gelijk was. Bij de asymptomatische groep werd in 2,7% van de dagen virusuitscheiding aangetoond en bij de groep met klinische recidieven was dit het geval in 3% van de dagen. Na goede voorlichting over het ziektebeeld van genitale herpes, dat in veel gevallen klinisch lastig te herkennen is, bleken 33 van 53 "asymptomatische" personen toch wel herpes laesies te hebben. Dit werd bevestigd door virusisolaties ten tijde van de laesies. Bij deze groep van 33 personen bleek de duur van de laesies korter (gemiddeld 3 dagen) vergeleken met de symptomatische groep (gemiddeld 5 dagen). Ook de frequentie van de klinische recidieven was verschillend, deze bedroeg 3,0 per jaar voor de asymptomatische groep en 8,2 per jaar voor de symptomatische groep.

Subklinische virusuitscheiding wordt vaker gezien in de periode direct na de primo-infectie, volgens Koelle et al.²⁸ met name in de eerste 3 maanden, en bij vrouwen met >12 klinische recidieven per jaar. De helft van de subklinische recidieven (asymptomatische shedding) trad op binnen 7 dagen voorafgaand aan of volgend op de klinische recidieven. Bij AIDS-patiënten komt subklinische HSV-uitscheiding relatief vaak voor.^{29 30 31 32}

Genitale herpesvirusinfecties bij zwangeren

De genitale lokalisatie³³ brengt met zich mee dat kinderen reeds tijdens de geboorte besmet kunnen worden. Besmetting van de pasgeborene (herpes neonatorum) kan plaatsvinden tijdens de geboorte door contact met het virus in het geboortekanaal. De ziekteverschijnselen ontstaan in de regel ongeveer 5 tot 11 dagen na de geboorte. Ze kunnen beperkt blijven tot de huid, ogen en slijmvliezen (42%, SEM genaamd), maar relatief vaak wordt uitbreiding naar het centraal zenuwstelsel (35%) of tot een gegeneraliseerde infectie (23%) gezien.³⁴ Ondanks het toepassen van antivirale therapie is de mortaliteit aanzienlijk, tot 15% bij pasgeborenen met encephalitis en zelfs tot ongeveer 50 - 60% bij pasgeborenen met een gedissemineerde infectie.³⁴ Bij ongeveer de helft van de overlevende patiëntjes worden ernstige restverschijnselen gezien.

Zwangeren vormen daardoor een risicogroep. Uit verschillende studies^{35 36 37} bleek dat tijdens de zwangerschap bij 0,6 tot 2,3% van de vrouwen seroconversie optrad.

Om de mogelijke gevolgen van subklinische virusuitscheiding tijdens de partus te onderzoeken werden in een studie door Brown et al.³⁵ monsters genomen bij 15.923 zwangeren (serum, uitstrijkjes). Deze zwangeren hadden geen symptomen van genitale herpes tijdens de partus. Van de 15.923 monsters bleek in 56 virus aantoonbaar. Hiermee was de incidentie van asymptomatische HSV-infecties, gekarakteriseerd door virusuitscheiding, bij deze zwangeren ongeveer 0,35% ten tijde van de partus. De 35 patiënten waarbij virus werd geïsoleerd werden verder gevolgd. Bij het serologisch vervolgonderzoek bleek dat 34 zwangeren een subklinisch recidief met type 2 (31 maal) of met type 1 (3 maal) hadden. Van de overige 18 zwangeren hadden 5 een subklinische primaire infectie en 13 een subklinische eerste episode infectie. Neonatale herpes ontwikkelde zich bij 2 van 5 primaire infecties, bij 4 van de 13 eerste episode infecties en bij 1 van de 21 subklinische recidieven met een genitale herpes geschiedenis. Geen van de 13 kinderen van moeders met subklinische recidieven zonder genitale herpes voorgeschiedenis ontwikkelde neonatale herpes. Daarnaast ontwikkelden 3 kinderen neonatale herpes, terwijl de kweken

van de moeders negatief waren. In alle drie gevallen betrof het vrouwen met een genitale herpes voorgeschiedenis.

In een vervolgonderzoek³⁶ bij 7046 zwangeren werd aangetoond dat van de aanvankelijk HSV-seronegatieve vrouwen 2,3% een HSV-1 infectie en 1,4% een HSV-2 infectie verkregen tijdens de zwangerschap. Van degenen, die al HSV-1 seropositief waren werd 1,7% met HSV-2 geïnfecteerd, maar niemand met HSV-2 antistoffen kreeg een additionele type 1 infectie. Ongeveer tweederde van de infecties verliep subklinisch. Neonatale HSV-1 ontwikkelde zich bij beide kinderen van de twee vrouwen, die een primaire HSV-1 infectie hadden tijdens de partus. Neonatale HSV-2 ontwikkelde zich bij 2 van de 7 kinderen, waarvan de moeders tijdens de partus een eerste episode genitale type 2 infectie hadden.

Hiermee lijkt er sprake van een groot risico op neonatale herpes bij het kind wanneer een zwangere tijdens of vlak voor de partus een primaire genitale HSV infectie heeft. Bij een eerste episode genitale infectie is de kans op neonatale herpes ongeveer 20 tot 30%. Wanneer de infectie een recidief betreft, dan is het risico ongeveer 3%, wanneer de vrouw in het verleden een klinisch symptomatische genitale herpes heeft gehad. Een recidief van een bestaande asymptomatische genitale herpes infectie brengt een nog kleiner risico met zich mee. Mogelijke oorzaak van dit grote verschil is dat er tijdens een primaire infectie meer virusproductie en uitscheiding plaatsvindt dan tijdens een recidief. Verder is voor het risico op neonatale herpes passieve immunisatie met type-specifieke anti-HSV immunoglobulinen door de moeder van belang.³⁸ Wanneer de zwangere in het derde trimester van de zwangerschap een primaire of eerste episode genitale infectie krijgt en er ten tijde van de partus nog geen type specifieke seroconversie heeft plaats gehad, is er een groter risico op neonatale herpes dan wanneer deze wel plaats heeft gehad.

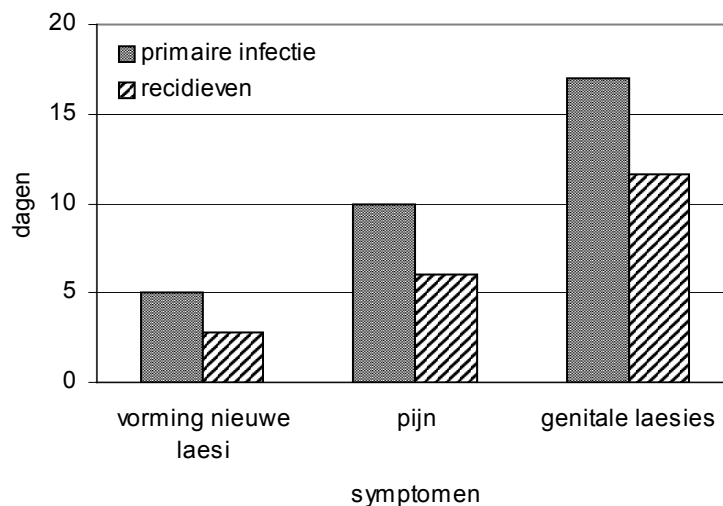
Een HSV infectie kan ook tijdens de zwangerschap worden overgedragen. In zeldzame gevallen is herpes genitalis oorzaak van infectie van de foetus of van de pasgeborene.³⁹ De foetus kan worden geïnfecteerd door transplacentaire overdracht of door een opstijgende infectie vanuit de cervix. Vroeg in de zwangerschap kan dit leiden tot abortus of intra-uteriene vruchtdood, laat in de zwangerschap tot neonatale herpes met vaak fatale afwijkingen.^{40 41 42 43} Er is weinig over bekend, maar uit enkele publikaties bleek dat bij 25% van vrouwen de met een symptomatische primaire infectie voor de 20e week een spontane abortus optrad. Infectie later in de zwangerschap was niet geassocieerd met abortus of intra-uteriene vruchtdood, maar soms met een laag geboortegewicht.^{41 43} De aantallen in genoemde onderzoeken waren echter gering.

7.1.2 Klinische verschijnselen

Infecties zonder complicaties

De aard en ernst van de ziekteverschijnselen worden bepaald door het type HSV en door gastheerspecifieke factoren, zoals geslacht, eerdere niet-genitale HSV-infectie en vooral door het feit of sprake is van een primaire dan wel recidiverende HSV-infectie. Veel HSV-infecties verlopen asymptomatisch of subklinisch. Uit een prospectief onderzoek is gebleken dat ongeveer 40% van de genitale HSV-2 infecties symptomatisch verloopt.¹³ In eerdere studies varieerde dit percentage van 10 tot 60%.⁴⁴ Deze grote variatie hangt vermoedelijk samen met een eerdere, peri-orale, HSV expositie. In een populatie met een hoge prevalentie van HSV-1 antistoffen is het percentage asymptomatische genitale HSV-2 infecties hoog⁴⁵ en vice versa.⁴⁶

De incubatietijd van herpes genitalis bedraagt 3-7 dagen. Voorafgaand aan lokale klachten is vaak sprake van meer systemische verschijnselen als koorts, malaise en spierpijn. Bij primaire en eerste episode herpes genitalis is dit het geval bij 40% van de mannen en 70% van de vrouwen.⁴⁵ De eerste lokale symptomen van een primaire of eerste episode genitale infectie bij vrouwen kunnen zijn pijn, jeuk, dysurie, vaginale afscheiding en regionale lymfklierzwellingen. Bij mannen worden soms ook urethritisklachten gezien voorafgaand aan de specifieke klachten van de uitwendige genitalia. Spoedig na de eerste symptomen ontstaan de karakteristieke herpesblaasjes, die eerst met een heldere vloeistof gevuld zijn, vervolgens troebel worden en overgaan in pustels die snel erosief worden en ulcereren. Laesies zijn lang niet altijd zichtbaar, of omdat zij inwendig zitten (bij de vrouw), of omdat zij minimaal en atypisch zijn. In een populatie⁴⁴ van 66 vrouwen met positieve HSV-kweken van de anogenitale regio was het klassieke erosieve/ulceratieve klinische beeld slechts bij 2/3 deel van de vrouwen aanwezig. Bij de overige vrouwen waren de infecties asymptomatisch of hadden een atypisch klinisch beeld. De 6 vrouwen (9%) met een atypisch klinisch beeld, bij vrijwel allen in het kader van een primo-infectie, toonden vulvair erytheem (4x), vulvaire fissuren (1x) en een geïndureerde furunkel-achtige laesie (1x). De laesies drogen na gemiddeld 12 dagen in en genezen zonder littekens in een periode van 3 weken (figuur 7.1). Bij mannen houden symptomen en virusuitscheiding in de regel korter aan dan bij vrouwen, respectievelijk gemiddeld 10,5 en 18 dagen. De belangrijkste uitingen van herpetische proctitis zijn koorts, anorectale pijn, obstipatie, perianale en diffuse rectale ulceraties en inguinale klierzwellingen. Bij recidiverende infecties zijn de verschijnselen in de regel beperkt tot lokale verschijnselen die minder ernstig van aard en korter van duur zijn (figuur 7.1). Ook bij recidiverende herpes genitalis kan men klinisch atypische laesies (erytheem, fissuur, pas bij colposcopie zichtbare erosies e.d.) zien, die moeilijk als herpes genitalis laesies herkenbaar kunnen zijn, zeker voor een onervaren onderzoeker en een onervaren patiënt. Gebleken¹³ is dat klinici met ruime ervaring op gebied van de herpesdiagnostiek, 82% van de herpespatiënten een klinisch correcte diagnose gaven. Van patiënten met een andere SOA werd ten onrechte bij één op de vier de diagnose herpes gegeven.



Figuur 7.1. Verloop van primaire en recidiverende herpes genitalis

Infecties met complicaties

Complicaties van herpes genitalis bij immunocompetente personen treden vrijwel alleen op bij primaire infecties of eerste episodens van infecties; bij vrouwen vaker dan bij mannen. Bij 10-15% van de mannen en bij 35-40% van de vrouwen worden tekenen van meningeale prikkeling gezien.⁴⁵ Deze leiden echter zelden tot ziekenhuisopname en genezen zonder restverschijnselen. Dit geldt ook voor de zeldzame

lumbosacrale radiculopathie, die als een complicatie van een herpetische proctitis wordt beschouwd, en voor extra-genitale laesies, die in minder dan 15% van de gevallen worden gevonden.

Herpes simplex virus encephalitis (HSVE) kan beschouwd worden als een late complicatie van een HSV-infectie. Het is niet zeker of genitale infectie hierbij een belangrijke rol speelt. HSV-2 wordt zelden als verwekker gevonden bij HSVE. In een Zweeds onderzoek werd bij slechts 6 van de 93 patiënten met herpes encephalitis een infectie door HSV-2 aangetoond.⁴⁷

Herpes genitalis en transmissie van HIV

De interactie tussen herpes genitalis en HIV is wederzijds. Herpes genitalis vergemakkelijkt de transmissie van HIV: het relatief risico (RR) voor acquisitie van HIV bedraagt 4,4 bij primaire herpes genitalis en 2,5 bij recurrenente herpes genitalis.⁴⁸ Een gelijktijdige HIV-infectie verergert het symptomatische verloop van herpes genitalis, en leidt tot een verhoogde frequentie van recidieven. Hardnekkige (grote en chronische) laesies kunnen optreden, gepaard gaand met een verhoogde, grotendeels asymptomatische, uitscheiding van het virus.^{45 49 50}

In een achteraf samengesteld cohort van 147 bezoekers van een SOA-polikliniek in Baltimore die tenminste twee keer op HIV waren getest bleek het risico op HIV-seroconversie, gecorrigeerd voor seksueel gedrag, 11 keer zo groot bij personen met een ulcererende SOA.⁵¹ In de recente review van Fleming et al bleek in acht studies een duidelijke associatie met (voornamelijk recente) HSV-2 antistoffen en HIV-seroconversie. Hierbij werd opgemerkt dat deze associaties mogelijk zijn onderschat omdat HSV-serologie een zeer gevoelige en specifiek techniek is maar matig correleert met het recent doormaken van klinische herpes, hetgeen toch de risicofactor van belang is.⁵²

7.1.3 Diagnostiek van herpes genitalis

De klinische differentiatie tussen herpes genitalis en andere (infectieuze) oorzaken van genitale ulcera is soms moeilijk. Bevestiging van de klinische diagnose door laboratoriumonderzoek verdient dan ook sterke aanbeveling, zeker wanneer (nog) geen definitieve klinische diagnose kan worden gesteld.^{45 43} Hierbij moet in ieder geval de diagnose syfilis worden uitgesloten. Door laboratoriumonderzoek kan worden voorkomen dat de (belastende) diagnose ten onrechte wordt gesteld en kan uitsluitel worden verkregen over het type HSV. Dit is van belang voor de prognose van de frequentie van recidieven. Typering van HSV-1 kan ook nuttig zijn in monogame relaties waarbij herpes genitalis optreedt. HSV-1 kan namelijk ook via orogenitaal contact worden overgedragen op de seksuele partner, zonder dat er sprake was van een andere seksuele partner. Overigens is bekend dat frequent een asymptomatische partner de bron is.

Aantonen van het virus

Het kweken van het virus uit patiëntenmateriaal is de meest gebruikte methode voor de laboratoriumdiagnostiek van genitale herpes. Het virus wordt daarbij getypeerd met behulp van type-specifieke monoklonale antistoffen. De uitslag van het gehele onderzoek, inclusief de typering, kan in de regel binnen 1 tot 4 dagen bekend zijn. Snellere methoden, waarbij ongekweekt materiaal uit blaasjes of laesies direct wordt onderzocht door middel van een virusspecifieke immunofluorescentietest of een enzyme-immunoassay, of door electronenmicroscopisch of cytologisch onderzoek (Tzanck test⁵³), zijn minder betrouwbaar. De gevoeligheid van deze methoden is sterk afhankelijk van de aard en de kwaliteit van het afgenomen patiëntenmonster en de ervaring van het laboratorium dat het onderzoek uitvoert.⁵⁴ In vergelijking met de viruskweek varieert de gevoeligheid van de directe methoden van 50% voor de

cytologie tot 70-90% voor de immunologische testen (immunofluorescentie en enzyme-immunoassay). De immunologische testen zijn veel specifiekere dan de andere directe assays. Daarom wordt met name de immunofluorescentie test nog wel eens gebruikt in spoedsituaties. Het electronenmicroscopisch onderzoek is in de diagnostische praktijk geheel in onbruik geraakt. Hoewel viruskweek de meest gevoelige routine-methode is voor het aantonen van HSV in een uitstrijkje, wordt het virus daarmee bij recurrenente infecties waarschijnlijk toch nog vrij vaak gemist, met name wanneer er geen symptomen zijn. Moleculaire amplificatiemethoden, zoals de polymerase ketting reactie (PCR), zullen in dat soort gevallen vaker HSV detecteren.⁵⁵ Het is echter de vraag of deze nieuwe methoden voor gebruik in spoedsituaties, zoals bij partus van z.g. "risicozwanteren", niet te bewerkelijk zijn.

Over de aanpak van de laboratoriumdiagnostiek ter preventie van herpes neonatorum vond in 1987 een consensusbijeenkomst plaats in Rotterdam. De toen geformuleerde richtlijnen^{23 56} gelden nog steeds en luiden als volgt: het routinematig screenen van "risicozwanteren" (d.w.z. zwangeren, van wie bekend is dat zijzelf of hun seksuele partner een voorgeschiedenis hebben van herpes genitalis, al dan niet virologisch bewezen) is niet zinvol, ook niet in de weken vóór de partus. Bovendien kan in bijna alle gevallen besloten worden tot een vaginale bevalling. Wel moet bij deze risicozwanteren durante partu een cervixuitstrijk worden afgenomen van de laesies (indien aanwezig) en / eventueel van de plaats waar het recidief meestal optreedt. Daarnaast dient meteen na de geboorte tevens een keeluitstrijk van het kind te worden afgenomen. Beide uitstrijken moeten zo snel mogelijk door middel van een viruskweek worden onderzocht op de aanwezigheid van HSV, waarbij ervoor gezorgd moet worden dat de uitslag binnen vier dagen bekend is. Indien bij het kind HSV wordt aangetroffen - en eventueel ook indien HSV alleen bij de moeder wordt gevonden - dient het kind te worden behandeld met een antiviraal middel.^{23 56 57 58 59}

Alléén wanneer er tijdens de laatste weken van de zwangerschap sprake is van een ernstige (gegeneraliseerde) herpes genitalis wordt geadviseerd de zwangerschap te beëindigen door een sectio caesarea. Ook dan dienen uiteraard monsters voor viruskweek en serologie (zie hier onder) afgenomen te worden bij moeder en kind.

Serologie

Hoewel de diagnostiek van herpes genitalis vooral gebaseerd is op het kweken van HSV kan serologisch onderzoek van aanvullend belang zijn, met name wanneer er - om wat voor reden dan ook - geen virus gekweekt kan worden. Tijdens een HSV-1 en een HSV-2 infectie worden antistoffen gevormd, die type-gemeenschappelijk zijn en kruisreageren. Daarnaast worden type-specifieke antistoffen gevormd tegen glycoproteïne G^{60 61 62}, dat aanwezig is op de membranen van de virusdeeltjes en eveneens op het oppervlak van de geïnfecteerde cellen. Voor de patiënt kan het vanwege de prognose betreffende recidieven van belang zijn om te weten of een genitale HSV infectie van type 1 of type 2 is, ook in die gevallen dat er geen virus gekweekt is. Op basis van de glycoproteïnen gG-1 en gG-2 zijn er inmiddels een aantal type-specifieke diagnostische serologische testen^{63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73} ontwikkeld. Deze zijn ten dele commercieel verkrijgbaar en hebben veelal een specificiteit en gevoeligheid variërend van 90-100%.⁷⁴

Tijdens een primaire HSV-infectie zijn antistoffen tegen type-gemeenschappelijke antigenen 7 tot 10 dagen na het begin van de infectie aantoonbaar, naast dan eveneens aanwezig HSV-IgM. Type-specifieke antistoffen tegen gG-1 en gG-2 zijn soms niet eerder dan 2-3 maanden na het begin van de primaire infectie aantoonbaar. Antistoffen tegen gG-1 betekenen een doorgemaakte HSV-1 infectie, antistoffen tegen gG-2 een doorgemaakte HSV-2 infectie, antistoffen tegen beide een infectie met zowel type 1 als type 2. In één publikatie wordt vermeld dat type-specifieke antistoftiters soms na verloop van tijd afnemen.⁷⁵

Bij een (a)symptomatisch recidief is er geen IgG titerstijging en soms IgM productie. Over het algemeen zijn er dan al type-specifieke antistoffen, tenzij het recidief erg snel na de primaire infectie plaats vindt. Bij een klinische eerste-episode type-2 infectie is er geen IgG titerstijging tegen gemeenschappelijke antigenen, zijn er wel type-specifieke IgG antistoffen tegen gG-1, en zullen IgG antistoffen tegen gG-2 na 2-3 maanden aangetoond kunnen worden. Zijn er echter meteen bij het begin van de klinische verschijnselen al antistoffen tegen gG-1 en gG-2 aanwezig dan heeft men te niet te maken met een eerste episode infectie maar met een recidief, waarbij de eerste-episode type-2 infectie niet herkend is of een asymptomatisch verloop heeft gehad. Bij een HSV-2 seropositief persoon is de kans groter dat er bij tijd en wijle genitale asymptomatische HSV-2 uitscheiding zal plaatsvinden dan bij een persoon die een genitale HSV-1 infectie heeft.

Alhoewel het nut van het bepalen van type-specifieke HSV antistoffen nog wel een punt van discussie^{19 22 76 77 78 79} is, zou het voor een aantal risicogroepen nuttig kunnen zijn. Binnen de SOA-populatie zouden type-specifieke antistofbepalingen de asymptomatische HSV-2 seropositieven en HSV-2 seropositieven met een atypisch klinisch beeld, kunnen opsporen. Onderzoek heeft geleerd dat het ziektebeeld, na goede voorlichting, in veel gevallen toch wel door de patiënten kan worden herkend^{13 27}, waardoor risicogedrag verminderd zou kunnen worden. Voor de HIV-risicogroep, die eveneens een HSV-2 risicogroep is, geldt hetzelfde.

Een speciale groep vormen de zwangeren. Ter discussie staat of serologische screening zinvol is in Nederland. Bij screening van paren kunnen discongruente paren opgespoord worden. Vrouwen en partners “at risk”, zouden voorgelicht kunnen worden over risicogedrag om een nieuwe genitale HSV infectie vlak voor en tijdens de partus te vermijden. Een exogene genitale (re)infectie in het laatste trimester geeft immers het grootste risico op neonatale herpes.

7.1.4 Behandeling van herpes genitalis

Er is geen afdoende therapie voor herpes genitalis. De ziekteverschijnselen genezen weliswaar binnen enkele weken (ook zonder behandeling), maar na infectie blijft het virus latent aanwezig. Het doel van antivirale therapie is dan ook alleen beperking van de duur en de ernst van de ziekteverschijnselen en van de duur van de uitscheiding van het virus.

Er is een verscheidenheid aan middelen met een antivirale werking tegen HSV.²³ De meeste van deze middelen zijn zogenaamde nucleoside-analogen, die de synthese van viraal DNA - maar meestal ook cellulair DNA - remmen, en daardoor vaak ook een toxisch effect hebben.

De komst van aciclovir (ACV, Zovirax®) vroeg in de jaren 80 heeft hierin verandering gebracht. ACV heeft in vitro een krachtige antivirale werking op HSV. ACV wordt in geïnfecteerde cellen door het virale thymidine-kinase omgezet in het ACV-monofosfaat. Door verdere fosforylering ontstaat het ACV-trifosfaat dat een krachtige, selectieve remmer is van de synthese van HSV-DNA. Hoewel het middel een nucleoside analoog is, is het niet of nauwelijks toxisch, ook niet bij langdurig gebruik.⁸⁰

Inmiddels zijn ook valaciclovir (Zelitrex®) en famciclovir (Famvir®) tabletten op de markt verschenen. Valaciclovir wordt na resorptie in de darm omgezet in aciclovir, maar geeft een betere serumspiegel dan oraal aciclovir en hoeft daarom minder vaak per dag ingenomen te worden, hetgeen naar men aanneemt tot betere “patient compliance” leidt bij het innemen van de tabletten. Het bleek evenals famciclovir effectief te zijn bij herpes genitalis, zowel bij primo-infecties als bij recidieven.^{81 82} Ter behandeling van HSV (en VZV) infecties zijn valaciclovir, aciclovir en famciclovir tabletten beschikbaar. Daarnaast is aciclovir beschikbaar voor intraveneuze toediening en is generiek aciclovir voor lokale applicatie als

“over the counter”(OTC) middel zonder recept in Nederland en andere EC-landen verkrijgbaar. In de Verenigde Staten is het niet toegestaan om aciclovir als OTC-middel te verkopen. De discussie over welk beleid juist is, onder andere omdat bij lokaal zowel als bij oraal gebruik resistentie-problemen kunnen ontstaan bij immuun-deficiënte personen, is nog gaande.⁸³ Resistentie-problemen worden niet gezien bij immuun-competente personen. In het algemeen verdient het de voorkeur om bij herpes genitalis de antivirale medicatie per os te geven (niet alleen bij primo-infectie maar ook bij recidief).⁸⁰ De orale antivirale medicatie beperkt de duur en ernst van de ziekteverschijnselen en van de virusuitscheiding. Dit is vooral het geval bij eerste episoden van herpes genitalis en in mindere mate bij recidieven. Een belangrijke voorwaarde voor enig effect met name bij recidieven is een tijdige start van de behandeling, bij voorkeur reeds in het prodromale stadium (het 'voor'-stadium met een branderig tintelend gevoel bij recidieven treedt bij ongeveer de helft van de patiënten op). Daarom heeft in dat geval “patient-initiated” therapie de voorkeur boven “doctor-initiated”.^{23 34 58 59}

De duur en ernst van de ziekteverschijnselen bepalen de noodzaak voor antivirale therapie. Bij patiënten met frequente en/of sterk belastende recidieven is orale onderhoudsbehandeling met valaciclovir mogelijk of een vijf daagse patiënt-geïnitieerde kuur met valaciclovir of famciclovir.⁸⁴ Langdurig en niet optimaal gedoseerd gebruik van (val)aciclovir en famciclovir kan leiden tot de vorming van resistente HSV-stammen. Tot nu toe heeft deze resistentie, die relatief kan zijn^{23 58}, slechts bij patiënten met een verminderde immunologische afweer (transplantatie-, leukemie, HIV-patiënten) tot ernstige, persisterende HSV-infecties geleid.⁸⁵ Een deel van deze patiënten kan alsnog met foscarnet (Foscavir®) behandeld worden.⁵⁸

Het risico op resistentie-ontwikkeling noopt tot een terughoudend beleid ten aanzien van behandeling. Behandeling kan worden voorgeschreven nadat diagnostiek is verricht en dient zoveel mogelijk te worden gereserveerd voor levensbedreigende HSV infecties bijvoorbeeld bij neonaten of immuungecompromitteerde patiënten, bij keratitis herpetica bij primo-infecties en eventueel bij recidiverend optreden van ernstige klachten.⁴³ Onderhoudstherapie is in het algemeen niet aangewezen, maar kan worden overwogen bij patiënten die ernstig te lijden hebben door zeer frequente recidieven (meer dan zes keer per jaar). Jaarlijks zou bij hen de behandeling moeten worden onderbroken om te bepalen of de recidief-frequentie is afgenomen.⁵⁸

Er is nog geen uitgekristalliseerd beleid ten aanzien van patiënten met asymptomatische (subklinische) virusuitscheiding mogelijk⁸⁶, eveneens niet bij zwangeren, die op het punt staan te bevallen.^{87 88} Het is niet duidelijk of orale antivirale therapie in die situaties effectief is. Als men antivirale therapie geeft aan zwangeren, dient dit aciclovir te zijn, waarvan een registratie dossier aangaande het gebruik bij zwangeren bestaat.⁸⁴ Bij een discongruent paar, waarvan de ene helft bekend is met genitale herpes en de andere helft niet, zou men idealiter die tweede persoon met een type-specifieke antilichaambepaling willen testen. Is die test negatief, dan zou men idealiter die persoon vaccineren. Is de test positief, dan zijn beide partners besmet en kan het probleem minder scherp liggen, afhankelijk van het HSV-type waar de personen mee besmet zijn. Hoewel condoom-gebruik beperkte waarde heeft (ook bijv. periaanaal kan men asymptomatisch virusuitscheider zijn), wordt dat wel aangeraden in risico-situaties. Goede voorlichting is essentieel, rekening houdend met de huidige beperkte mogelijkheden voor behandeling en preventie.

7.2 Het voorkomen van herpes genitalis in Nederland

J. Rijlaarsdam, R.J. Beuker

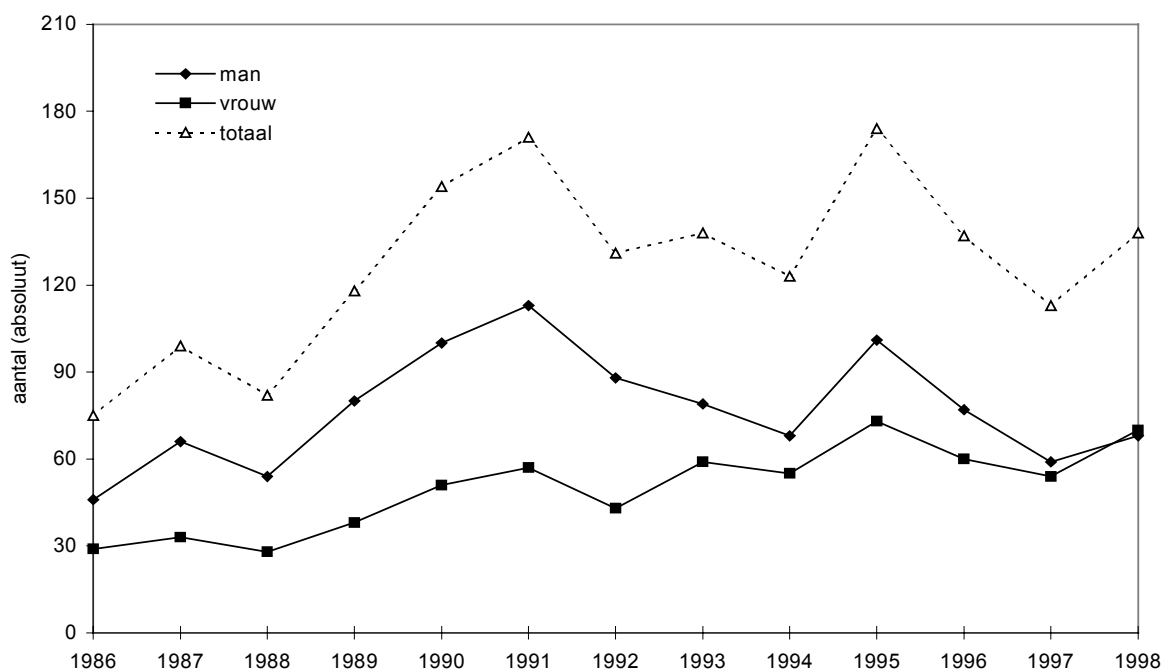
7.2.1 Incidentie en prevalentie

Over het voorkomen van virale SOA zoals genitale herpes en genitale wratten zijn geen betrouwbare informatiebronnen beschikbaar. Informatie over het voorkomen van herpes genitalis kan ook worden verkregen uit de SOA-registratie en de jaarverslagen van de SOA-polikliniek Amsterdam en uit incidentele onderzoeken. De mate van onderdiagnostiek, voornamelijk bij mild verlopende infecties, is onbekend. Diagnostische testen worden niet routinematig uitgevoerd zodat laboratoriumgegevens alleen gebruikt kunnen worden voor het volgen van trends.

In de SOA-registratie (tot 1997 geen gegevens over herpes genitalis zijn ingestuurd door de SOA-polikliniek Amsterdam) is geen duidelijke trend te zien. In 1998 was het aantal gerapporteerde gevallen van herpes genitalis 138 (1,3% van het totaal aantal ingestuurde registratie-kaarten) (figuur 7.2). Tot 1995 kon op de registratie-kaart van de SOA-registratie geen onderscheid gemaakt worden tussen primo- en recidief-infectie. Sinds deze informatie wel beschikbaar is, lijkt het aandeel primo-infecties af te nemen. In 1995 en 1996 bleek bij respectievelijk 91% en 88% van de gevallen met genitale herpes sprake te zijn van een primo-infectie en in 1998 was dit 66%. In de SOA-registratie blijken vrouwen met genitale herpes jonger te zijn dan mannen met een piek in de leeftijdsgroep 25-29 en 35-39 jaar respectievelijk (figuur niet getoond). Op de SOA-polikliniek van de GG&GD te Amsterdam wordt vanaf 1986 een dalende tendens gezien van 528 in 1986 tot 178 gevallen van herpes genitalis in 1994. Daarna volgt weer een stijging tot 269 gevallen in 1999, waarvan 247 (82%) een primo-infectie betrof. Het percentage herpes gevallen van het totaal aantal nieuwe consulten op de Amsterdamse SOA-polikliniek daalde van 2,6% in 1986 tot 1,6% in 1994, in de jaren hierna blijft dit percentage 1,7%, met uitzondering van 1995 (2,0%).⁸⁹ Het is onduidelijk of deze cijfers een weerspiegeling zijn van een echte daling in het aantal nieuwe infecties of van een verandering in het behandel- en verwijsbeleid of behandelcircuit.

In 1995-96 is een serumbank opgezet van een steekproef uit de algemene Nederlandse bevolking van 0-79 jaar.⁹⁰ In 2000 zijn deze sera, als onderdeel van een vergelijkende Europese studie, getest op antistoffen tegen HSV-1 en HSV-2. Uit de voorlopige resultaten blijkt dat 4265 van de 7396 sera positief waren voor HSV-1 (58%) en 614 van de 7396 sera positief waren voor HSV-2 (8%). Dit betreft ruwe percentages, die nog niet gecorrigeerd zijn voor de methode van steekproeftrekking (cluster steekproef en gestratificeerd naar leeftijd). De rapportage van de gecorrigeerde leeftijds- en geslachtsspecifieke prevalenties van HSV-1 en HSV-2 worden in de loop van 2001 verwacht.

Een sero-epidemiologisch onderzoek naar het voorkomen van HSV-2 specifieke antistoffen onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek in de periode 1986-89 leverde een prevalentiecijfer van 42,6% voor vrouwen en 26,8% voor mannen op. Van de HSV-2-positieve bezoekers bleek slechts 18% een herpes-episode te hebben in de anamnese en slechts 5% een actieve episode op het moment van bezoek.⁹¹ Blijkbaar bestaat er een aanzienlijk reservoir van asymptomatisch geïnfecteerden.⁹² Bekendheid met de eigen serostatus zou de alertheid van de patiënt voor symptomen vergroten en op deze wijze de transmissie tegen kunnen gaan.⁹¹



Figuur 7.2. Absolute aantallen van herpes genitalis, SOA-registratie 1986-1998, excl Amsterdam. (Bron: RIVM)

Verdere gegevens over HSV-2 seroprevalentie in Nederland zijn afkomstig van bezoekers van drempelvrije SOA-poliklinieken in Rotterdam en Groningen en bedroegen respectievelijk 21,6% (1998) en 18% ('96-'98).²³ Slechts een deel van de HSV-2 seropositieve of genitaal met HSV-1 besmette personen heeft klachten van genitale herpes.^{13 17 44 93}

In een onderzoek^{94 95} naar de HSV-2 reactivaties bij homoseksuele HIV-negatieve mannen bleek dat HSV-2 werd uitgescheiden op gemiddeld 2,2% van de onderzochte dagen. Binnen de groep waren grote individuele verschillen en de uitscheiding varieerde van 1% tot 23,7% bij verschillende personen.

In Nederland^{56 57 96} bedraagt de incidentie van neonatale herpes respectievelijk 2,9, 2,0 en 2,4 per 100.000 neonaten voor de periodes 1981-1985, 1987-1991 en 1992-1998. In de Verenigde Staten ligt die incidentie, 20-50 per 100.000 neonaten, veel hoger dan in Europa. Resultaten van de screening van zwangeren op HSV-2 in drie steden in Nederland laten een prevalentie zien van 11% in Nijmegen, 27% in Rotterdam en 35% in Amsterdam.⁹⁷ In de periode van 1981 tot 1998 nam in Nederland het aantal sectio's, als preventieve maatregel bij genitale herpes, af zonder dat het een toename van neonatale herpes tot gevolg had.⁹⁶ Driekwart van de neonatale herpesvirus infecties werden door HSV-1 veroorzaakt. In Engeland en Wales doet zich een soortgelijke situatie voor die men namelijk ook toeschrijft aan het hoge aantal genitale infecties met HSV-1.

7.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

De mortaliteit van herpes genitalis is zeer gering, de morbiditeit kan echter aanzienlijk zijn. De seksuele overdracht, de recidiverende genitale verschijnselen en het ontbreken van een afdoende behandeling kunnen vaak ernstige psychosociale of -seksuele morbiditeit met zich meebrengen.⁹⁸ Voorts kan herpes genitalis tot herpes neonatorum leiden.^{40 99} Herpes genitalis vormt tevens een risicofactor voor besmetting met HIV.^{100 101} Het inzicht in de morbiditeit van herpes genitalis is zeer beperkt.

Kwantitatieve gegevens over mortaliteit en morbiditeit van HSV-infecties zijn in Nederland nauwelijks beschikbaar; ze worden niet systematisch geregistreerd. Mortaliteit als gevolg van een HSV-infectie komt voor bij herpes neonatorum (HSVE) en bij immuungecompromitteerde patiënten. Zonder antivirale behandeling is de mortaliteit bij deze vormen van herpes hoog (groter dan 50%); door behandeling wordt deze meer dan gehalveerd.

7.2.3 Risicofactoren voor herpes genitalis

Jaarlijks zijn in de SOA-registratie door de 16 GGD'en die al sinds 1986 registreren (de GG&GD Amsterdam meldt geen herpes) over de periode 1991-1998 tussen de 111 en 162 gevallen van genitale herpes (zowel nieuwe diagnose als recidief) geregistreerd. Het gezamenlijke aandeel van prostituanten, prostituees en homoseksuele mannen onder deze patiënten is laag, tussen de 9% en 16%.

Van de mannen met herpes genitalis op de SOA-polikliniek in Amsterdam in 1999 was 24% homo- of biseksueel en circa 3% prostituant. Het aandeel van homoseksuele mannen is sinds het begin van de jaren 90 licht toegenomen. Voor vrouwen was het aandeel van prostituees 9%, hierin was geen trend zichtbaar.⁸⁹

Onder mannen in het Amsterdamse cohort van homoseksuele mannen werd onder nieuwe deelnemers in 1995-1997 een lagere seroprevalentie van HSV-1 en HSV-2 gevonden dan onder vergelijkbare deelnemers in het eerdere cohort van 1984-1985.¹⁰² De seroprevalentie van HSV-1 daalde van 81% tot 59% en de seroprevalentie van HSV-2 daalde van 51% tot 19%. Deze daling is mogelijk geassocieerd met een afname van seksueel risicogedrag in deze groep in verband met de AIDS-epidemie.

Onderzoek naar voorkomen en risicofactoren voor herpes genitalis type 2 (HSV-2) is beperkt. Uit een dwarsdoorsnede onderzoek onder SOA-polikliniek bezoekers eind jaren 80 in Amsterdam bleek dat de prevalentie van HSV-2 antistoffen toe nam met de leeftijd en voor homoseksuele mannen en vrouwen hoger was dan voor de groep heteroseksuele mannen. Ook werd een sterk onafhankelijk verband gevonden van HSV-2 antistoffen met homoseksuele contacten, toename van aantal jaren seksuele activiteit, toename van aantal partners gedurende het leven, aantal keren dat men gonorrhoe had gehad, passief anaal contact en, voor alleen vrouwen, een niet-Europees geboorteland.⁹¹ Engels onderzoek toonde al eerder aan dat HSV-2 sterk samenhangt met de mate van seksuele activiteit en daarom een bruikbare marker was voor seksueel gedrag.¹⁰³

7.2.4 Vergelijking met het buitenland

Herpes genitalis is de meest voorkomende ulcererende SOA in de Westerse landen. In verschillende landen wordt een toename gezien van de prevalentie van herpes genitalis, die wordt toegeschreven aan het toenemende aantal seksuele partners, frequente asymptomatische virusuitscheiding, onveilige seksuele contacten, en mogelijk de verminderde incidentie van orale herpes (HSV-1) bij kinderen die daardoor mogelijk beschermd waren tegen HSV-2.⁹⁸ Prevalentie gegevens over herpes genitalis zijn sterk afhankelijk van demografische en klinische kenmerken van de onderzochte groepen en van de toegepaste klinische en laboratorium diagnostiek. In Engeland en Wales werd in de periode 1981-1998 een stijgend aantal gevallen van genitale herpes gezien onder SOA-polikliniekbezoekers tot 48 infecties per 100.000 mannen en 65 per 100.000 vrouwen in 1998 (vergelijk 25 per 100.000 inwoners voor gonorrhoe).¹⁰⁴ Vanaf het begin van de jaren 70 wordt in de Verenigde Staten een stijging gezien van het aantal bezoeken aan de huisarts voor genitale herpes tot 225.000 in 1991, een lichte daling tot 150.000 in 1995 gevolgd door een lichte stijging tot 190.000 in 1998.¹⁰⁵ In een steekproef van de algemene bevolking in de VS werd in de periode 1988-1994 een seroprevalentie gevonden van 22%.¹⁹ Onder blanken werd een stijgende tendens gezien, terwijl onder zwarte bevolkingsgroepen de prevalentie onveranderd hoog bleef.¹⁰⁶ Dit was een toename van 30% ten opzichte van de periode 1976-1980, die met name in de leeftijdsgroep 12-39 jaar werd gezien.

Tabel 7.2 HSV-2 prevalentie onder zwangere vrouwen in verschillende landen.¹⁰⁷

| Regio | jaar | HSV-2 prevalentie (%) |
|------------------------|------------------|-----------------------|
| USA | | |
| Atlanta (whites) | 84/85 | 34,9 |
| Atlanta (blacks) | 84/85 | 53,4 |
| Birmingham (whites) | 85 | 11,4 |
| Los Angeles | 85/88 | 32,0 |
| Seattles | 89/93 | 28,5 |
| Seattle | 90 | 37,8 |
| Stanford | 91 | 32,0 |
| Europa | | |
| Duitsland (Bonn) | ? | 9,8 |
| Duitsland (Stuttgart) | 91/97 | 8,2 |
| Engeland (Londen) | 80/81 | 10,0 |
| Finland (Helsinki) | 88/89 | 16,0 |
| Frankrijk (Lyon) | 86 | 17,3 |
| Italie (Padua) | 85/86 | 8,4 |
| Spanje (Sevilla) | 85/86 | 9,7 |
| Zweden (Malmö) | 70/73, 87, 90/91 | 21,0 |
| Zweden (Stockholm) | 69 | 17,0 |
| Zweden (Stockholm) | 83, 89 | 32,0 |
| IJsland (Reyjavik) | 85 | 18,8 |
| Overige | | |
| Australie (Sydney) | 84/85 | 14,5 |
| Australie (Sydney) | 85/89 | 12,5 |
| Brasilië (San Paulo)* | 88/89 | 36,0 |
| Brasilië (San Paulo)** | 88/89 | 42,0 |
| Japan (Tokyo) | 88 | 6,7 |
| Taiwan | 86/87 | 13,5 |

* low + middle class income

** very low income

Naar schatting worden in de VS jaarlijks 1 miljoen HSV-2 infecties overgedragen.¹⁰⁸ In een studie onder zwangere vrouwen in 1996-1997 in Duitsland werd een seroprevalentie van HSV-2 gevonden van 8,9%.¹⁰⁹ In *tabel 7.2* is een overzicht gegeven van de prevalentie van HSV-2 bij zwangere vrouwen in verschillende landen. Hierin is te zien dat de seroprevalentie in de VS veel hoger is dan in Europa.

In niet-westerse is de incidentie van herpes genitalis sterk toegenomen tot de belangrijkste oorzaak van genitale ulcers.¹¹⁰ De toename wordt deels veroorzaakt door betere diagnostische methoden. Doordat herpes genitalis de transmissie van HIV vergemakkelijkt, kan de toename van genitale herpes in deze landen gevolgen hebben voor het verloop van de AIDS-epidemie.

7.3 Samenvatting en conclusies

Over het voorkomen van herpes genitalis bestaan geen betrouwbare gegevens in Nederland; de beschikbare gegevens geven een weinig consistent beeld over het voorkomen, de trends zijn tegenstrijdig en ook het aandeel van risicogroepen blijft onduidelijk. Als ulcererende SOA is herpes van groot belang in de epidemiologie van HIV-infectie. Gezien het chronische karakter van de aandoening en het ontbreken van een afdoende behandeling zal de prevalentie van HSV-infecties alleen maar toenemen. De beschikbare typespecifieke serologie laat zien dat de seroprevalentie van HSV-2 bij de bezoekers van enkele Nederlandse SOA-poliklinieken hoog is, variërend van 18 tot 33%. Binnen een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking wordt een voorlopige seroprevalentie van 8% gevonden voor HSV-2. Definitieve cijfers, gecorrigeerd voor de steekproefopbouw, worden in de loop van 2001 verwacht. Overige gegevens over het voorkomen van genitale herpes uit de SOA-registratie en de Amsterdamse SOA-polikliniek geven een weinig consistent beeld over het aantal diagnoses, de trends zijn tegenstrijdig en ook het aandeel van de risicogroepen blijft onduidelijk. Als ulcererende SOA is herpes van groot belang in de epidemiologie van HIV infectie. Gezien het chronische karakter van de aandoening en het ontbreken van een afdoende behandeling zal de prevalentie van HSV-infecties alleen maar toenemen.

7.4 Referenties

- 1 Ashley RL, Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of the type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:1-8.
- 2 Loon AM van, Meijden WI van der. Herpes genitalis. In: Laar MJW van de, Avonts D, Fokke HE, Everdingen JJE van (red). SOA Vademecum. Houten; Bohn Stafleu Van Loghum, 1994;(B4)1-23.
- 3 Habbema L. Herpes genitalis. In: Bleker OP, Wigersma L, et al., redactie. Compendium seksueel overdraagbare aandoeningen. Utrecht; Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1996:37-47.
- 4 McGeoch DJ, Dalrymple MA, Davison AJ, Dolan A, Frame MC, McNab D, Perry LJ, Scott JE, Taylor P. The complete DNA sequence of the long unique region of the genome of herpes virus type 1. *J Gen Virol* 1988;69:1531-1574.
- 5 Roizman B, Sears AE. Herpes simplex viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM eds. *Fields Virology* 3rd ed. Lippincott-Raven 1996:2231-2295.
- 6 Yoshikawa T, Hill JM, Stanberry LR. The characteristic site-specific reactivation phenotypes of HSV-1 and HSV-2 depend upon the latency-associated transcript region. *J Exp Med* 1996;184:659-664.
- 7 Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Relationship between antibodies to herpes simplex virus (HSV) and symptoms of HSV infection. *J Infect Dis* 1996;174:470-475.
- 8 Kingshorn GR. Herpes simplex virus type 1 genital infections. *JIHMF* 1999;6:4-7.
- 9 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181:1454-1457.
- 10 Löwhagen G-B, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johansson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000;76:179-182.
- 11 Nageswaran A, Shen RN, Kyi TT, Priestley CJF, Kinghorn GR. A comparison of referral patterns and characteristics of patients with first episode symptomatic genital HSV-1 and HSV-2 infections in Sheffield. *Genitourin Med* 1996;72:206-9.
- 12 Stanberry LR, Rosenthal. The epidemiology of herpes simplex virus infections in adolescents. *Herpes JIHMF* 1999;6:12-15.
- 13 Langenberg AGM, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and 2. *N Engl J Med* 1999;341:1432-8.
- 14 Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, Gopal R, Gibbs T, Morgan-Capner P, Brown DW. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2000;76:183-7.
- 15 Thompson C. Genital herpes simplex typing in genitourinary medicine: 1995-1999. *Int J STD AIDS* 2000;11:501-502.
- 16 Lamey PJ, Hyland PL. Changing epidemiology of herpes simplex type 1 infections. *Herpes JIHMF* 1999;6:20-24.
- 17 Wald A, Koutsky L, Ashley RL, Corey L. Genital herpes in a primary care clinic. Demographic and sexual correlates of herpes simplex type 2 infections. *Sex Transm Dis* 1997;24:149-55.
- 18 Diamond C, Selke S, Ashley R, Benedetti J, Corey L. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. *Sex Transm Dis* 1999;26:221-225.
- 19 Corey L, Handsfield HH. Genital herpes and Public Health. *JAMA* 2000;283:791-4.
- 20 Mertz GJ, Coombs RW, Ashley RL et al. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner; a prospective study. *J Infect Dis* 1988;157:1169-77.
- 21 Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:97-202.
- 22 Barton SE, Munday PE, Patel RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus from the genital tract: uncertainty and its consequences for patient management. *Int J STD AIDS* 1996;7:229-32.
- 23 Roest RW, Meijden WI van der. Herpes genitalis. *SOA Bulletin* 1999;20:72-76.
- 24 Kingshorn GR. Genital herpes: natural history and treatment of acute episodes. *J Med Virol* 1993;suppl(1):33-8.
- 25 Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131:14-20.
- 26 Corey L, Langenberg AGM, Ashley R, Sekulovich RE, Izu AE, Douglas JM, Hunter Hansfield H, Warren T, Marr L, Tyring S, DiCarlo R, Adimora AA, Leone P, Dekker CL, Burke RL, Leong WP, Straus SE. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infections. *JAMA* 1999;282:331-40.

- 27 Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, Krieger JN, Corey L. Reactivation of genital herpes virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342:844-50.
- 28 Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:433-7.
- 29 Pannuti CS, Finck MC, Grimbaum RS, Sumita LM, Almeida ALS, Rezende NF, Gomes MPS, Pinho JRR, Kirchoff LV. Asymptomatic perianal shedding of herpes simplex virus in patients with AIDS. *Arch Dermatol* 1997;133:180-3.
- 30 Hitti J, Watts DH, Burchett SK, Schacker T, Selke S, Brown AZ, Corey L. Herpes simplex seropositivity and reactivation at delivery among pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:450-4.
- 31 Schacker T, Zeh J, Hu H-I, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis* 1998;178:1616-22.
- 32 Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz AJ, Mandaliya K, Chohan B, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ, Corey L. Cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virus-infected women: effects of hormonal contraception, pregnancy and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 2000;181:58.
- 33 Visintine AM, Nahmias AJ, Whitley RJ, Alford CA. The natural history and epidemiology of neonatal herpes simplex virus infection. In: Nahmias AJ, Dowdle WR, Shinagi RF eds. *The human herpes viruses*. 1980. Elsevier New York.
- 34 Whitley R, Arvin A, Prober C et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1991;324:450-4.
- 35 Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, Vontver LA, Corey L. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-1252.
- 36 Brown ZA, Selke A, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley R, Watts HD, Berry S, Herd M, Corey L. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
- 37 Arvaja M, Lehtinen M, Koskela, Lappalainen P, Paavonen J, Vesikari T. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999;75:168-71.
- 38 Ashley R, Dalessio J, Burchett S, Berry S, Mohan K, Corey L. Herpes simplex virus-2 (HSV-2) type-specific antibody correlates of protection in infants exposed to HSV-2 at birth. *J Clin Invest* 1992;90:511-14.
- 39 Nahmias AJ, Keyserling H, Lee FK. Herpes simplex viruses 1 and 2. In: Evans AS, ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. 3rd ed. New York Plenum Publish.Comp. 1989:393-418.
- 40 Nahmias AJ, Josey WE, Naib Z et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:825-37.
- 41 Brown ZA, Benedetti J, Selke S, Ashley R, Watts HD, Corey L. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996;87:483-8.
- 42 Hutto C, Arvin A, Jacobs R et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatrics* 1985;110:97-101.
- 43 Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:1327-30.
- 44 Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlow CW, Corey L. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med* 1992;326:1533-9.
- 45 Corey L, Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. (eds). *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. McGraw-Hill Inc 1999:285-312.
- 46 Löwhagen GB, Jansen E, Nordenfelt E, Lycke E. Epidemiology of genital herpes infections in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1990;70:330-4.
- 47 Aurelius E. Herpes simplex encephalitis. Early diagnosis and immune activation in the acute stage and during long-term follow-up. *Scand J Infect Dis Suppl* 1993;89:3-62.
- 48 Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR et al. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *JAMA* 1988;259:1048-50.
- 49 Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992;19:61-77.
- 50 Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J, Landesman S, Minkoff H. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med* 1995;123:845-847.
- 51 Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, et al. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 1994;8:351-5.

- 52 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Inf* 1999;75:3-17.
- 53 Folkers E, Oranje AP, Duivenvoorden JN, Veen JP van der, Rijlaarsdam JU, Emsbroek JA. Tzanck smear in the diagnosing genital herpes. *Genitourin Med* 1988;64:249-54.
- 54 Fife KH, Corey L. Herpes simplex virus. In: Holmes KK, Mårdh PE, Sparling PF et al. eds. *Sexually transmitted diseases*. 2nd ed. McGraw-Hill Inc. 1990:941-52.
- 55 Hardy DA, Arvin A, Yasukawa LL et al. Use of polymerase chain reaction for successful identification of asymptomatic genital infection with herpes simplex virus in pregnant women. *J Infect Dis* 1990;162:1031-5.
- 56 Meijden WI van der, Dumas AM. Consensus preventie van herpes neonatorum. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987;131:2030-4.
- 57 Everdingen JJ van, Peeters MF, Have P ten. Neonatal herpes policy in the Netherlands. Five years after a consensus conference. *J Perinat Med* 1993;21:371-5.
- 58 Anonymous. Herpes Genitalis: Herpes-simplex-virus (HSV) type 1 en 2 infectie. In: Voorst Vader PC van, Meijden WI van der, Cairo I, Thio HB, Burger CW, Bleker OP, Merkus JMWM, Mourits MJE, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, eds. *SOA Diagnostiek en Therapie Richtlijnen*. 2 ed. 1997:67-70.
- 59 Radcliffe K, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, FritzGerald M, Wilson J. National guidelines for the magement of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1999;75, suppl1:s24-28.
- 60 Frame MC, Marsden HS, McGeoch DJ. Novel herpes simplex type 1 glycoproteins identified by antiserum against a synthetic oligopeptide from the predicted product of gene US4. *J Gen Virol* 1986;67:745-751.
- 61 Roizman B, Norrild B, Chan C, Pereira L. Identification and preliminary mapping with monoclonal antibodies of a herpes simplex virus 2 glycoprotein lacking a known type 1 counterpart. *Virology* 1984;133:242-247.
- 62 Olofsson S, Ljunstrom M, Marsden H, Jeansson S Vahne. Characterization of a herpes simplex virus type 2-specified glycoprotein with affinity for N-acetylgalactosamine-specific lectins and its identification as g92K or gG. *J Gen Virol* 1986;67:7-744.
- 63 Ashley R L, Millitoni F, Nahmias A, Corey L. Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus type 1 and 2 in human sera. *J Clin Microbiol* 1988;26:662-667.
- 64 Ho D W, Field PR, Irving WL, Packham DR, Cunningham AL. Detection of immunoglobulin M antibodies to glycoprotein G-2 by western blot (immunoblot) for diagnosis of initial herpes simplex virus type 2 genital infections. *J Clin Micribiol* 1993;31:157-3164.
- 65 Breinig MK, Kingsley LA, Armstrong JA, Freeman DJ, Ho M. Epidemiology of genital herpes in Pittsburgh : serologic, sexual, and racial correlates of apparent and inapparent herpes simplex infections. *J Infect Dis* 1990;162:299-305.
- 66 Lee F K, Rereira L, Griffin C, Reid E, Nahmias A. A novel glycoprotein for detection of herpes simplex virus type 1-specific antibodies. *J. Virol. Methods* 1986;14:111-118.
- 67 Ho D W, Field PR, Sjogren JE, Jeansson S, Cunningham AL. Indirect ELISA for the detection of HSV-2 specific IgG and IgM antibodies with glycoprotein G (gG-2). *J Virol Methods* 1992;36:249-264.
- 68 Slomka M J, Ashley RL, Cowan FM, Cross A, Brown DW. Monoclonal antibody blocking tests for the detection of HSV-1- and HSV-2-specific humoral responses: comparison with western blot assay. *J Virol Methods* 1995;55:27-35.
- 69 Sullender W M, Yasukawa LL, Schwartz M, Pereira L, Hensleigh PA, Prober CG, Arvin AM. Type-specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery, and infants with neonatal herpes. *J Infect Dis* 1988;157:164-71.
- 70 Sanchez-Martinez D, Schmid DS, Whittington W, Brown D, Reeves WC, Chatterjee S, Whitley RJ, Pellett PE. Evaluation of a test based on baculovirus-expressed glycoprotein G for detection of herpes simplex virus type-specific antibodies. *J Infect Dis* 1991;164:1196-1199.
- 71 Eis-Hubinger AM, Daumer M, Matz B, Schneweis KE. Evaluation of three glycoprotein G2-based enzyme immunoassays for detection of antibodies to herpes simplex virus type 2 in human sera. *J Clin Microbiol* 1999;37:1242-1246.
- 72 Doornum GJ van, Slomka MJ, Buimer M, Groen J, Hoek JAR van den, Cairo J, Vyse A, Brown DW. Comparison of a monoclonal antibody blocking enzyme-linked immunoassay and a strip immunoblot assay for identifying type-specific herpes simplex virus type 2 serological responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:641-44.
- 73 Groen J, Dijk G van, Niesters HG, Meijden WI van der, Osterhaus AD. Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays and one rapid immunoblot assay for the detection of herpes simplex virus type 2-specific antibodies in serum. *J Clin Microbiol* 1998;36:845-7.

- 74 Ashley RL. Type-specific antibodies to HSV-1 and -2 : Review of methodology. *Herpes* 1998;5:33-37.
- 75 Schmid D S, Brown DR, Nisenbaum R, Burke RL, Alexander D, Ashley R, Pellett PE, Reeves WC. Limits in reliability of glycoprotein G-based type-specific serologic assays for herpes simplex virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 1999;37:376-379.
- 76 Wilkinson D, Barton S, Cowan F. HSV-2 specific serology should not be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000;10:145-53.
- 77 Cowan FM. Testing for type-specific antibody to herpes simplex virus – implications for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2000;suppl T3:9-13.
- 78 Mills J. Testing for herpes simplex virus type 2. Full-stream ahead? *Sex Transm Dis* 2000;27:270-1.
- 79 Wilkinson D, Barton S, Chard S, Meadows J. The psychological consequences of patients undergoing a POCkit HSV-2 test. *Int J STD AIDS* 2000;11:551-554.
- 80 Whitley RJ, Gnann JW. Aciclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782-9.
- 81 Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-35.
- 82 Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. *JAMA* 1996;276:44-9.
- 83 Hunter Handsfield H. Acyclovir should not be approved for marketing without prescription. *Sex Transm Dis* 1996 ;23:171-6.
- 84 Ehrlich KS, Mills J, Chatis P et al. Acyclovir-resistant HSV-2 isolates in patients with HSV infection. *N Engl J Med* 1989;320:293-6.
- 85 Conant MA, Berger TG, Coates TJ, Longo DJ, Robinson JK, Drake LA. Genital herpes: an integrated approach to management. *J Am Acad Dermatol* 1996 ;35:601-5.
- 86 Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes. *N Engl J Med* 1995;333:770-75
- 87 Weber T. Vertical transmission of genital herpes to the neonate. Caesarean section during recurrent genital herpes? *Herpes* 1999;6:83
- 88 Brown Z. Prophylactic aciclovir in late pregnancy and at time of labour. *Herpes* 1999;6:82.
- 89 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1999. Amsterdam: GG&GD, 2000.
- 90 Melker HE de, Conyn-van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunisation programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 637-43.
- 91 Laar MJW van de, Termorshuizen F, Slomka MJ, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, Brown DWG, Coutinho RA, Hoek JAR van den. Prevalence and correlates of herpes simplex type 2 infection; evaluation of behavioural risk factors. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):127-34.
- 92 Corey L. The current trend in genital herpes. Progress in prevention. *Sex Transm Dis* 1994;21:S38-44.
- 93 Laar MJW van de, Termorshuizen F, Slomka MJ, Doornum GJJ van, Ossewaarde JM, Brown DWG, Coutinho RA, Hoek JAR van den. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 1 infection: evaluation and behavioural risk factors. *Int J Epidemiol* 1998;27:127-34.
- 94 Krone MR, Wald A, Tabe SR, Paradise M, Corey L, Celum C. Herpes virus shedding among human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: site and frequency of shedding. *J Infect Dis* 1998;178:978-82.
- 95 Krone MR, Wald A, Tabe SR, Paradise M, Corey L, Celum CL. Herpes simplex virus type 2 shedding in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: frequency, patterns and risk factors. *Clin Infect Dis* 2000;30:261-70.
- 96 Gaytant MA, Steegers EAP, Cromvoirt PLM van, Semmekrot BA, Galama JMD. De incidentie van herpes neonatorum in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(38):1832-6.
- 97 Gaytant M, Steegers E, Poort Y, Groen J, Weel J, Galama J. Herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence among pregnant women in the Netherlands. *J Clin Vir* 2000;18:295.
- 98 Stanberry L, Cunningham A, Mertz G, Mindel A, Peters B, Reitano M, Sacks S, Wald A, Wassilew S, Woolley P. New developments in the epidemiology, natural history and management of genital herpes. *Antiviral Research* 1999;42:1-14.
- 99 Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 1980;66:489-94.
- 100 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.

- 101 Halioua B, Malkin JE. Epidemiology of genital herpes-recent advances. *Eur J Derm* 1999;9:177-87.
- 102 Dukers NHTM, Bruisten SM, Hoek JAR van den, Wit JBF de, Doornum GJJ van, Coutinho RA. Strong decline in herpes simplex virus antibodies over time among young homosexual men is associated with changing sexual behaviour. *Am J Epidemiol* 2000;152(7):666-73.
- 103 Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations *BMJ* 1994;309:1325-9.
- 104 Sexually transmitted disease quarterly report: anogenital warts and anogenital herpes simplex virus infection in England and Wales. *CDR-weekly* 1999;9(44):388-90.
- 105 Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 1998. USA, 1999.
- 106 Johnson RE, Li F, Hadgu A, et al. US genital herpes trends during the first decade of AIDS: Prevalence increased in non-whites and elevated in blacks. Proceedings Xth meeting of ISSTD, Helsinki 1993. *Sex Transm Dis* 1994;21:S109.
- 107 Oda-Ikoma M, Welling-Wester S. Persoonlijke mededeling, Rijksuniversiteit Groningen, 2000.
- 108 National Institute of Allergy and Infectious Diseases NIAID 1999. Sexually transmitted diseases statistics [online]. Beschikbaar op: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdstats.htm>.
- 109 Enders G, Risse B, Zauke M, Bolley I, Knotek F. Seroprevalence study of herpes simplex virus type 2 among pregnant women in Germany using a type-specific enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;17:870-2.
- 110 O'Farrel N. Increasing prevalence of genital herpes in developing countries: implications for heterosexual HIV transmission and STI control programmes. *Sex Transm Inf* 1999;75:377-84.

8. HIV-infecties en AIDS

8.1 Het ziektebeeld van HIV-infecties en AIDS

C.A.B. Boucher, E.L.M. Op de Coul

AIDS (acquired immune deficiency syndrome) werd voor het eerst in 1981 in de Verenigde Staten beschreven.¹ In Nederland werd AIDS voor het eerst in 1982 gerapporteerd. AIDS heeft nu een wereldwijde verspreiding, zodat er sprake is van een pandemie. In delen van Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en Zuidoost-Azië is omvangrijke heteroseksuele verspreiding opgetreden met grote sterfte in de algemene bevolking, maar in West-Europa en Nederland is de epidemie tot nog toe grotendeels beperkt gebleven tot homoseksuele mannen en injecterende druggebruikers. AIDS heeft het vertrouwen dat infectieziekten overwonnen zouden zijn danig geschokt. Het verband met seksualiteit, bloed en druggebruik en de fatale afloop maken AIDS tot een complex probleem met grote emotionele, maatschappelijke en culturele gevolgen.

8.1.1 Microbiologie en pathogenese

Verwekker en pathogenese

Het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) behoort tot de groep van retrovirussen. Kenmerkend is een enzym, het reverse transcriptase, dat het virus in staat stelt om van het eigen genetisch materiaal, het RNA, DNA-kopieën te maken die ingebouwd worden in het erfelijk materiaal van de cel. Gedurende de virusvermenigvuldiging worden kopieerfouten gemaakt door het reverse transcriptase met als gevolg dat virusvarianten ontstaan. De aanwezigheid van vele virusvarianten bemoeilijkt de ontwikkeling van een vaccin dat alle varianten kan remmen, bovendien kan antivirale therapie indien niet lege artis toegepast tot selectie van resistente virusvarianten leiden.

HIV is voor vermenigvuldiging vooral afhankelijk van T-helper lymfocyten en monocyten. Deze cellen bezitten een membraaneiwit, het CD4, dat als eerste receptor functioneert voor de aanhechting van HIV. Er is nog een tweede receptor nodig om toegang tot de cel te krijgen. Of dit een receptor is die op macrofagen aanwezig is, of een receptor die vooral op T-lymfocyten tot expressie komt, wordt bepaald door het type virus.

Na binnendringing in de cel wordt het genetische materiaal (RNA) van het virus omgezet in DNA en vervolgens geïntegreerd in het DNA van de cel (provirus). Dit provirale stadium kan onbepaalde tijd stand houden. Bij virusproductie dient het provirus-DNA als matrijs voor zowel genoom- als messenger RNA-synthese. Na de vorming van eiwitten volgt assemblage tot viruspartikels, die via afsnoering ("budding") de cel verlaten. Deze partikels komen in de bloedbaan en kunnen weer nieuwe cellen infecteren. Al gedurende de asymptomatische fase vindt er op grote schaal virusreproductie plaats vooral in de lymfeklieren (10^8 - 10^9 virusdeeltjes per dag).^{2,3} Gedurende deze fase is er echter een evenwicht tussen de aanmaak en afbraak van de CD4 cellen, zodat er geen duidelijke daling in het aantal CD4 cellen in het perifere bloed gevonden wordt.

Het dan nog redelijk functionerende immuunsysteem ervaart de viruseiwitten, met name karakteristieke combinaties van aminozuren (antigenen) als lichaamsvreemd. Dit vormt de prikkel tot de productie van

aan de antigenen complementaire antistoffen (immuunglobulinen). Onder invloed van deze antistoffen en cellulaire afweermechanismen treedt dan een veelal jaren durende min of meer stabiele situatie in. De virusvermenigvuldiging is beperkt, waardoor de concentratie T-helper lymfocyten niet sterk afneemt; de geïnfecteerde persoon heeft vrijwel geen klachten. Door nog niet volledig opgehelderde oorzaken gaan provirus geïnfecteerde cellen over tot massale virusproductie. Mogelijkerwijs liggen activering van virale regulatie eiwitten, mutatie van het virus en belasting van het immuunsysteem door andere infecties hieraan ten grondslag.

Ondertussen vindt er destructie van de architectuur van de lymfeklieren plaats en uiteindelijk daalt het aantal CD4 cellen (via nog grotendeels onbekend mechanisme) onder de kritische grens en er ontstaat ook in klinische zin een immunodeficiëntie en opportunistische infecties en tumoren treden op.

Epidemiologie van HIV-1 subtypen

Er zijn twee typen HIV te onderscheiden: HIV-1 en HIV-2. HIV-2 dat voornamelijk in West- Afrika voorkomt is verwant aan een Simian Immunodeficiency Virus: SIVsm, een apenvirus aangetroffen bij de sooty mangabey. HIV-1, dat zich wereldwijd verspreid heeft, toont verwantschap met het SIVcpz virus dat bij chimpansees is aangetoond. De mutatie van HIV-1 heeft geleid tot verschillende subtypen (groep M: A-D, F-H, J en K) die genetisch onderling ca 25%-30% verschillen. Er is ook een groep HIV-1 varianten ontdekt die sterk afwijkt van de subtypen van groep M (van 'main'). Onderzoekers hebben deze stammen geclassificeerd als groep O (van 'outlier'), om ze - vanwege de grote interne diversiteit - te kunnen onderscheiden van de overige subtypen van groep M. HIV-1 O komt evenals HIV-2 voornamelijk voor in West-Afrika. HIV-1 en HIV-2 zijn voor ca. 55% genetisch verschillend.⁴ Regelmatig worden er HIV-1 stammen geïsoleerd die niet of moeilijk bij bestaande subtypen ingedeeld kunnen worden. Vaak gaat het hierbij om virus recombinanten die bestaan uit fragmenten van verschillende HIV-1 subtypen. Mutatie en recombinatie zijn belangrijke mechanismen waarmee retrovirussen genetische diversiteit genereren en verschaffen HIV een groot aanpassingsvermogen aan veranderingen in de omgeving. Recombinante HIV virussen ontstaan wanneer het reverse transcriptase van het virus, tijdens de synthese van proviraal DNA, van RNA-template wisselt. Uitwisseling van genetisch materiaal tussen divergente virussen lijkt alleen mogelijk te zijn wanneer hun genoom in dezelfde gastheercel repliceren en daarna in hetzelfde virus worden opgenomen. Alhoewel direct bewijs voor coïnfecatie met verschillende HIV-1 stammen zeldzaam blijft, betekent de hoge frequentie van mozaïek structuren ($\pm 10\%$) dat coïnfecatie vaker voorkomt dan werd aangenomen. Recombinatie, of zelfs een mozaïekstructuur, in het HIV genoom zou het resultaat kunnen zijn van simultane blootstelling aan verschillende virussen of superinfectie tijdens de eerste weken of maanden voordat een effectieve immuunrespons wordt opgewekt. Bij recombinatie kunnen er meerdere cross-over punten ontstaan die verspreid liggen over het hele genoom. Het is bekend dat recombinatie biologisch actieve virussen kan genereren. Het feit dat recombinante HIV virussen regelmatig worden aangetroffen en zelfs epidemieën kunnen veroorzaken levert het bewijs.⁵

De meerderheid van de HIV-1 stammen die circuleren in westerse landen (hoofdzakelijk verspreid via homoseksueel contact en injecterend druggebruik), behoort tot subtype B. In Afrikaanse landen beneden de Sahara, waar HIV hoofdzakelijk wordt verspreid via heteroseksueel contact, overheersen de non-B subtypen: A,C,D en G. De prevalenties van deze subtypen verschillen per geografisch gebied. Zo is subtype A dominant in Centraal- en West-Afrika, terwijl subtype C vaker voorkomt in Zuid- en Oost-Afrika. Subtype F komt voornamelijk voor in Zuid-Amerika, Centraal-Afrika en Roemenië.⁴

In Nederland circuleren zowel B als non-B subtypen (zoals A, C, D, E, F).^{6 7 8} De non-B infecties behoren echter tot de minderheid van alle HIV infecties. Ze worden in Nederland bij \pm 40% van de heteroseksueel geïnficeerden aangetroffen.^{7 8} Van de heteroseksuelen draagt 15% subtype A en 12% subtype C. De meeste mensen met een non-B subtype zijn afkomstig uit Afrika of hebben een (ex)partner uit dit gebied. Er zijn geen aanwijzingen dat de non-B subtypen in Nederland zich sneller verspreiden dan subtype B.^{7 8} De homoseksuele mannen en injecterende druggebruikers in Nederland zijn meestal geïnficeerd met een subtype B virus. De subtype B virussen die bij deze twee groepen circuleren zijn genetisch te onderscheiden op basis van enkele mutaties.⁹ Bij de heteroseksuelen met subtype B zijn beide subtype B varianten aangetroffen.¹⁰ In Nederland circuleren ook recombinanten (E/A, A/G en F/D), veelal bij personen van Afrikaanse en Thaise afkomst.^{8 11 12} Hoeveel mensen in Nederland met een HIV-1 recombinant geïnficeerd zijn is niet bekend.

Het belang van het monitoren van HIV subtypen en introducties van nieuwe HIV stammen ligt vooral op het gebied van diagnostiek en de ontwikkeling van een vaccin. De laatste jaren wordt voor het meten van de effectiviteit van behandeling gebruik gemaakt van HIV-RNA testen. Doordat verschillende HIV-1 subtypen zich verspreiden neemt de behoefte aan RNA testen die alle subtypen kunnen meten toe. Deze testen worden nu zo ontwikkeld dat de genetische variatie en variabiliteit van HIV van weinig invloed is. Genetische variatie zoals we die vinden tussen subtypen speelt niet alleen een grote rol gespeeld in de diagnostiek van HIV, maar ook in de ontwikkeling van een subtype-breed vaccin dat de wereldwijde epidemie onder controle kan brengen. Hoewel een effectief vaccin nog niet beschikbaar is, blijft het wel van belang om op wereldwijd niveau de verspreiding van verschillende subtypen en recombinanten te blijven volgen.

Transmissie en besmettelijkheid

HIV is gekweekt uit bloed, zaadvloeistof, vaginaal vocht, moedermelk, speeksel, tranen en urine. Epidemiologisch zijn er echter géén aanwijzingen voor overdracht door de laatste drie lichaamsvloeistoffen.¹³ De voornaamste risicofactoren zijn onbeschermd anaal of vaginaal seksueel contact met een drager van het virus en blootstelling aan besmet bloed door het gemeenschappelijk gebruik van spuiten of naalden door injecterende druggebruikers. In landen waar relatief veel vrouwen met HIV geïnficeerd zijn (Zuid-Europa, de derde wereld), wordt overdracht van moeder op kind steeds belangrijker. Omdat in Nederland sinds 1985 al het voor transfusie gebruikt bloed op HIV-antistoffen wordt getest, komt deze wijze van overdracht vrijwel niet meer voor. De intacte huid vormt een effectieve bescherming tegen HIV-infectie.

Bij HIV ontbreekt vooralsnog een eenduidige laboratoriumtest die duidt op verhoogde besmettelijkheid. Factoren die hierbij mogelijk van belang zijn, zijn o.a. de concentratie van virus in bloed en lichaamsvloeistoffen, het vermogen van de desbetreffende virusvariant om biologische barrières te passeren (de virulentie), de snelheid waarmee het virus zich in lichaamweefsel vermenigvuldigt en de mate waarin daarbij schade wordt toegebracht (de pathogeniciteit). Waarschijnlijk vertoont de besmettelijke periode twee pieken: kort na infectie en jaren later wanneer de infectie symptomatisch wordt. De besmettelijkheid is direct gerelateerd aan de hoeveelheid virus in het bloed.¹⁴ In het laboratorium vertonen HIV-stammen kenmerkende verschillen in replicatiesnelheid en syncytiuminducerend vermogen. Tegengesteld aan wat men zou verwachten, worden bij primaire infecties juist voornamelijk niet-syncytiuminducerende stammen gevonden.¹⁵

Het risico van infectie is het produkt van de transmissiekans en de HIV-prevalentie. De transmissiekans per seksueel contact met een geïnficeerd persoon is gemiddeld betrekkelijk klein: 0,1-1,0% per onbeschermd seksueel contact, iets hoger voor anaal dan voor vaginaal geslachtsverkeer, voor

transmissie van man op vrouw en van insertieve op receptieve partner dan omgekeerd.^{16 17} Na intraveneuze blootstelling is de kans dat infectie optreedt daarentegen zeer groot: bij personen die bloed hadden ontvangen dat later geïnfecteerd bleek, was bij 60-95% infectie opgetreden.¹⁸ Ook bij gemeenschappelijk gebruik van spuiten, naalden en andere 'gereedschappen' onder injecterende druggebruikers is de kans op overdracht hoog. Het risico na een prikverwonding aan een besmette naald of gereedschap, zoals die bijvoorbeeld kan optreden in de medische beroepsuitoefening, is veel kleiner en ligt in de orde van grootte van 0,3%.¹⁹

Men moet zich realiseren dat deze percentages gemiddelden zijn. In sommige gevallen blijkt de besmettelijkheid zeer veel groter te zijn.^{20 21} Waardoor deze verschillen komen is, behalve ziektestadium en aanwezigheid van p24-antigeen in het bloed, niet bekend. Daarnaast is het feitelijke risico afhankelijk van de prevalentie van HIV-infectie. Omdat deze bijvoorbeeld onder homoseksuele mannen en injecterende druggebruikers veel hoger is dan onder heteroseksuelen zonder risicofactoren, is ook het relatieve risico van bepaalde handelingen, bijvoorbeeld onbeschermd seksueel contact, in de eerste groepen veel hoger.

De kans op verticale transmissie is 10-20% afhankelijk van de hoeveelheid virus in het bloed van de moeder gedurende zwangerschap of bevalling. De transmissiekans van HIV van moeder naar kind kan significant worden verlaagd door behandeling van de moeder met antivirale therapie. Hierbij is het vooral van belang dat de hoeveelheid virus partikels in het bloed rond het moment van de bevalling zo laag mogelijk wordt gehouden.²² In een Amerikaanse studie, verricht onder moeders met CD4 getallen boven de 200, bleek dat de transmissiekans in de placebo-behandelde groep significant hoger was, dan in de moeders die gedurende de zwangerschap en bevalling met AZT monotherapie waren behandeld. In aanmerking genomen dat de kinderen van de AZT behandelde moeders ook gedurende zes weken werden behandeld, kan niet worden uitgesloten dat het belangrijkste beschermende mechanisme voorkomen van infectie bij kind in plaats van voorkomen van virus overdracht van moeder naar kind was. De resultaten van deze studie waren dermate overtuigend dat in de meeste westerse landen AZT behandeling van zwangere vrouwen routine is geworden.

Doordat aannemelijk is gemaakt dat AZT therapie de kans op besmetting bij een prikaccident zou verminderen en door het beschikbaar komen van meerdere antivirale middelen wordt geadviseerd om na een prikaccident profylactische antivirale middelen te nemen.²³ Deze "Post Exposure Prophylaxis (PEP)" procedure heeft ook in Nederland ingang gevonden. Geadviseerd wordt om een regime bestaande uit drie middelen AZT, 3TC en indinavir gedurende zes weken na een prikaccident te nemen.²⁴

8.1.2 Klinische verschijnselen

HIV-infectie

Infectie met HIV gaat in meer dan de helft van de gevallen gepaard met een griepachtig beeld dat enkele dagen tot weken duurt. Het aantoonbaar worden van antistoffen in het bloed, de zogenaamde seroconversie, vindt meestal plaats binnen drie weken tot drie maanden na besmetting, in uitzonderingsgevallen pas na zes maanden en langer. Deze antistoffen zijn, anders dan bij de meeste infectieziekten, géén teken dat het lichaam het virus definitief onder controle heeft: (vrijwel) iedereen wordt drager. Dan volgt een jarenlange periode van asymptomatische infectie, al dan niet met persisterende, gegeneraliseerde lymfadenopathie (PGL), het bestaan van vergrote lymfklieren. Na een sterk variërende incubatietijd, gemiddeld negen à tien jaar, treden opportunistische infecties en tumoren op die bepalend zijn voor de diagnose AIDS. Deze infecties en tumoren komen bij personen met een

normale weerstand niet voor, maar krijgen een kans door de afbraak van het immuunsysteem onder invloed van HIV. De meest bekende opportunistische infectie is een longontsteking veroorzaakt door de parasiet *Pneumocystis carinii*; de meest bekende opportunistische tumor is het Kaposi's sarcoma, een kwaadaardig gezwel van de bloedvaten in huid of ingewanden. In de San Francisco Cohort Study (van homoseksuele mannen) was vijf jaar na infectie bij 13% de diagnose AIDS gesteld, na tien jaar was dit percentage opgelopen tot 51%.²⁵ Een latere analyse, gebaseerd op een groter aantal deelnemers (n=562) bevestigde dit beeld; na 12,5 jaar was bij 69% (95% BI 64-74) de diagnose AIDS gesteld. De belangrijkste voorspeller voor snelle progressie naar AIDS bleek een hogere leeftijd: relatief risico 1,3 per tien jaar (95%BI 1,1-1,7).²⁶ Bij een subgroep van personen die langer dan 13 jaar geïnfecteerd waren, bleek een hoog aantal CD4-positieve lymfocyten en een geringe daling over de tijd voorspellend voor langdurig overleven zonder AIDS.²⁷

8.1.3 Diagnostiek van HIV-infecties en AIDS

Een HIV-infectie is op twee manieren te diagnosticeren: indirect door de bepaling van specifieke antistoffen en direct door het aantonen van het virus of onderdelen hiervan.

Aantonen van de immuunrespons tegen de verwekker

De commercieel verkrijgbare ELISA-testen voor het aantonen van antistoffen tegen het HIV virus hebben een gevoeligheid en specificiteit die beiden hoger zijn dan 99%. Met deze testen worden antistoffen tegen de twee belangrijkste HIV-eiwitten (antigenen), nl. gp160, gp41 en gp120 van de virusenvelop, en p55, p15, p17 en p24 van de viruskern aangetoond. Door de hoge gevoeligheid van de test kunnen lage concentraties antistoffen aangetoond worden. Hierdoor is het mogelijk, bijvoorbeeld ten behoeve van prevalentie-onderzoek, in gemakkelijker dan bloed af te nemen onderzoeksmaterialen antistoffen aan te tonen. In dit opzicht biedt speeksel goede mogelijkheden.

Sera die bij herhaald onderzoek positief zijn bevonden, worden onderzocht in een bevestigingstest. De immunoblottechniek is hiervoor geschikt. Met deze techniek zijn antistoffen gericht tegen individuele HIV-eiwitten (antigenen) aantoonbaar. Differentiatie tussen HIV-1 en HIV-2 antistoffen is eveneens mogelijk. De immunoblottest is als confirmatietest kort na de introductie van de eerste generatie HIV-antistof ELISA ontwikkeld. Soms kan het voorkomen dat het blotresultaat geen conclusie toelaat. In die gevallen worden de directe detectiemethoden ingezet en wordt voorgesteld het onderzoek in een later af te nemen monster te herhalen.

De commercieel verkrijgbare ELISA-testen hebben een gevoeligheid en specificiteit die beiden hoger zijn dan 99%. In combinatie met de bevestigingsreactie door middel van de immunoblot is daardoor het aantal fout-positieve bevindingen, ook in populaties met een lage prevalentie, zeer gering (zie *tabel 8.1*). Foutnegatieve testuitslagen kunnen voorkomen in de zgn. 'window-periode', het tijdvak dat verloopt tussen besmetting en het moment dat antistoffen aantoonbaar worden. Deze window-periode duurt gemiddeld ongeveer 6 weken, in uitzonderingsgevallen echter langer, tot enkele maanden.

In de Westernblot kunnen de antistoffen tegen de verschillende antigenen afzonderlijk zichtbaar worden gemaakt, zodat een soort blauwdruk ontstaat van de antistofstatus. De test is bewerkelijk en hoort thuis in ervaren handen.

Tabel 8.1. Voorspellende waarde van een positief testresultaat (PV+) en aantal foutpositieve per 100.000 gescreende individuen (FP/10⁵) in relatie tot de prevalentie van infectie, voor drie verschillende testregimes.¹³

| prevalentie (%) | ELISA | | ELISA + Westernblot | | ELISA 1 + ELISA 2 + Westernblot | |
|-----------------|---------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | PV+ (%) | FP/10 ⁵ | PV+ (%) | FP/10 ⁵ | PV+ (%) | FP/10 ⁵ |
| 50,0 | 99,0 | 500,0 | 99,9 | 25,0 | 100,0 | 4,8 |
| 10,0 | 91,7 | 900,0 | 99,5 | 45,0 | 100,0 | 0,5 |
| 1,0 | 50,0 | 990,0 | 94,7 | 49,5 | 100,0 | 0,5 |
| 0,1 | 9,0 | 999,0 | 63,8 | 50,0 | 99,4 | 0,5 |
| 0,01 | 1,0 | 999,9 | 15,0 | 50,0 | 94,6 | 0,5 |
| 0,001 | 0,1 | 1000,0 | 1,7 | 50,0 | 63,6 | 0,5 |

ELISA+ Westernblot: ELISA-screeningsstest en confirmatie met Westernblot van sera die bij herhaald ELISA-onderzoek positief zijn bevonden. ELISA 1 + ELISA 2: ELISA-screeningsstest, confirmatie met een biologisch ander type ELISA-test met onafhankelijke spectra van foutpositiviteit. ELISA 1 + ELISA 2 + WB: ELISA-screeningsstest, confirmatie met een biologisch ander type ELISA-test met onafhankelijke spectra van foutpositiviteit, vervolgens met Westernblot.

ELISA-screeningsstesten zijn tweemaal verricht voor initieel positieve sera om technische laboratoriumfouten te elimineren. Sensitiviteit en specificiteit van de ELISA-testen 99,0%, sensitiviteit en specificiteit van de Westernblottest 89,0 en 95,0%.²⁸ De sensitiviteit en de specificiteit van de gecombineerde ELISA- en Westernblot-testen zijn berekend onder de aanname van onafhankelijkheid van testresultaten.

Aantonen van de verwekker

De meest specifieke diagnose van HIV-infectie is de isolatie en kweek van HIV uit de patiënt. Deze methode is echter bewerkelijk, duur en potentieel gevaarlijk en daarvoor niet geschikt voor brede toepassing. Directe detectie van genetisch materiaal is te ongevoelig. Door toepassing van de polymerase kettingreactie (PCR) is het mogelijk geselecteerde stukjes RNA of DNA, exponentieel te vermenigvuldigen. De gevoeligheid is zeer hoog, maar de specificiteit laat soms te wensen over. Voor diagnostische toepassing is terughoudendheid geboden. Met het beschikbaar komen van routine bepalingen om de hoeveelheid HIV-RNA in het bloed te bepalen zijn onze inzichten in the pathogenese van de ziekte verbeterd. In verreweg de meeste HIV-geïnfecteerden is viraal RNA in het bloed aanwezig. Bij een groot gedeelte van de patiënten neemt de hoeveelheid RNA gedurende de infectie langzaam toe, gepaard gaande met een geleidelijke daling van het aantal CD4 cellen. In een andere groep patiënten is de hoeveelheid HIV-RNA vanaf het begin van de infectie hoog en blijft hoog. Bepaling van de hoeveelheid HIV-RNA maakt een zeer goede voorspelling van ziekte prognose mogelijk.²⁹ Bij pasgeborenen is PCR de enige betrouwbare methode om een HIV-infectie aan te tonen, aangezien het kind anti-stoffen van de moeder bij zich draagt.³⁰ Op de leeftijd van 4 weken kan met PCR-onderzoek een relatief betrouwbare uitspraak gedaan worden over de vraag of het kind met HIV geïnfecteerd is.

AIDS

Voor de diagnose AIDS dienen behalve antistoffen tegen HIV één of meer ziekten van een lijst van zgn. opportunistische infecties en tumoren aanwezig te zijn, die duiden op een ernstig verminderde weerstand. In de Verenigde Staten wordt voor iedereen met CD4 aantallen onder 200 de diagnose AIDS gebruikt ook als er nog geen specifieke klachten of symptomen aanwezig zijn. In Europa is deze definiëring die alleen gebaseerd is op CD4 aantal niet overgenomen. De huidige classificatie van het CDC staat in *tabel 8.2*.

Tabel 8.2. Het herziene classificatiesysteem van HIV/AIDS, Centers for Disease Control and Prevention (revisie 1993)

| CD4 count | A | B | C |
|-----------|----|----|----|
| >500 | A1 | B1 | C1 |
| 200-500 | A2 | B2 | C2 |
| <200 | A3 | B3 | C3 |

Category A:

Asymptomatic HIV infection
Persistent generalized lymphadenopathy
Acute retroviral syndrome

Category B:

Bacterial endocarditis/meningitis/sepsis
Candidiasis (oral, persistent vulvovaginal)
cervical dysplasia/carcinoma in situ
constitutional illness (persistent unexplained fever/diarrhoea/weight loss, disabling weakness);
Herpes zoster (multidermatomal)
Listeriosis
Myelopathy
Nocardiosis
Oral hairy leukoplakia
Pelvic inflammatory disease
Peripheral neuropathy
thrombocytopenic purpura (idiopathic)

Category C:

Candidiasis (bronchial, esophageal, pulmonary, trachea)
Cervical cancer (invasive)
Coccidioidomycosis (disseminated/extrapulmonary)
Cryptococcosis (extrapulmonary)
Cryptosporidiosis (intestinal, > 1 month)
Cytomegalovirus (other than liver, spleen, nodes)
Encephalopathy (HIV)
Herpes simplex (ulcers > 1 month/ esophagitis/ bronchitis/ pneumonitis)
Histoplasmosis (disseminated/extrapulmonary)
Isosporiasis (intestinal >1 month)
Kaposi's sarcoma
Lymphoma (Burkitt's/immunoblastic/primary in brain)
Mycobacterium avium complex (disseminated/extrapulmonary)
Mycobacterium kansasii (disseminated/extrapulmonary)
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium, other unidentified species
Pneumocystis carinii pneumonia
Recurrent pneumonia (>1 episode in 1 year)
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Salmonella (recurrent septicemia)
Toxoplasmosis (brain)
Wasting syndrome (>10% weight loss plus chronic weakness/fever >30 days)

8.1.4 Behandeling van HIV-infecties en AIDS

(Vroeg)behandeling

De behandeling berust op twee peilers: enerzijds het afremmen van het voortschrijden van de infectie zelf met behulp van virusremmende medicijnen (o.a. RT- en proteaseremmers), en anderzijds het voorkómen en behandelen van opportunistische infecties. In 1984 was de overleving na de diagnose AIDS in een Amsterdamse studie nog slechts vijf maanden. In 1988 was dit toegenomen tot 22 maanden.³¹ Deze verbetering wordt grotendeels toegeschreven aan de toepassing van profylaxe voor longontsteking door *Pneumocystis carinii* met behulp van cotrimoxazol en pentamidine sinds 1985 en de introductie van AZT in 1987. Recent hebben zich ten gevolge van de toename van het aantal geneesmiddelen belangrijke veranderingen voorgedaan op het gebied van antiretrovirale behandelingen. Tevens zijn met behulp van de kwantitatieve HIV-RNA bepaling de mogelijkheden om de ernst van de infectie te bepalen verbeterd. Op geleide van de hoeveelheid HIV-RNA in het bloed van de patiënt kunnen therapeutische beslissingen over het aanpassen van antiretrovirale therapie beter gefundeerd plaatsvinden.

Op grond van het werkingsmechanisme kunnen de huidige beschikbare middelen worden onderverdeeld in twee hoofdgroepen: de reverse transcriptase (RT) remmers die weer onderverdeeld worden in nucleoside en non-nucleoside RT remmers (zie tabel 8.3) en de recent toegevoegde groep

van protease remmers. Het startmoment van therapie wordt bepaald door de klinische toestand, het aantal CD4 cellen en de hoeveelheid HIV-RNA in het perifere bloed³² (zie tabel 8.4). In het algemeen wordt geadviseerd om vanaf het begin van behandeling gebruik te maken van een combinatie van anti-retrovirale middelen met tenminste twee verschillende werkingsmechanismen: twee nucleoside RT remmers met een protease remmer met of zonder een non-nucleoside RT remmer. Deze combinatietherapie is ook bekend als Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). De adviezen zijn gebaseerd op studies die laten zien dat bij een dergelijke combinatie in patiënten die nog niet eerder zijn behandeld, alle detecteerbare HIV-RNA in het perifere bloed verdwijnt zolang deze patiënten die therapie gebruiken. Dit in tegenstelling tot vroegere studies met één middel of combinatie van twee middelen, waarin bij de meerderheid van de patiënten op een gegeven moment resistente virussen konden worden aangetoond.

Het is duidelijk dat bij patiënten, die een grote mate van therapietrouw vertonen, de huidige combinatie therapieën goed in staat zijn de virus replicatie volledig te onderdrukken. Dit virologisch effect heeft ook geleid tot duidelijke klinische verbeteringen in patiënten en een daling van de HIV-gerelateerde mortaliteit in verschillende regio's.

Monitoring van HIV infecties en behandeling in Nederland

Om de effectiviteit van anti-retrovirale combinatie behandeling te kunnen evalueren is in 1998 het AIDS Therapie Evaluatie project Nederland (ATHENA) gestart. Dit project wordt gecoördineerd door het Nationaal Aids Therapie Evaluatie Centrum (NATEC) in Amsterdam. Het gaat hierbij onder andere om monitoring van behandeling met nieuwe sinds 1996 beschikbaar gekomen antiretrovirale middelen die samen met daarvoor al beschikbare middelen veelal worden voorgeschreven in triple of quadruple combinaties. ATHENA is opgezet als een klinisch cohort van behandelde HIV geïnfecteerden, waaraan 12 centrumziekenhuizen voor HIV en AIDS samen met 10 geaffilieerde ziekenhuizen deelnemen. Van de ongeveer 3700 patiënten in ATHENA worden de klinische, virologische en immunologische veranderingen als gevolg van de therapie gevolgd. De gegevens over de behandeling en de effecten van behandeling worden opgeslagen in een centrale database. Ook worden de kwaliteit van leven, therapietrouw en kosteneffectiviteit van de behandeling bestudeerd.³³

Uit ATHENA gegevens bij de start blijkt dat 95% van de patiënten met de behandeling wordt begonnen conform de daartoe geformuleerde richtlijnen (tabel 8.4). Het effect van behandeling blijkt tussen voorbehandelde en therapie naïeve patiënten duidelijk te verschillen: van de therapie-naïve patiënten moet 50% de eerste HAART combinatie wijzigen, terwijl van voorbehandelde patiënten 80% van combinatie wisselt de eerste 24 weken na start van behandeling. In 32-40% van de patiënten gebeurt dit vanwege bijwerkingen.³⁴ Virologisch falen is een andere belangrijke reden voor verandering van combinatie. Ook is gebleken dat de kans op therapeutisch succes afneemt met het aantal behandelregiems dat de patiënt heeft gehad. Uit gegevens over therapietrouw is gebleken dat slechts de helft van de patiënten de instructies volgt voor de inneming van de voorgeschreven anti-retrovirale middelen. Een gevolg daarvan kan zijn dat resistentie een grotere rol gaat spelen. Op het moment is resistentie vooral een probleem in de groep patiënten die voor 1996 al werd behandeld met - inadequate - combinaties van antiretrovirale middelen.³⁴ Monitoring van primaire resistentie (wanneer therapie naïeve mensen worden geïnfecteerd met een resistente stam) zal een antwoord moeten geven op de vraag of de overdracht van resistente stammen in Nederland in de toekomst gaat toenemen.

Tabel 8.3. *Overzicht van de antiretrovirale middelen.*

| | |
|--|--|
| Nucleoside reverse transcriptase remmers | |
| zidovudine, AZT, Retrovir [®] | |
| didanosine, ddl, Videx [®] | |
| zalcitabine, ddC, Hivid [®] | |
| stavudine, d4T, Zerit [®] | |
| lamivudine, 3TC, Epivir [®] | |
| zidovudine/lamivudine, AZT/3TC, Combivir [®] | |
| Non-nucleoside reverse transcriptase remmers | |
| nevirapine, Viramune [®] | |
| delavirdine, Rescriptor [®] | |
| efavirenz, Stocrin [®] | |
| Protease remmers | |
| saquinavir HGC, Invirase [®] | |
| saquinavir SGC, Fortovase [®] | |
| indinavir, Crixivan [®] | |
| ritonavir, Norvir [®] | |
| nelfinavir, Viracept [®] | |
| amprenavir, Angenerase [®] | |
| Metaboliëet remmer (aanvullende medicatie, niet-antiretroviraal) | |
| Hydroxycarbamide, Hydrea [®] | |

Tabel 8.4. *Aanbevelingen voor het moment van aanvang van antiretrovirale therapie bij HIV-geïnfecteerden.*

| Conditie patiënt | CD4 cellen(/mm ³) | HIV-RNA(kopieën/ml) | Aanbeveling |
|------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Symptomatisch | n.v.t.* | n.v.t.* | Behandeling starten |
| Asymptomatisch | <500 | n.v.t.* | Behandeling starten** |
| | >500 | >10.000 | Behandeling starten |
| | >500 | <10.000 | Behandeling nog niet starten |

* Dat wil zeggen dat de uitslag van het betreffende onderzoek geen invloed heeft op de beslissing over wel of niet behandelen.** Bij een stabiel aantal CD4 cellen tussen 350 en 500/mm³ plus een matige virale belasting (HIV-RNA 5-10x10³ kopieën/ml) valt uitstel van behandeling te overwegen.

Vaccinontwikkeling

Een vaccin zou de AIDS-bestrijding sterk kunnen verbeteren, maar de ontwikkeling van een vaccin blijkt zeer moeilijk. De redenen hiervoor zijn o.a. het feit dat het virus voortdurend de buitenste membraan verandert en zich verborgen houdt in lichaamseigen cellen. Omdat de manier waarop HIV ziekte veroorzaakt, de pathogenese, nog niet goed bekend is, is ook onduidelijk welk deel van het virus gebruikt moet worden voor een vaccin. Een vaccin dat bestaat uit het hele virus, in gedode of in verzwakte vorm, zoals gebruikelijk bij veel andere infecties, wordt te gevaarlijk geacht. Daarom wordt gewerkt aan vaccins waarbij een deel van buitenste membraan gekoppeld wordt aan een bacterie. Met behulp van bepaalde toevoegingen wordt geprobeerd de antistofvorming door het lichaam te versterken.³⁵ Uit voorlopig onderzoek blijkt dat deze experimentele vaccins veilig zijn, in staat zijn om antistoffen op te wekken en in diermodellen enige bescherming lijken te bieden tegen infectie. Het is nog niet bekend of ze ook bescherming bieden bij de mens. Onderzoek naar de werkzaamheid zal naar

verwachting binnen enkele jaren volgen.³⁶ Ook wordt geprobeerd een vaccin te maken dat voorkomt dat mensen die al geïnfecteerd zijn, AIDS krijgen, een zgn. therapeutisch vaccin.

Wanneer een vaccin ontwikkeld is, zal het niet makkelijk zijn hiermee juist die groepen te bereiken die het nodig hebben. Redenen hiervoor zijn de bereikbaarheid van risicogroepen en de kosten, het eerste vooral in de westerse wereld en het laatste in ontwikkelingslanden.

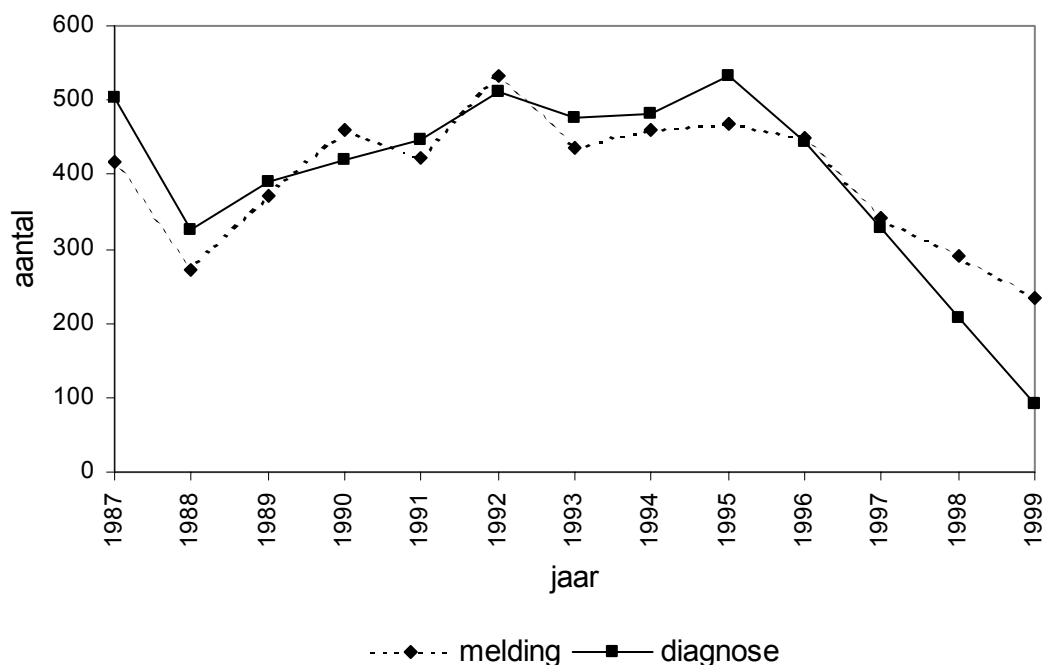
8.2 Het voorkomen van HIV-infecties en AIDS in Nederland

R.J. Beuker, J. Rijlaarsdam

8.2.1 Incidentie en prevalentie

De AIDS-registratie van de IGZ

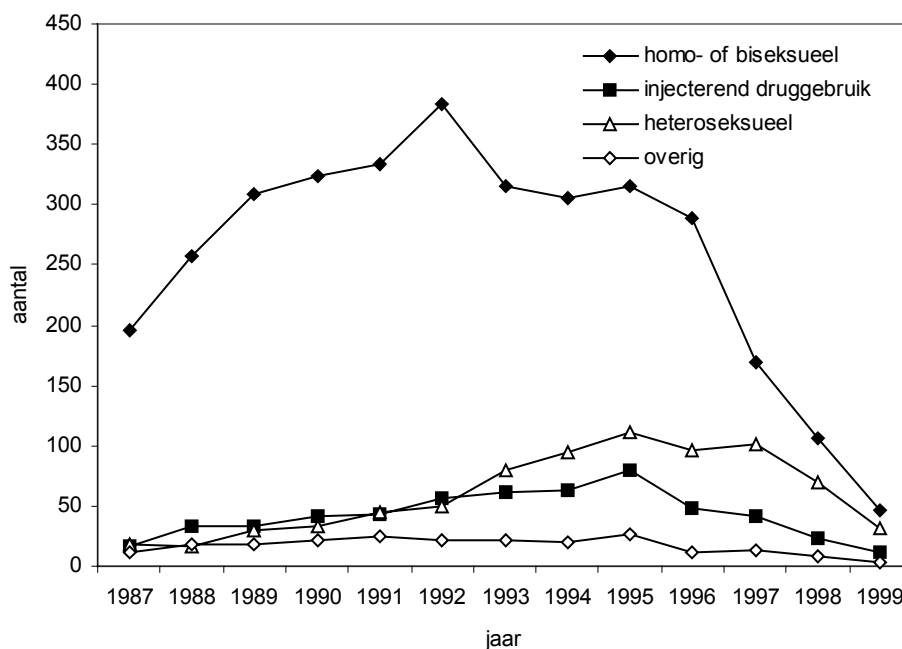
Behandelend artsen melden nieuwe AIDS-patiënten met enkele achtergrondgegevens op vrijwillige basis aan de IGZ. Dit gebeurt steeds volgens de op een bepaald moment geldende casus-definitie. In *figuur 8.1* is het aantal personen met AIDS naar diagnose- en meldingsjaar weergegeven. Het aantal AIDS-diagnoses is na 1995 substantieel gedaald. Deze daling is een weerspiegeling van het gebruik van effectievere antivirale middelen waardoor HIV-besmetting minder of veel later leidt tot progressie tot AIDS; het weerspiegelt dus waarschijnlijk niet een afname in het aantal HIV-infecties.^{37 38} In 1993 is de casus-definitie aangepast (voorlaatste aanpassing was in 1987) volgens de richtlijnen van het CDC. Het toevoegen van drie extra AIDS-definiërende aandoeningen (pulmonaire tuberculose, recidiverende pneumonie en invasief cervixcarcinoom) heeft waarschijnlijk weinig invloed gehad op het waargenomen incidentiepatroon in Nederland.³⁹ Na de piekincidentie in 1995 van 533 nieuwe patiënten lijkt de epidemie zich te stabiliseren. Vanaf 1996 daalt het aantal personen met HIV waarbij een AIDS-diagnose gesteld wordt door het op de markt komen effectieve anti-virale middelen.



Figuur 8.1. Aantal personen met AIDS naar diagnose- en meldingsjaar 1987-1999. (Bron: IGZ) De gegevens van 1999 zijn nog niet volledig door rapportagevertraging.

In de loop van de jaren is de man:vrouw verhouding bij de meldingen afgenomen van 8:1 in 1994 tot 5:1 in 1998. In jongere leeftijdsgroepen blijkt de AIDS-incidentie te stijgen, maar binnen de transmissie-categorieën 'homo-/ biseksuele mannen' en 'injecterende druggebruikers' minder dan in oudere

leeftijdsgroepen toen deze destijds op vergelijkbare leeftijd waren. Doordat deze jongere leeftijdsgroepen pas later in de AIDS-epidemie en dus ook pas na de publieke bewustwording en gerichte preventie-activiteiten geïnficeerd zijn, kan dit een aanwijzing zijn voor het effect van preventie en afname van onveilig gedrag. In *figuur 8.2* is het aantal personen met AIDS naar risicogroep weergegeven.



Figuur 8.2. Aantal AIDS-diagnosen in Nederland naar risicogroep per diagnosejaar, vrijwillige aangifte 1987-1999. (Bron: IGZ) De gegevens van 1999 zijn nog niet volledig door rapportagevertraging.

Incidentie van HIV-infecties

De Amsterdamse cohort-studies leveren jaarlijkse incidentiecijfers op voor zowel mannen met homoseksuele contacten (vanaf 1984) als injecterende druggebruikers (vanaf 1985).⁴⁰ Voor de eerst genoemde groep daalde de incidentie van 7,4 per 100 persoonsjaren (pj) naar een stabiel niveau rond 0,8 per 100 pj. Rond 1990 werd een tijdelijke verheffing gezien van de incidentie tot 2,9 per 100 pj. Deze stijging van de incidentie wijst waarschijnlijk op een tijdelijke terugval naar onveilig seksueel gedrag omdat in dezelfde tijd een toename van gonorrhoe en syfilis onder homo- en biseksuele mannen op de SOA-polikliniek werd gezien.^{41 42} Onder mannen die jonger waren dan 30 bij intrede in het Amsterdamse cohort van homoseksuele mannen daalde de HIV-incidentie van 6,4 per 100 pj in 1985 tot 2,0 per 100 pj in 1999.⁴³ Uit de cohort-studies blijkt dat onveilig seksueel gedrag bij jonge homoseksuele mannen veel vaker voorkomt dan bij oudere homoseksuele mannen, maar duidelijk minder voorkomt indien vergeleken met het gedrag van oudere mannen toen die destijds op vergelijkbare leeftijd waren.⁴⁴ Het is onduidelijk in hoeverre de incidentiecijfers berekend op basis van gegevens uit de cohortstudies gegeneraliseerd kunnen worden naar de situatie in Amsterdam en Nederland als geheel. Bij de interpretatie van de gegevens over het cohort, is het van belang rekening te houden met de steeds hogere leeftijd van de groep en de daarmee samenhangende morbiditeit en mortaliteit. In juni 1995 is een nieuwe cohortstudie gericht op homoseksuele mannen jonger dan 30 jaar ('the Young Gay Men's Cohort') gestart.⁴⁵ Bijna 40% van de deelnemers had in het

voorafgaande half jaar onveilige seks gehad, de HIV-prevalentie in dit cohort was 5%. De incidentie van deze groep werd geschat op 1% per jaar.

In de cohort-studie onder injecterende druggebruikers in Amsterdam daalde de HIV-incidentie van 7 per 100 pj in 1986 tot minder dan 1 per 100 pj in 1999. Buiten Amsterdam werden echter lagere prevalenties gevonden, zodat de gegevens voor druggebruikers niet voor Nederland gegeneraliseerd kunnen worden (zie *bijlage 1* bij dit hoofdstuk). Binnen de cohortstudie onder injecterende druggebruikers werd in de beginperiode van de studie (1986-1991) een reductie in risicogedrag waargenomen, waarschijnlijk deels door het effect van de cohortstudie zelf.⁴¹ Na 1993 werd geen substantiële daling meer waargenomen, wat aangeeft dat verdere preventie moeilijk is.⁴⁶ In de periode van 1987 tot 1990 werd een prospectieve cohortstudie opgezet ter bestudering van de verspreiding van HIV onder heteroseksuelen met veel wisselende partners. De prevalentie op moment van binnenkomst was heel laag: 0,3% onder vrouwen (n=343) en 0,4% onder mannen (n=255), terwijl gedurende de follow-up periode slechts één seroconversie plaatsvond.^{47 48}

Gegevens over HIV-infecties bij kinderen worden verzameld door het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK). Met ingang van 1 januari 1995 melden praktiserende kinderartsen maandelijks het aantal nieuw-gediagnosticeerde HIV-infecties bij kinderen. Daarnaast werden retrospectief gegevens verzameld bij kinderartsen van de periode 1982-1994. In de totale periode 1982-1997 werd een stijging van het jaarlijks aantal nieuwe diagnoses van 1 in 1982 tot 15 in 1997.⁴⁹

Prevalentie van HIV-infecties

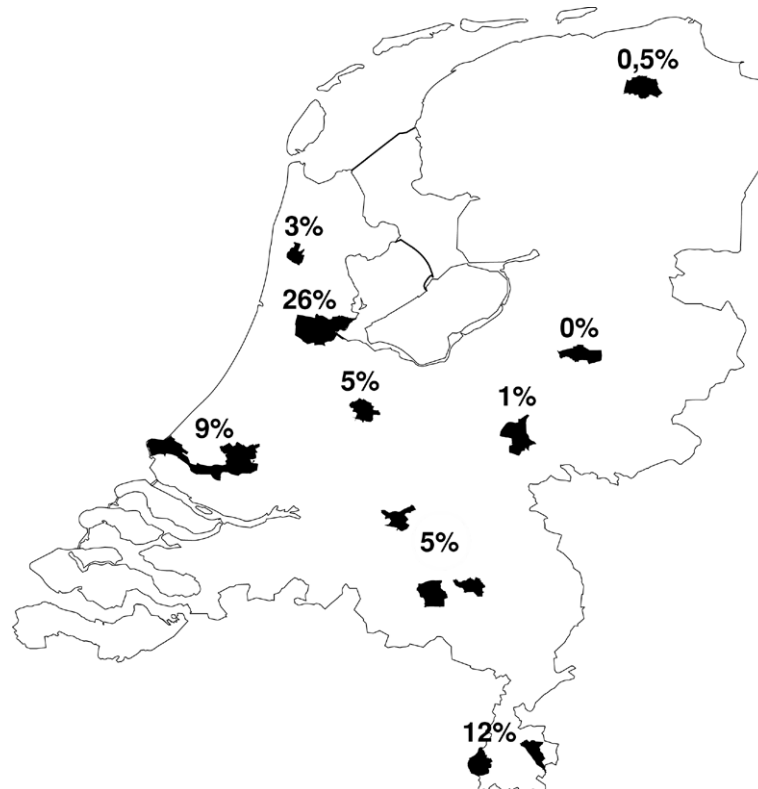
Tot 1996 werd de HIV-prevalentie geschat op basis van HIV- en AIDS cijfers ('terugrekenmethode'). Door de introductie van anti-retrovirale therapieën in 1996 is de window-periode met een onbekend aantal jaren verlengd waardoor deze methode onbetrouwbaar is geworden.⁵⁰

De prevalentie van HIV-infecties in Nederland wordt nu alleen bepaald met behulp van directe metingen bij verschillende risicogroepen. Hierbij moet worden opgemerkt dat generalisatie naar de totale groep wordt bemoeilijkt door onbekende selecties en onduidelijkheid over de exacte grootte van een totale risicogroep ('noemer-informatie').

In *bijlage 1* bij dit hoofdstuk staat een overzicht van directe seroprevalentiemetingen in Nederland. In een laboratoriumsurveillance in de regio Arnhem werd onder alle personen die een HIV-test deden een prevalentie gevonden van 0,6%. De hoogste prevalentie van HIV-infecties wordt gevonden onder homoseksuele en biseksuele mannen. In 1998 was 7% van de homoseksuele en biseksuele mannen die in de regio Arnhem een HIV-test deden positief. Op de SOA-poliklinieken in Amsterdam en Rotterdam werd een HIV-prevalentie gevonden in deze risicogroep van respectievelijk 4% en 1%. In Rotterdam was een daling te zien van de HIV-prevalentie ten opzichte van de prevalentie in 1993 van 7%.⁵¹ Bij homo- en biseksuele mannen die zich anoniem lieten testen op HIV was de prevalentie in Amsterdam hoger: 10%. In een landelijke enquête onder homo- en biseksuele mannen rapporteerde 6% van de mannen die ooit getest waren op HIV, seropositief te zijn.

In surveys onder injecterende druggebruikers in verschillende steden in Nederland worden HIV-prevalenties gevonden tussen 1 en 26% (zie *figuur 8.3*). Relatief lage prevalenties doen zich voor in Arnhem (1%), Groningen (1%), Utrecht (5%), Noord-Brabant (5%). In andere steden is de prevalentie hoger: Rotterdam (9%), Heerlen/Maastricht (12%) en Amsterdam (26%). De hoge prevalentie in Amsterdam komt overeen met bevindingen uit het cohort-onderzoek. Van de injecterende druggebruikers die zich op HIV lieten testen bij het streeklaboratorium in Arnhem was 2% geïnfecteerd. Op de SOA-polikliniek in Rotterdam werd in 1998 zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke injecterende druggebruikers een HIV-prevalentie gevonden van 3,1%. Dit was een daling ten opzichte van 14,3% in 1993.⁵¹ Het aantal injecterende druggebruikers dat zich op HIV laat testen bij alternatieve testplaatsen

en SOA-poliklinieken is laag, waardoor geen betrouwbare HIV-prevalentie kan worden berekend. In Amsterdam was van de heteroseksuele mannen en vrouwen die zich op HIV lieten testen op een alternatieve testplaats respectievelijk 1,0% en 2,1% seropositief. Bij de SOA-polikliniek lagen de prevalenties lager (Amsterdam: 0,2% bij mannen en 0,5% bij vrouwen, Rotterdam: 0,5% bij mannen en 0,5% bij vrouwen). Ook in de regio Arnhem was de prevalentie van HIV-infecties relatief laag: 0,4% voor mannen en 0,2% voor vrouwen. De HIV-prevalentie onder zwangere vrouwen geeft een beeld van de prevalentie onder de seksueel actieve bevolking. In Amsterdam, waar vrouwen in twee ziekenhuizen en een verloskundige praktijk een HIV-test werd aangeboden, bedroeg de HIV-prevalentie 0,5%.



Figuur 8.3. Prevalentie van HIV onder injecterende druggebruikers in Nederland.

8.2.2 Morbiditeit en mortaliteit

In 1999 werd bij driekwart van de AIDS-patiënten AIDS gediagnosticeerd op basis van een opportunistische infectie.⁵² Er is een daling te zien in het aantal verpleegdagen voor AIDS-patiënten van 16.490 in 1993 tot 7714 in 1998 (ICD-9 code 042, Landelijke Medische Registratie, Prismant). Bij mannen is het aantal ziekenhuisopnamen met AIDS-gerelateerde ziekten als hoofddiagnose sinds 1994 gedaald van 893 tot 302 in 1998; het aantal opnamen met AIDS-gerelateerde ziekten als nevendiaagnose daalde sinds 1996 (het jaar waarin de anti-retrovirale combinatietherapieën op de markt kwamen) van 881 tot 512 (Landelijke Medische Registratie). Bij vrouwen was deze daling minder duidelijk te zien, respectievelijk 86 en 79 in 1998.

De eerste sterfgevallen ten gevolge van AIDS traden in Nederland op in 1983. Vervolgens is de sterfte onder mannen sterk gestegen tot 1992 waarna een stabilisering optrad, en na 1994 een daling

tot 158 sterfgevallen in 1997 (2,1/100.000).⁵³ Onder vrouwen is de sterfte ten gevolge van AIDS relatief laag met 42 sterfgevallen in 1994, 31 in 1996 en 26 in 1997 (0,3/100.000). Sterfgevallen ten gevolge van AIDS worden het meest gevonden in de leeftijdsgroep 25-49 jaar, zowel bij mannen als bij vrouwen. In 1997 overleed 41% van de AIDS-patiënten aan infectieziekten of parasitaire aandoeningen, 20% aan maligne nieuwvormingen en 40% aan overige aandoeningen t.g.v. HIV-infectie. In de doodsoorzakenstatistieken van het CBS worden HIV-geïnfecteerde patiënten die overleden aan aandoeningen die niet behoren tot het AIDS-classificatie systeem, niet als zodanig herkend. Het is onduidelijk hoe groot deze groep is in Nederland. In een studie naar doodsoorzaken bij HIV-geïnfecteerden in Londen en Amsterdam bleek dat een toenemend aantal geïnfecteerden overlijdt voordat de diagnose AIDS is gesteld (“pre-AIDS moratlity”).⁵⁴ Bij HIV-geïnfecteerde injecterende druggebruikers overleed 20% aan een “natuurlijke doodsoorzaak” (zoals levercirrhose of bacteriële infecties), bij hemofilie-patiënten overleed 7% aan de gevolgen van een hepatitis-C infectie en bij homoseksuele mannen overleed 8% aan een vorm van kanker of ernstige immuunsuppressie.

8.2.3 Risicofactoren voor HIV-infecties en AIDS

De stabilisering van de AIDS-incidentie na 1995 blijkt voornamelijk bepaald te worden door het dalend aandeel van homoseksuele mannen (zie *figuur 8.2*). Het jaarlijks aantal nieuw gemelde patiënten die geïnfecteerd zijn door injecterend druggebruik of heteroseksueel contact blijkt echter tot 1995 te stijgen. De stijging van het aantal heteroseksuele patiënten blijkt voor een onevenredig groot gedeelte bepaald te worden door personen afkomstig uit een Afrikaans land ten zuiden van de Sahara (in 1998 25% van de 102 heteroseksueel geïnfecteerde patiënten). Door de afname van AIDS onder homoseksuele mannen is het relatieve aandeel van vrouwen de laatste jaren gestegen van 6% in de periode 1986-1989 tot 17% in 1998. Binnen de transmissie categorie ‘injecterende druggebruikers’ was een piek te zien in het aandeel vrouwen van 40-46% in de periode 1995-1997. In 1998 daalde dit tot 22%. In de transmissie categorie ‘heteroseksuelen’ schommelt het aandeel vrouwen tussen 34% en 46%. Binnen deze transmissie categorie was de stijging van de AIDS-incidentie onder jongere leeftijdsgroepen een veelvoud (factor 4,5) van die onder ouderen eerder in de tijd. Ook in deze stijging was het aandeel van personen uit een Afrikaans land ten zuiden van de Sahara groot. De verschuiving binnen de Nederlandse AIDS-epidemie in de richting van de heteroseksuele transmissieroute is opvallend omdat de aanhoudende stijging binnen deze transmissie categorie te wijten is aan een onverminderd hoge instroom vanuit jongere leeftijdsgroepen en het grote aandeel van personen met een buitenlandse afkomst.⁵⁵

In een Europese studie onder bezoekers aan SOA-poliklinieken bleek dat tweederde van hen nog nooit op HIV was getest.⁵⁶ Van de HIV-infecties die werden gevonden, was 32% ongediagnosticeerd (waarbij het grootste deel van de patiënten eerder negatief was getest). Op de SOA-polikliniek in Amsterdam is in de periode 1991-1998 het aantal HIV-testen aanzienlijk gestegen, vooral door een toename van aanvragen door heteroseksuele mannen en vrouwen in verband met ‘wisselende seksuele partners’ en ‘begin van vaste relatie’. In 1999 is een begin gemaakt met een actiever HIV-test aanbestedingsbeleid, waarbij iedere bezoeker die voor een nieuw consult komt op de SOA-polikliniek wordt gewezen op de mogelijkheid zich ook op HIV te laten testen. Het aantal testen in 1999 was 4079, een toename van 42% ten opzichte van het vorige jaar.⁵⁷ Dit was een kwart van het aantal bezoekers aan de SOA-polikliniek Amsterdam. In totaal werden 35 nieuwe HIV-infecties gediagnosticeerd (1%). Evenals in voorgaande jaren werd in 1999 de hoogste prevalentie van HIV-infecties gevonden onder homo- en biseksuele mannen (4,3%).

In de Continue Morbiditeitsregistratie Peilstations Nederland werd door huisartsen het aantal consulten geregistreerd waarbij het onderwerp AIDS ter sprake kwam. Geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking ging het in 1999 om 17 consulten per 10.000 inwoners.⁵⁸ Er is sinds 1995 sprake van een dalende trend van 27 tot 17 AIDS-gerelateerde consulten per 10.000 inwoners. In de grote steden en de westelijke provincies is het aantal AIDS-consulten hoger dan in de rest van Nederland. Het aantal consulten waarbij een HIV-test werd gedaan nam toe van 121 in 1990 tot 259 in 1994, maar nam daarna weer af tot 157 in 1999.

In de regio Arnhem nam eveneens sinds 1989 het aantal HIV-testen (uitgezonderd testaanvragen i.v.m. levensverzekeringen e.d.) toe, voornamelijk als gevolg van een stijgend aantal aanvragen vanwege wisselende heteroseksuele contacten.⁵⁹ In 1998 werden bijna 2200 personen getest vanwege risicogedrag of symptomen, waarvan 0,9% positief was. In 1990-1997 varieerde het aandeel van homoseksuele mannen onder deze HIV-seropositieven van 20% tot 67%; in 1998 was dit 48%. Het aandeel van injecterende druggebruikers varieerde in die periode tussen de 5% en 32% en was 10% in 1998. Het aandeel van heteroseksuele transmissie was min of meer stabiel tussen 1991-1998 en betrof ongeveer 10% van de positieven. Uit deze surveillance komen aanwijzingen dat recent het percentage HIV-geïnficeerden onder homoseksuele mannen en injecterende druggebruikers afneemt, maar onder mensen oorspronkelijk afkomstig uit Afrika en Latijns-Amerika toeneemt.⁵⁹

In een epidemiologisch onderzoek onder homoseksuele mannen in Nederland (lezers van de Gay krant) werden de woonregio (afnemend risico: Amsterdam, rest Randstad, rest Nederland) en het aantal onbeschermd receptieve anale contacten als risicofactoren gevonden voor de HIV-serostatus.⁶⁰ Ook in de cohortstudie onder homoseksuele mannen in Amsterdam werd receptief anaal contact als risicofactor gevonden, naast het gebruik van bepaalde drugs en de minder grote rol van het aantal seksuele partners.⁴¹ Na 1995 werd door jonge deelnemers aan de cohortstudie een toename van onbeschermd anale seks gerapporteerd onder HIV-1-negatieve mannen en een toename van anogenitale gonorrhoe onder HIV-1-positieve mannen.⁶¹ Onder HIV-positieve mannen bij wie antiretrovirale therapie een gunstig effect had op het aantal virusdeeltjes en CD4-cellen, werd vaker onbeschermd seksueel contact met losse partners gerapporteerd. Deze resultaten wijzen op een lagere inschatting van het risico van HIV-besmetting sinds de introductie van de nieuwe therapieën. Uit een landelijke enquête gehouden in 1998-1999 bleek dat bijna de helft van de homo- of biseksuele mannen met een vaste partner onbeschermd anale seks had.⁶² De auteurs concluderen dat homo- en biseksuele mannen in een vaste relatie relatief snel afzien van condoomgebruik. Bij losse partners gaf 21% aan onbeschermd anale seks te hebben gehad. In de onderzoeksgroep rapporteerden meer biseksuele mannen dan homoseksuele mannen losse partners. Ook bleken zij minder vaak gebruik te maken van homo-uitgaansgelegenheden en homotijdschriften. Hierdoor worden zij in veel mindere mate bereikt met preventie-activiteiten. Van de deelnemende mannen had 42% ooit een HIV-test gedaan. De reden voor het doen van een HIV-test is bij jongeren vaker onveilige seks of omdat zij onbeschermd seks met de eigen partner wensten (20% versus 15% bij ouderen). Een toename van onveilig seksueel gedrag onder homoseksuele mannen wordt ook gerapporteerd in Engeland en Wales⁶³, Londen⁶⁴, Manchester⁶⁵ en San Francisco⁶⁶.

Meer onderzoek werd in de laatste jaren verricht bij injecterende druggebruikers: in Zuid-Limburg werd enkel een verband gevonden tussen HIV-serostatus en het gebruik maken van de spuitomruil, waarbij een driemaal zo hoge prevalentie werd gevonden in de groep die gebruik maakte van deze voorziening.⁶⁷ In 1996 werd in Utrecht onder druggebruikers echter een lagere prevalentie gevonden als men gebruik maakte van de spuitomruil.⁶⁸ Dit verschil heeft vermoedelijk te maken met verschillende selecties in de onderzoekspopulaties van beide steden. In Amsterdam werden in 1998 de volgende risicofactoren voor HIV geïdentificeerd: (aantal keer) gevangenisstraf, het ooit geleend

hebben van gebruikte spuiten/naalden en de duur van het verblijf in Amsterdam.⁶⁹ In het cohort druggebruikers in Amsterdam werden het lenen van gebruikte naalden en spuiten, recent spuiten, het relatief lang woonachtig zijn in Amsterdam, het hebben van een Duitse nationaliteit en het injecteren van zowel heroïne als cocaïne als determinanten gevonden voor HIV-positiviteit bij opname in het cohort. In dit cohort bleek dat onder druggebruikers inconsistent condoomgebruik met niet-commerciele partners afnam, met name onder HIV-positieve druggebruikers.⁵⁹ Na een aanvankelijke afname van spuitgerelateerd risicogedrag in de periode 1986-1991 ten gevolge van de introductie van spuitomruil faciliteiten, stabiliseerde het risicogedrag zich na 1991.⁷⁰ Onder jonge druggebruikers en druggebruikers die recent gestart waren met spuiten was de HIV-prevalentie relatief hoog.⁷¹ Jonge IDs bleken vaker gebruikte spuiten en naalden te lenen van anderen. Mogelijk is een ondergrens bereikt van spuitgerelateerde risicogedrag, waar beneden risicopreventie moeilijk is.⁴⁶

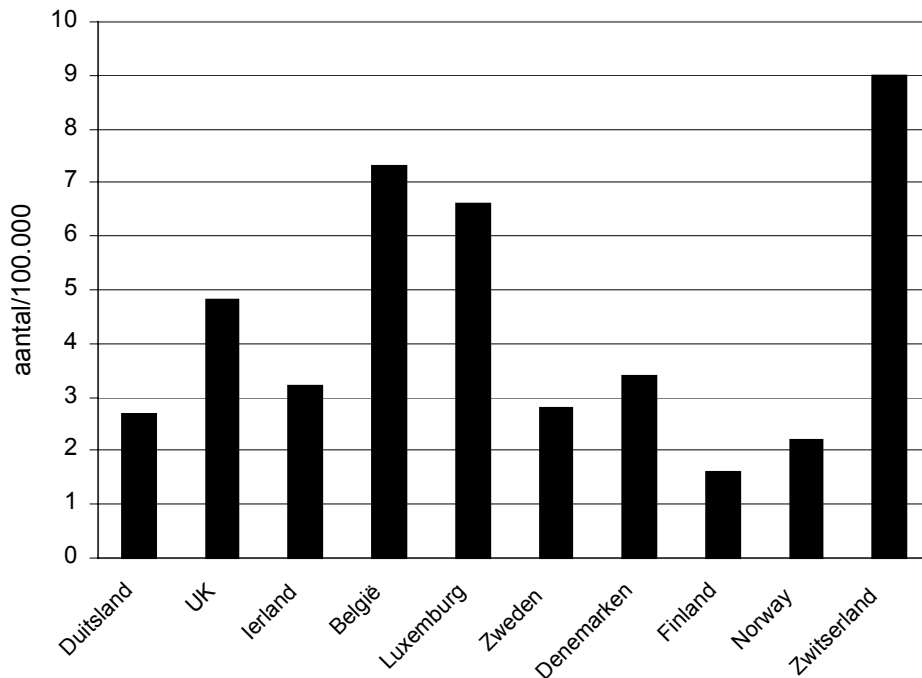
Bij HIV-geïnfecteerde kinderen (n=15) die door kinderartsen gemeld waren bij de NSCK was een groot deel van de ouders van niet-Nederlands afkomst (1982-1994: 57%, 1995-1997: 91%).⁴⁹ Een steeds groter deel van de ouders was afkomstig uit HIV-endemische gebieden (1995-1997: 84%). De meest voorkomende wijze van infectie bij de kinderen was verticale transmissie (1995-1997: 84%).

8.2.4 Vergelijking met het buitenland

Het beschikbaar komen van anti-retrovirale combinatietherapieën en de daarmee gepaard gaande (nog onbekende) verlenging van de window-periode van AIDS heeft gevolgen voor de epidemiologie van HIV en AIDS. In verschillende landen wordt een afname van het aantal AIDS-diagnoses en een toename van de prevalentie van HIV geconstateerd. In Engeland daalde de aangifte van AIDS gevallen in 1998 met 47% ten opzichte van 1996, terwijl het aantal nieuwe HIV-diagnoses gelijk bleef.⁷² De prevalentie van HIV-infecties is echter gestegen.⁷³ Ook in de Verenigde Staten werd een afname in de AIDS incidentie waargenomen terwijl de incidentie van HIV infectie nauwelijks afnam.⁷⁴ In Australië werd tussen 1995 en 1998 een afname van de AIDS incidentie gevonden van 33%, gecorrigeerd voor de verwachte daling zonder anti-retrovirale therapie.⁷⁵ In Duitsland is het aantal nieuwe AIDS-diagnoses sinds 1994 afgenomen met 50%.⁷⁶ Ook in Nederland is de aangifte van AIDS tussen 1996 en 1998 gedaald van 444 tot 206 (54%).⁷⁷ De consequentie hiervan is dat de incidentie van AIDS geen goede indicator meer is voor de incidentie van HIV-infecties. HIV-surveillance is echter veel gecompliceerder dan AIDS-surveillance, omdat AIDS-patiënten vroeg of laat te maken krijgen met de gezondheidszorg, terwijl HIV-patiënten lange tijd onbekend kunnen zijn met hun positieve serostatus. Veel Europese landen zijn bezig met het opzetten van een HIV-surveillance.^{78 79} Ook in de Verenigde Staten heeft het CDC aanbevolen om naast AIDS-surveillance een nationale HIV-surveillance in te voeren.⁸⁰ In 1998 is dit in 29 staten geïmplementeerd, in 1999 in 34 staten.^{81 82} Een surveillance-systeem kan variëren van surveillance bij risicogroepen tot verplichte aangifte van nieuwe HIV-diagnoses. Door verschillen in dataverzameling en onderrapportage is het lastig de cijfers van de verschillende landen te vergelijken.

In *figuur 8.4* staat de HIV-incidentie in 1998 in diverse landen. Opvallend hoog is de incidentie in Zwitserland, België en Luxemburg. In België wordt dit waarschijnlijk veroorzaakt door een hoge rapportagegraad; de gegevens worden verzameld via acht referentie-laboratoria, die gezamenlijk alle confirmatietesten doen.⁸³ Sinds 1997 wordt in België een lichte stijging van de incidentie waargenomen.⁸⁴ In Zwitserland werden in 1998 nog geen persoonsgegevens verzameld, waardoor dubbele testen nog niet konden worden onderscheiden. Ook in het Verenigd Koninkrijk is de

incidentie met 4,8/100.000 relatief hoog. In de andere West-Europese landen ligt de incidentie in 1998 tussen 2 en 3 personen per 100.000.^{78 85} In de Verenigde Staten werden in 1999 21.419 nieuwe gevallen van HIV-infectie gerapporteerd in 34 staten.⁸² Omgerekend is dit ongeveer 13 nieuwe gevallen per 100.000 inwoners.



Figuur 8.4. *Vergelijkende incidentie van HIV-infectie, 1998*

In de meeste West-Europese landen is homoseksueel contact nog steeds de belangrijkste route van transmissie van HIV.⁸⁶ Er is een kleine, maar groeiende groep mensen die een HIV-infectie oploopt in een HIV-endemisch gebied.⁷² In Engeland is het aantal nieuwe HIV-infecties met transmissie door homo-/biseksueel contact en injecterend druggebruik licht gedaald, terwijl het aantal nieuwe infecties door heteroseksueel contact is gestegen.⁸⁷ In 1999 was het aantal infecties door heteroseksueel contact zelfs groter dan door homoseksueel contact. Van de heteroseksueel overgedragen infecties is 65% opgelopen in het buitenland (met name Afrika) en 10% afkomstig van een partner uit een risicogroep (biseksueel, injecterend druggebruiker). Het aantal HIV-gerelateerde bezoeken aan een SOA-polikliniek nam tussen 1997 en 1998 toe met 6%.⁸⁸

8.3 Samenvatting en conclusies

Hoewel de HIV en AIDS epidemie een groot probleem is in Afrika, Zuidoost Azië, Zuid-Amerika en het Caribische gebied lijkt de epidemie in West-Europa zich enigszins te stabiliseren. In Nederland zijn in totaal naar schatting 12.000-18.000 personen geïnfecteerd geraakt met HIV. Op 1 januari 2000 waren er in totaal 5155 gevallen van AIDS geregistreerd. Er zijn aanwijzingen dat de aard van de HIV epidemie in Nederland enigszins veranderd is. Homoseksuele mannen en injecterende druggebruikers zijn weliswaar nog steeds de grootste risicogroepen maar sinds enkele jaren is het aandeel van personen dat door heteroseksueel contact is geïnfecteerd relatief toegenomen. Een belangrijk deel van de heteroseksuele HIV positieven is afkomstig uit de endemische gebieden. Het relatieve aandeel aan het totaal aantal AIDS diagnoses van de categorie heteroseksuele transmissie nam toe tot 33%. Het is onbekend of het aantal door heteroseksueel geïnfecteerden HIV positieven ook absoluut toeneemt. Op landelijk niveau is dit eveneens onduidelijk voor de overige risicogroepen. De prevalentie van HIV-infecties in Nederland wordt nu alleen bepaald met behulp van directe metingen bij verschillende risicogroepen in enkele geselecteerde regio's.

Sinds medio 1996 kunnen HIV geïnfecteerden worden behandeld met een combinatie van antiretrovirale middelen, vaak een combinatie van RT-remmers en protease-remmers. Door het beschikbaar komen van de nieuwe, vroegtijdige, gecombineerde behandelmogelijkheden is het aantal AIDS patiënten en de sterfte ten gevolge van AIDS in Nederland sterk gedaald. Hierdoor is de waarde van de AIDS-registratie binnen de surveillance van HIV/AIDS afgenomen; op geleide van het RGO-advies over HIV-surveillance zal in 2001 een advies uitgebracht worden over een eventuele landelijke registratie van HIV infecties, analoog aan de ons omringende landen.

De combinatietherapie leidt tot een betere individuele prognose. Echter, de gecompliceerde, langdurige behandeling (met mogelijk ernstige bijwerkingen) heeft een nadelig effect op de therapietrouw waardoor resistentie zich kan gaan ontwikkelen. Door overdracht tussen personen kan een resistent virus zich verder verspreiden. Hoewel er op dit moment nog geen aanwijzingen zijn dat dit op grote schaal gebeurt, is het vanwege het potentiële risico belangrijk deze ontwikkeling op de voet te volgen. Als men een indruk zou willen krijgen van de verspreiding van resistente virussen, dan zal men dat moeten doen d.m.v. resistentiebepalingen in recent geroconverteerde, naïeve HIV positieven. Monitoring voor primaire resistentie zou een onderdeel kunnen vormen van de algemene surveillance van HIV infecties in Nederland.

Binnen het ATHENA-project wordt de evaluatie van behandeling uitgevoerd in een klinisch cohort van 3700 HIV-patiënten. Met de ontwikkeling van de HIV-RNA-testen kan de effectiviteit van de behandeling beter worden bestudeerd. Bij voorbehandelde patiënten blijkt de effectiviteit lager te zijn dan bij nog niet eerder behandelde; zij blijken ook vaker van therapie te veranderen of te stoppen met therapie. Wetenschappelijk onderzoek en monitoring op het gebied van diagnostiek, behandeling en de verspreiding van HIV stammen is noodzakelijk om de effecten van de combinatiebehandeling op de kwaliteit van leven te optimaliseren, zeker omdat er nog geen effectief vaccin beschikbaar is.

8.4 Referenties

- 1 Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981;305:1431-8.
- 2 Ho DD, Neumann AU, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
- 3 Wei X, Ghosh SK et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. *Nature* 1995;373:117-22.
- 4 Korber B, Kuiken C, Foley B, Hahn B, McCutchan F, Mellors J, Sodrowski J. Human retroviruses and AIDS. A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, 1998.
- 5 Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH. Recombination of HIV-1. *Nature* 1995;374:124-126.
- 6 Lukashov VV, Kuiken CL, Boer K, Goudsmit J. HIV type 1 subtypes in the Netherlands circulating among women originating from AIDS-endemic regions. *AIDS Res Human Retroviruses* 1996;12(10):951-953.
- 7 Op de Coul ELM, Lukashov VV, van Doornum GJJ, Goudsmit J, Coutinho RA. Multiple HIV-1 subtypes present amongst heterosexuals in Amsterdam 1988-1996: no evidence for spread of non-B subtypes [letter]. *AIDS* 1998;12(10):1253-1255.
- 8 Op de Coul ELM, Coutinho RA, Van der Schoot A, van Doornum GJJ, Lukashov VV, Goudsmit J, Cornelissen M. for the Dutch HIV-1 subtype surveillance. The influence of immigration on the HIV-1 subtype distribution among heterosexuals in the Netherlands in 1997-1999: influx of subtype B and non-B strains (in voorbereiding).
- 9 Lukashov VV, Goudsmit J. Founder virus population related to route of virus transmission: a determinant of intrahost human immunodeficiency virus type 1 evolution? *J Virol* 1997;71(3):2023-2030.
- 10 Lukashov VV, Op de Coul ELM, Coutinho RA, Goudsmit J. HIV-1 strains specific for Dutch injecting drug users in heterosexually infected individuals in the Netherlands. *AIDS* 1998;12:635-641.
- 11 Cornelissen M, van den Burg R, Zorgdrager F, Lukashov VV, Goudsmit VV. Pol gene diversity of five human immunodeficiency virus type 1 subtypes: evidence for naturally occurring mutations that contribute to drug resistance, limited recombination patterns, and common ancestry for subtypes B and D. *J Virol* 1997;71(9):6348-58.
- 12 Op de Coul E, van der Schoot A, Goudsmit J, van den Burg R, Janssens W, Heyndrickx L, van der Groen G, Cornelissen M. Independent introduction of transmissible F/D recombinant from Africa into Belgium and the Netherlands. *Virology* 2000; 270(2):267-77.
- 13 Houweling H, Coutinho RA. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: *Oxford Textbook of Public Health*, 2nd edition, volume 3. Oxford: Oxford University Press, 1991: 359-85.
- 14 Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, O. Meehan M, Lutalo T, Gray RH. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
- 15 Kuiken CL, schriftelijke mededeling, 1993
- 16 DeGruttola V, Seage GR, Mayer KH, Horsburgh CR jr. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 849-56.
- 17 Holmberg SD, Horsburgh CR, Ward JW, Jaffe HW. Biological factors in the sexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989; 160: 116-25.
- 18 Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.
- 19 Houweling H. AIDS en HIV-infectie als beroepsziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 696-701.
- 20 Clumeck N, Taelman H, Hermans P, Piot P, Schoumacher M, Wit S de. A cluster of HIV infection among heterosexual people without apparent risk factors. *N Engl J Med* 1989; 321: 1460-2.
- 21 Ou CY, Ciesielski CA, Myers G, et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science* 1992; 256: 1165-71.
- 22 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, Van Dyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
- 23 Anonymous. Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1998 May 15;47(RR-7):1-33
- 24 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding. Draaiboek prikaccidenten. Richtlijn mogelijke blootstelling aan HBV, HCV en HIV. Den Haag, 1999.

- 25 Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *Br Med J* 1990; 301: 1183-9.
- 26 Hessel N, Fusaro R, Bacchetti P, et al. Cofactors for HIV disease progression in homosexual men: 1978-1991. Abstracts, vol. 2: abstract PoC 4398. Amsterdam: VIIIth International Conference on AIDS/IIIrd STD World Congress, 1992.
- 27 Buchbinder SP, Katz M, Hessel N, O'Malley P, Barnhart J, Holmberg S. Healthy long-term positives: men infected with HIV for more than 10 years with CD4 counts > 500 cells. Abstracts, vol. 1: abstract Tu 0572. Amsterdam: VIIIth International Conference on AIDS/IIIrd STD World Congress, 1992.C
- 28 Centers for Disease Control. Update: serologic testing for antibody to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1988; 36: 833-45.
- 29 Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-1170.
- 30 Orendi JM, Geelen SPM, Graeff-Meeder ER de, Loon AM van, Schuurman R, Boucher CAB. Verticale HIV-1-transmissie. II. HIV-diagnostiek bij het kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142(50):2724-8.
- 31 Bindels PJ, Poos RMJ, Jong JT, Mulder JW, Jager JC, Coutinho RA. Trends in mortality among AIDS patients in Amsterdam, 1982-1988. *AIDS* 1991; 5: 853-8.
- 32 Borleffs JCC, Esseveld F, Hoepelman IM, Boucher CAB. AIDS; nieuwe ontwikkelingen. II Behandeling van HIV-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(21):1036-1043.
- 33 Lang J, Jambroes M, Pakker N, NATEC. ATHENA: Evaluatie van de behandeling van HIV-1 en AIDS-patiënten in Nederland. *AIDS-bestrijding*, nr. 48, februari 2000, 13-16.
- 34 ATHENA. Third interim report june 2000.
- 35 Osterhaus ADME, De Vries P, Heeney J. AIDS vaccine developments. *Nature* 1992; 355: 684-5.
- 36 Aldovini A, Young RA, Palker TJ. New AIDS vaccine candidates: antigen delivery and design. In: Wong-Staal F, Goudsmit J, Johnson AM, et al., eds. *AIDS 1991; a year in review*. London: Current Science, 1992.
- 37 Beuker RJ, Rijlaarsdam J, Laar MJW van de. AIDS in Nederland per 31 december 1999. *Inf Bull* 2000;11:234-5.
- 38 Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *AIDS* 1999;13:103-8.
- 39 Bindels PJE. Surveillance and survival studies on HIV/ AIDS in Amsterdam. Academisch proefschrift, Amsterdam, 1996.
- 40 Coutinho RA. The Amsterdam cohort studies on HIV infection and AIDS. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998;17(Suppl. 1):S4-S8.
- 41 The Amsterdam cohort studies on HIV infection and AIDS. A summary of the results 1984-1995. Amsterdam, 1996.
- 42 Hoek JAR van den, Griensven GJ van, Keet IP, Coutinho RA. HIV-incidentie in een cohort homoseksuele mannen en een cohort injecterende drugsgebruikers in Amsterdam 1985-1995. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1996;140:1692-5.
- 43 Krol A. Persoonlijke mededeling, GG&GD Amsterdam, 2000.
- 44 Wit JBF de. The epidemic of HIV among young homosexual men. *AIDS* 1996;10:S21-S25.
- 45 Griensven GJP van, Bergh HSP van den, Jansen M, Wit JBF de, Keet IPM. HIV-infectie en riskant seksueel gedrag in een nieuwe cohort jonge homoseksuele mannen te Amsterdam, 1995-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:47.
- 46 Ameijden EJC van, Coutinho RA. Maximum impact of HIV prevention measures targeted at injecting drug users. *AIDS* 1998;12:625-33.
- 47 Prins M, Hooykaas C, Coutinho RA, Doornum GJJ van, Hoek JAR van de. Incidence and riskfactors for acquisition of sexually transmitted diseases in heterosexuals with multiple partners. *Sex Transm Dis* 1994;21(5):258-67.
- 48 Hooykaas C, Velde FW van der, Linden MMD van der, Doornum GJJ van, Coutinho RA. The importance of ethnicity as a risk factor for STDs and sexual behaviour among heterosexuals. *Genitourin Med* 1991;67:378-383.
- 49 Kleer IM de, Uiterwaal CSPM, Nauta N, Hirasing RA, Prakken ABJ, Graeff-Meeder ER de. Toename van gemelde HIV-1 infectie bij kinderen in Nederland, 1982-1997: meer verticale transmissie en groter aandeel van allochtone kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1696-1700.
- 50 Houweling H, Heisterkamp SH, Wiessing LG, Coutinho RA, Wijngaarden JK van, Jager HJ. Methods for estimating HIV prevalence: a comparison of extrapolation from surveys on infection rate and risk behaviour with backcalculation. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(7):645-52.

- 51 Snoek EM van der, Chin-a-Lien RAM, Ridder MAJ de, Willems PWJM, Verkooyen RP, Meijden WI van der. Prevalentie van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en HIV-infectie bij bezoekers van de SOA-polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt; een vergelijking van de jaren 1993 en 1998. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144(28):1351-5.
- 52 Inspectie voor de Gezondheidszorg. AIDS in Nederland per 31 december 1998. Den Haag, februari 1999.
- 53 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per primaire doodsoorzaak. 2000 [Online]. Available from: <http://www.cbs.nl/statweb.htm>.
- 54 Prins M, Sabin CA, Lee CA, Devereux H, Coutinho RA. Pre-AIDS mortality and its association with HIV disease progression in haemophilic men, injecting drug users and homosexual men. *AIDS* 2000;14:1829-37.
- 55 Termorshuizen F, Houweling H, Bindels PJE, Wijngaarden JK van. AIDS-epidemie in Nederland: recente ontwikkelingen naar transmissieroute, leeftijd en nationaliteit. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997;141(17):830-835.
- 56 Fennema H, Hoek A van den, Heijden J van der, Batter V, Stroobant A, European study group of HIV in STD patients. Regional differences in HIV testing among European patients with sexually transmitted diseases: trends in the history of HIV testing and knowledge of current serostatus. *AIDS* 2000;14:1993-2001.
- 57 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1999. Amsterdam: GG&GD, 2000.
- 58 Bartelds AIM. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 1999. NIVEL. Utrecht, 2000.
- 59 Ameijden EJC van, Hoek JAR van den, Coutinho RA. Large declines in sexual risk behaviour with noncommercial partners among heterosexual injection drug users in Amsterdam, 1989-1995. *Am J Epidemiology* 1996;144:772-81.
- 60 Wiessing LG, Houweling H, Sandfort ThGM, Schop WA, Bosga MB, Akker R van den. HIV-infectie in een Nederlandse groep homoseksuele mannen. RIVM-rapport nr. 529002001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1994.
- 61 Dukers NHTM, Goudsmit J, Wit JBF de, Prins M, Weverling GJ, Coutinho RA. Sexual risk behavior relates to the virologic and immunologic improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; accepted.
- 62 Hogeweg JA, Hospers HJ. Monitoronderzoek 2000. Universiteit Maastricht, Maastricht, 2001.
- 63 Anonymous. New report shows increase in sexually transmitted infections in the United Kingdom. *CDR Wkly* 2000;10(50):445.
- 64 Dodds JP, Nardone A, Mercey DE, Johnson AM. Increase in high risk sexual behaviour among homosexual men, London 1996-8: Cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2000;320:1510-1.
- 65 Rani R, Woolley PD, Chandiok S. Findings are similar in Manchester [letter]. *BMJ* 2000;321:1531.
- 66 Centers for Disease Control and Prevention. Increase in unsafe sex and rectal gonorrhoea among men who have sex with men – San Francisco, California, 1994-1997. *MMWR* 1999;48:45-48.
- 67 Wiessing LG, Houweling H, Meulders WAJ et al. Prevalentie van HIV-infecties onder druggebruikers in Zuid-Limburg. RIVM-rapport nr. 214230001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1995.
- 68 Wiessing LG, Scheepens JMFA, Rozendaal CM van et al. Surveillance van HIV-infectie onder intraveneuze druggebruikers in Nederland: meting Utrecht 1996. RIVM-rapport nr. 441100004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1996.
- 69 Beuker RJ, Berns MPH, Snijder BM, Rozendaal CM van, Ameijden EJC van, Houweling H, Laar MJW van de. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Amsterdam 1998. RIVM-rapport nr. 441100.011. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1999.
- 70 Ameijden EJC van, Langendam MW, Notenboom J, Coutinho RA. Continuing injecting risk behaviour: results from the Amsterdam Cohort Study of drug users. *Addiction* 1999;94(7):1051-1061.
- 71 Fennema JSA, Ameijden EJC, Hoek A van den, Coutinho RA. Young and recent-onset injecting drug users are at higher risk for HIV. *Addiction* 1997;92:1457-65.
- 72 Anonymous. As HIV related deaths fall, increased numbers need treatment. *CDR Weekly* 1998;8(48):421.
- 73 Anonymous. Survey of diagnosed HIV infections shows prevalence is rising. *CDR Weekly* 1999;9(47):415.
- 74 Centers of Disease Control and Prevention. Diagnosis and reporting of HIV and AIDS in states with integrated HIV and AIDS surveillance – United States, January 1994-June 1997. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:309-14.
- 75 Law MG, Li Y, McDonald AM, Cooper DA, Kaldor JM. Estimating the population impact in Australia of improved antiretroviral treatment for HIV infection. *AIDS* 2000;14:197-201.
- 76 Anonymous. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. *Epidemiologisches Bulletin* 1999;20:149-151.

- 77 Inspectie voor de Gezondheidszorg. AIDS in Nederland per 31 december 1999. Den Haag, 2000.
- 78 Infuso A, Hamers FF, Downs AM, Alix J. HIV reporting in Western Europe: National systems and first European data. *Eurosurveillance* 2000;5(2):13-7.
- 79 European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS surveillance in Europe. End-year report 1999. 2000, No 62.
- 80 Centers of Disease Control and Prevention. CDC guidelines for national Human Immunodeficiency Virus case surveillance, including monitoring for Human Immunodeficiency Virus infection and acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-13).
- 81 Centers of Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1998. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* 1999;47(53):1-93.
- 82 Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report, 1999;11(2).
- 83 Sasse A. De epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 1998. Wetenschappelijk instituut volksgezondheid Louis Pasteur [Online] Available at: <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/aidsnl/aidsannl/index.htm>.
- 84 College van AIDS-referentielaboratoria. AIDS in België. Toestand op 31 december 1999. Semestriële rapport no. 51 [online]. Available at: <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/index19.htm>.
- 85 Folkehelsa. Surveillance of communicable diseases in Norway 1999.
- 86 Anonymous. AIDS and HIV infection in the United Kingdom: monthly report. *CDR weekly* 1999;9(13):121-2.
- 87 Anonymous. AIDS and HIV infection in the United Kingdom: monthly report. *CDR Weekly* 2000;10(17):157-60.
- 88 Lamagni TL, Hughes G, Rogers PA, Paine T, Catchpole M. New cases seen at genitourinary medicine clinics: England 1998. *CDR Supplement* 1999;9:(suppl. 6).

Bijlage 8.1. HIV-seroprevalentie in geselecteerde populaties en selectie door setting en studie-opzet ten opzichte van referentie-populatie, Amsterdam en overig Nederland, 1981-1998.

| populatie omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selectie ^a | ref |
|--|-----------------|---------|--------|-----------------------|-----|
| <i>Homoseksuele mannen</i> | | | | | |
| <u>Amsterdam</u> | | | | | |
| -hepatitis B vaccinatie-onderzoek | 1981-1982 | 5/685 | 0,7 | + | 1 |
| -cohort met wisselende seksuele partners | 1985 | 233/741 | 31,4 | + | 2 |
| -jonge homoseksuele mannen | 1992 | 7/154 | 4,5 | - | 3 |
| -cohort jonge homoseksuele mannen | 1995/96 | 22/429 | 5,1 | ? | 4 |
| -alternatieve testplaats | 1986 | 33/281 | 11,7 | - | 5 |
| - " | 1987 | 26/252 | 10,3 | - | 5 |
| - " | 1988 | 12/178 | 6,7 | - | 6 |
| - " | 1989 | 14/163 | 8,6 | - | 7 |
| - " | 1990 | 11/141 | 7,8 | - | 7 |
| - " | 1991 | 11/134 | 8,2 | - | 8 |
| - " | 1992 | 13/136 | 9,6 | - | 8 |
| - " | 1993 | 5/119 | 4,2 | - | 9 |
| - " | 1994 | 7/158 | 4,4 | - | 10 |
| - " | 1995 | 11/139 | 7,9 | - | 11 |
| - " | 1996 | 8/115 | 7,0 | - | 11 |
| - " | 1997 | 10/106 | 9,4 | - | 12 |
| - " | 1998 | 4/104 | 3,8 | - | 12 |
| -SOA-polikliniek | 1988 | 11/82 | 13,4 | - | 13 |
| - " | 1989 | 11/114 | 9,6 | - | 13 |
| - " | 1990 | 14/137 | 10,2 | - | 14 |
| - " | 1991 | 13/121 | 10,7 | - | 14 |
| - " | 1992 | 8/123 | 6,5 | - | 15 |
| - " | 1993 | 7/121 | 5,8 | - | 16 |
| - " | 1994 | 12/142 | 8,5 | - | 17 |
| - " | 1995 | 2/171 | 1,2 | - | 17 |
| - " | 1996 | 11/224 | 4,8 | - | 18 |
| - " | 1997 | 11/228 | 5,0 | - | 19 |
| - " | 1998 | 14/339 | 4,1 | - | 20 |
| - " | 1999 | 22/507 | 4,3 | - | 21 |
| -SOA-polikliniek, anoniem | 1991 | 70/322 | 21,7 | + | 22 |
| - " | 1992 | 52/310 | 16,8 | + | 22 |
| - " | 1994 | 38/274 | 13,9 | + | 22 |
| - " | 1995 | 38/285 | 13,3 | + | 23 |
| - " | 1996 | 41/303 | 13,5 | + | 24 |
| - " | 1997 | 31/263 | 11,8 | + | 24 |
| - " | 1998 | 14/148 | 9,6 | + | 25 |
| <u>rest Nederland</u> | | | | | |
| -laboratoriumsurveillance regio Arnhem | 1990 | 11/114 | 9,6 | + | 26 |
| - " | 1991 | 9/117 | 7,7 | + | 26 |
| - " | 1992 | 8/128 | 6,3 | + | 26 |
| - " | 1993 | 12/134 | 9,0 | + | 26 |
| - " | 1994 | 15/161 | 9,8 | + | 26 |
| - " | 1995 | 5/164 | 3,2 | + | 27 |
| - " | 1996 | 13/163 | 8,0 | + | 28 |
| - " | 1997 | 4/142 | 2,8 | + | 28 |
| - " | 1998 | 10/153 | 6,5 | + | 28 |
| -ontmoetingsplaatsen, landelijk ^b | 1998-1999 | 30/529 | 5,7 | ? | 29 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, anoniem | 1993-1994 | 8/107 | 7,5 | + | 30 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, mannen | 1993 | 15/224 | 6,7 | - | 31 |

| populatie | | | | | | |
|---|-----------------|--------------|--------|----------------------------|-----|----|
| omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selec- tie ^a | ref | |
| - " | 1998 | 3/226 | 1,3 | - | | 31 |
| -lezers van de Gay Krant, landelijk ^b | 1991-1992 | 20/308 | 6,5 | = | | 32 |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk | 1988-1990 | 26/398 | 6,5 | ? | | 33 |
| - " | 1991-1993 | 37/843 | 4,4 | ? | | 33 |
| - " | 1994-1996 | 67/1346 | 5,0 | ? | | 33 |
| Travestieten/ transseksuelen | | | | | | |
| -Amsterdam | 1996 | 6/25 | 24,0 | ? | | 34 |
| -Amsterdam, SOA polikliniek | 1999 | 0/8 | 0 | + | | 21 |
| -Rotterdam | 1994 | 3/38 | 7,9 | ? | | 35 |
| Injecterende druggebruikers | | | | | | |
| <u>Amsterdam</u> | | | | | | |
| -methadonprogramma | 1983-1984 | 5/145 | 3,4 | - | | 36 |
| -methadonposten en avondpoli geslachtsziekten | 1985-1987 | 118/378 | 31,2 | + | | 37 |
| -straatsurvey | 1989-1990 | 74/199 | 37,2 | = | | 38 |
| -straatsurvey | 1993 | 51 of 52/199 | 26 | = | | 39 |
| -methadonposten | 1991 | 49/208 | 23,6 | = | | 40 |
| -Surinaamse en Antilliaanse druggebruikers ^c | 1992 | 5/29 | 17,2 | - | | 41 |
| -alternatieve testplaats | 1986 | 9/16 | 56,3 | - | | 5 |
| - " | 1987 | 7/40 | 17,5 | - | | 5 |
| - " | 1988 | 0/22 | 0 | - | | 6 |
| - " | 1989 | 0/7 | 0 | - | | 7 |
| - " | 1990 | 2/11 | 18,2 | - | | 7 |
| - " | 1991 | 0/3 | 0 | - | | 8 |
| - " | 1992 | 0/3 | 0 | - | | 8 |
| - " | 1993 | 1/11 | 9,1 | - | | 9 |
| - " | 1994 | 0/7 | 0 | - | | 10 |
| - " | 1995 | 1/5 | 20,0 | - | | 11 |
| - " | 1996 | 0/7 | 0 | - | | 11 |
| - " | 1997 | 0/3 | 0 | - | | 12 |
| - " | 1998 | 0/0 | 0 | - | | 12 |
| -SOA-polikliniek | 1988 | 0/5 | 0 | - | | 13 |
| - " | 1989 | 2/30 | 6,7 | - | | 13 |
| - " | 1990 | 0/23 | 0 | - | | 14 |
| - " | 1991 | 1/12 | 8,3 | - | | 14 |
| - " | 1992 | 0/17 | 0 | - | | 15 |
| - " | 1993 | 2/11 | 18,2 | - | | 16 |
| - " | 1994 | 1/13 | 7,7 | - | | 17 |
| - " | 1995 | 0/11 | 0 | - | | 17 |
| - " | 1996 | 1/22 | 4,5 | - | | 18 |
| - " | 1997 | 0/19 | 0 | - | | 19 |
| - " | 1998 | 0/14 | 0 | - | | 20 |
| - " | 1999 | 0/10 | 0 | - | | 21 |
| -SOA-polikliniek, anoniem | 1991 | 14/46 | 30,4 | + | | 22 |
| - " | 1992 | 4/35 | 11,4 | + | | 22 |
| - " | 1994 | 3/22 | 13,6 | + | | 22 |
| - " | 1995 | 2/24 | 8,3 | + | | 23 |
| - " | 1996 | 2/22 | 9,1 | + | | 24 |
| - " | 1997 | 1/18 | 5,6 | + | | 24 |
| - " | 1998 | 0/15 | 0 | + | | 25 |
| -SOA-polikliniek, druggebruikende prostituees | 1983-1984 | 12/52 | 23,1 | + | | 42 |
| - " | 1984-1987 | 34/96 | 35,4 | ? | | 43 |
| <u>rest Nederland</u> | | | | | | |
| -proefonderzoek Arnhem, Heerlen en Breda | 1985 | 3/63 | 4,8 | + | | 44 |
| -extreem problematische druggebruikers, Rotterdam | 1985 | 1/29 | 3,4 | + | | 45 |
| - " | 1986 | 11/113 | 9,7 | + | | 45 |

| populatie | | | | | |
|---|------------------------|--------|--------|----------------------------|-----|
| omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selec- tie ^a | ref |
| - " | 1987 | 6/93 | 6,5 | + | 45 |
| -detoxificatie-afdeling 'de Weg', Den Haag | 1988 | 1/56 | 1,8 | - | 46 |
| -vrijwillige testen cliënten methadonverstrekking buiten de vier grote steden | 1989-1991 | 16/268 | 6,0 | + | 47 |
| -laboratoriumsurveillance regio Arnhem | 1990 | 0/45 | 0 | + | 26 |
| - " | 1991 | 2/45 | 4,4 | + | 26 |
| - " | 1992 | 3/61 | 4,9 | + | 26 |
| - " | 1993 | 4/81 | 4,9 | + | 26 |
| - " | 1994 | 2/73 | 2,7 | + | 26 |
| - " | 1995 | 7/76 | 9,2 | + | 27 |
| - " | 1996 | 3/73 | 4,1 | + | 28 |
| - " | 1997 | 1/58 | 1,7 | + | 28 |
| - " | 1998 | 2/82 | 2,4 | + | 28 |
| -survey Arnhem | 1991-1992 | 3/139 | 2,2 | = | 48 |
| - " | 1995-1996 | 4/185 | 2,2 | = | 49 |
| - " | 1997 | 1/127 | 0,8 | = | 50 |
| -survey Alkmaar | 1991-1992 | 2/74 | 2,7 | = | 51 |
| -survey Deventer | 1991-1992 | 0/69 | 0 | = | 52 |
| -survey Heerlen/Maastricht | 1994 | 33/340 | 9,7 | = | 53 |
| - " | 1996 | 36/304 | 11,8 | = | 54 |
| -survey Rotterdam | 1994 | 57/492 | 11,6 | = | 55 |
| - " | 1997 | 44/468 | 9,4 | = | 56 |
| -survey Utrecht | 1996 | 10/196 | 5,1 | = | 57 |
| -survey Amsterdam | 1996 | 51/199 | 25,6 | + | 58 |
| - " | 1998 | 51/197 | 25,9 | + | 59 |
| -survey Groningen | 1997-1998 | 1/196 | 0,5 | = | 60 |
| -survey Eindhoven/Helmond/'s-Hertogenbosch | 1999 | 6/130 | 4,6 | = | 61 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, mannen, anoniem | 1993-1994 | 3/24 | 12,5 | + | 62 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, mannen | 1993 | 3/24 | 12,5 | + | 31 |
| - " | 1998 | 1/32 | 3,1 | + | 31 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, vrouwen, anoniem | 1993-1994 | 3/154 | 1,9 | + | 30 |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, vrouwen | 1993 | 7/46 | 15,2 | + | 31 |
| - " | 1998 | 1/32 | 3,1 | + | 31 |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk, mannen | 1988-1990 | 1/48 | 2,1 | ? | 33 |
| - " | 1991-1993 | 5/109 | 4,6 | ? | 33 |
| - " | 1994-1996 ^d | 5/58 | 8,6 | ? | 33 |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk, vrouwen | 1988-1990 | 1/36 | 2,8 | ? | 33 |
| - " | 1991-1993 | 4/83 | 4,8 | ? | 33 |
| - " | 1994-1996 ^d | 4/59 | 6,8 | ? | 33 |

Heteroseksueel risico^e**Amsterdam**

| | | | | | |
|-----------------------------------|------|-------|-----|---|----|
| -alternatieve testplaats mannen | 1986 | 0/105 | 0 | + | 5 |
| - " | 1987 | 1/314 | 0,3 | + | 5 |
| - " | 1988 | 1/306 | 0,3 | + | 6 |
| - " | 1989 | 2/290 | 0,7 | + | 7 |
| - " | 1990 | 2/289 | 0,7 | + | 7 |
| - " | 1991 | 1/353 | 0,3 | + | 8 |
| - " | 1992 | 0/432 | 0 | + | 8 |
| - " | 1993 | 1/437 | 0,2 | + | 9 |
| - " | 1994 | 4/382 | 1,1 | + | 10 |
| - " | 1995 | 1/372 | 0,3 | + | 11 |
| - " | 1996 | 1/414 | 0,2 | + | 11 |
| - " | 1997 | 2/358 | 0,6 | + | 12 |
| - " | 1998 | 3/310 | 1,0 | + | 12 |
| -alternatieve testplaats, vrouwen | 1986 | 0/133 | 0 | + | 5 |
| - " | 1987 | 1/445 | 0,2 | + | 5 |
| - " | 1988 | 2/261 | 0,8 | + | 6 |

| populatie | | | | | |
|--|-----------------|---------|--------|-----------------------|-----|
| omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selectie ^a | ref |
| - " | 1989 | 0/278 | 0 | + | 7 |
| - " | 1990 | 4/251 | 1,6 | + | 7 |
| - " | 1991 | 1/322 | 0,3 | + | 8 |
| - " | 1992 | 2/371 | 0,5 | + | 8 |
| - " | 1993 | 1/354 | 0,3 | + | 9 |
| - " | 1994 | 0/427 | 0 | + | 10 |
| - " | 1995 | 3/372 | 0,3 | + | 11 |
| - " | 1996 | 0/295 | 0 | + | 11 |
| - " | 1997 | 2/288 | 0,7 | + | 12 |
| - " | 1998 | 4/194 | 2,1 | + | 12 |
| -SOA-polikliniek | 1987 | 1/80 | 1,3 | + | 63 |
| -SOA-polikliniek, mannen | 1988 | 0/189 | 0 | + | 13 |
| - " | 1989 | 0/235 | 0 | + | 13 |
| - " | 1990 | 0/252 | 0 | + | 14 |
| - " | 1991 | 1/217 | 0,5 | + | 14 |
| - " | 1992 | 2/244 | 0,8 | + | 15 |
| - " | 1993 | 1/295 | 0,3 | + | 16 |
| - " | 1994 | 3/309 | 1,0 | + | 17 |
| - " | 1995 | 3/474 | 0,6 | + | 17 |
| - " | 1996 | 4/705 | 0,6 | + | 18 |
| - " | 1997 | 4/851 | 0,5 | + | 19 |
| - " | 1998 | 4/1032 | 0,4 | + | 20 |
| - " | 1999 | 3/1649 | 0,2 | + | 21 |
| -SOA-polikliniek, mannen, anoniem | 1991 | 5/997 | 0,5 | + | 22 |
| - " | 1992 | 7/971 | 0,7 | + | 22 |
| - " | 1994 | 5/981 | 0,5 | + | 22 |
| - " | 1995 | 6/789 | 0,8 | + | 23 |
| - " | 1996 | 5/760 | 0,7 | + | 24 |
| - " | 1997 | 7/755 | 0,9 | + | 24 |
| - " | 1998 | 2/736 | 0,3 | + | 25 |
| -SOA-polikliniek, vrouwen | 1988 | 1/152 | 0,7 | + | 13 |
| - " | 1989 | 2/194 | 1,0 | + | 13 |
| - " | 1990 | 0/265 | 0 | + | 14 |
| - " | 1991 | 0/270 | 0 | + | 14 |
| - " | 1992 | 1/293 | 0,3 | + | 15 |
| - " | 1993 | 3/406 | 0,7 | + | 16 |
| - " | 1994 | 0/415 | 0 | + | 17 |
| - " | 1995 | 6/612 | 1,0 | + | 17 |
| - " | 1996 | 4/891 | 0,4 | + | 18 |
| - " | 1997 | 5/1076 | 0,5 | + | 19 |
| - " | 1998 | 4/1252 | 0,3 | + | 20 |
| - " | 1999 | 10/1883 | 0,5 | + | 21 |
| -SOA-polikliniek, vrouwen, anoniem | 1991 | 1/771 | 0,1 | + | 22 |
| - " | 1992 | 3/700 | 0,4 | + | 22 |
| - " | 1994 | 3/771 | 0,4 | + | 22 |
| - " | 1995 | 6/795 | 0,8 | + | 23 |
| - " | 1996 | 7/868 | 0,8 | + | 24 |
| - " | 1997 | 10/944 | 1,1 | + | 24 |
| - " | 1998 | 10/903 | 1,1 | + | 25 |
| <u>rest Nederland</u> | | | | | |
| -laboratoriumsurveillance regio Arnhem, mannen | 1990 | 2/284 | 0,7 | + | 26 |
| - " | 1991 | 0/313 | 0 | + | 26 |
| - " | 1992 | 0/404 | 0 | + | 26 |
| - " | 1993 | 1/471 | 0,2 | + | 26 |
| - " | 1994 | 1/502 | 0 | + | 26 |
| - " | 1995 | 0/556 | 0 | + | 28 |
| - " | 1996 | 0/524 | 0 | + | 28 |

| populatie | | | | | | |
|---|------------------------|---------|--------|----------------------------|-------|--|
| omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selec- tie ^a | ref | |
| - " | 1997 | 3/555 | 0,5 | + | 28 | |
| - " | 1998 | 2/472 | 0,4 | + | 28 | |
| -laboratoriumsurveillance regio Arnhem, vrouwen | 1990 | 1/321 | 0,3 | + | 26 | |
| - " | 1991 | 2/339 | 0,6 | + | 26 | |
| - " | 1992 | 0/468 | 0 | + | 26 | |
| - " | 1993 | 2/497 | 0,4 | + | 26 | |
| - " | 1994 | 0/666 | 0 | + | 26 | |
| - " | 1995 | 1/689 | 0,1 | + | 28 | |
| - " | 1996 | 2/679 | 0,3 | + | 28 | |
| - " | 1997 | 2/645 | 0,3 | + | 28 | |
| - " | 1998 | 1/604 | 0,2 | + | 28 | |
| -medisch circuit regio Arnhem, mannen en vrouwen | 1995 | 1/1244 | 0,08 | + | 27 | |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, mannen, anoniem | 1993-1994 | 5/1329 | 0,4 | + | 62 | |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, mannen | 1993 | 2/1343 | 0,1 | + | 31 | |
| - " | 1998 | 6/1232 | 0,5 | + | 31 | |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, vrouwen, anoniem | 1993-1994 | 5/415 | 1,2 | + | 30 | |
| -SOA-polikliniek Rotterdam, vrouwen | 1993 | 6/948 | 0,6 | + | 31 | |
| - " | 1998 | 6/1266 | 0,5 | + | 31 | |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk, mannen | 1988-1990 | 10/1419 | 0,7 | ? | 33 | |
| - " | 1991-1993 | 16/3568 | 0,4 | ? | 33 | |
| - " | 1994-1996 | 27/6571 | 0,4 | ? | 33 | |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk, vrouwen | 1988-1990 | 4/1089 | 0,4 | ? | 33 | |
| -non-prostituees | 1991-1993 | 16/3290 | 0,5 | ? | 33 | |
| - " | 1994-1996 | 28/6255 | 0,4 | ? | 33 | |
| Prostituées (niet-druggebruikend) | | | | | | |
| -Amsterdam | 1985 | 0/84 | 0 | = | 42 | |
| - " | 1990-1991 | 3/199 | 1,5 | = | 64 | |
| - " (vrouwelijk) | 1996 | 0/32 | 0 | + | 34 | |
| -non-curatieve SOA-registratie, landelijk | 1988-1990 | 0/69 | 0 | ? | 33 | |
| - " | 1991-1993 | 1/212 | 0,5 | ? | 33 | |
| - " | 1994-1996 ^d | 6/776 | 0,8 | ? | 33 | |
| Na uitzending naar Afrika ten zuiden van de Sahara | | | | | | |
| -Nederland | 1987-1989 | 5/1968 | 0,3 | = | 65 | |
| Zwangeren | | | | | | |
| <u>Amsterdam</u> | | | | | | |
| -3 ziekenhuizen met verondersteld hoge prevalentie | 1988 | 6/2115 | 0,28 | + | 66 | |
| -12/13 ziekenhuizen en 17/21 verloskundige praktijken | 1989 | 5/4812 | 0,10 | = | 67 | |
| -13/13 ziekenhuizen en 18/21 verloskundige praktijken | 1990 | 8/7823 | 0,10 | = | 68 | |
| - " | 1991 | 8/7331 | 0,11 | = | 69 | |
| -3 ziekenhuizen met verondersteld hoge prevalentie | 1992 | 5/1841 | 0,27 | + | 70 | |
| - " | 1993 | 9/1839 | 0,49 | + | 70 | |
| - " | 1994 | 5/1636 | 0,31 | + | 71 | |
| - " | 1995 | 6/1826 | 0,33 | + | 71 | |
| - " | 1996 | 6/1798 | 0,33 | + | 72 | |
| -2 ziekenhuizen en 1 verloskundige praktijk | 1997 | 13/1962 | 0,66 | + | 24/73 | |
| - " | 1998 | 9/1681 | 0,54 | + | 24/73 | |
| <u>rest Nederland</u> | | | | | | |
| -Academisch Ziekenhuis Groningen | 1988 | 0/1500 | 0 | = | 74 | |
| -regio Arnhem | 1991-1992 | 1/3014 | 0,03 | - | 75 | |
| Hemofiliepatiënten | | | | | | |
| -Nederland | 1985 ^f | 1300 | 13,1 | = | 76 | |
| - " | 1989-1990 ^g | 1200 | 14,0 | = | 77 | |
| - " | 1992 ^h | 1200 | 8,8 | = | 78 | |

| populatie omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selectie ^a | ref |
|----------------------------------|-----------------|------------|--------|-----------------------|-----|
| Abortuspolikliniek | | | | | |
| Amsterdam | 1990 | 4/719 | 0,6 | = | 68 |
| - " | 1991 | 6/509 | 1,2 | = | 70 |
| - " | 1992 | 7/563 | 1,2 | = | 70 |
| - " | 1993 | 1/573 | 0,2 | = | 70 |
| - " | 1996 | 3/497 | 0,6 | = | 72 |
| - " | 1997 | 3/594 | 0,5 | = | 73 |
| - " | 1998 | 5/721 | 0,7 | = | 73 |
| Infertiliteitspolikliniek | | | | | |
| Amsterdam | 1990 | 0/476 | 0 | = | 68 |
| Bloeddonoren | | | | | |
| alle donoren, Nederland | 1986 | 15/527.000 | 0,0028 | = | 79 |
| - " | 1987 | 16/560.000 | 0,0029 | = | 79 |
| - " | 1988 | 11/574.300 | 0,0019 | = | 79 |
| - " | 1989 | 9/589.700 | 0,0015 | = | 79 |
| - " | 1990 | 5/595.800 | 0,0008 | = | 79 |
| - " | 1991 | 7/657.000 | 0,0011 | = | 79 |
| - " | 1992 | 14/673.800 | 0,0021 | = | 79 |
| - " | 1993 | 8/655.700 | 0,0012 | = | 79 |
| - " | 1994 | 13/675.849 | 0,0019 | = | 79 |
| - " | 1995 | 0/663.784 | 0 | = | 80 |
| - " | 1996 | 9/658.472 | 0,0014 | = | 80 |
| - " | 1997 | 4/649.461 | 0,0006 | = | 80 |
| - " | 1998 | 2/633.000 | 0,0003 | = | 80 |
| - " | 1999 | 4/631.000 | 0,0006 | = | 81 |
| -bekende donoren Nederland | 1986 | 10/476.900 | 0,0021 | = | 79 |
| - " | 1987 | 9/501.800 | 0,0018 | = | 79 |
| - " | 1988 | 5/524.900 | 0,0010 | = | 79 |
| - " | 1989 | 8/528.400 | 0,0015 | = | 79 |
| - " | 1990 | 2/534.400 | 0,0004 | = | 79 |
| - " | 1991 | 5/569.000 | 0,0009 | = | 79 |
| - " | 1992 | 7/597.700 | 0,0012 | = | 79 |
| - " | 1993 | 4/582.900 | 0,0007 | = | 79 |
| - " | 1994 | 5/610.300 | 0,0008 | = | 79 |
| - " | 1995 | 0/542.626 | 0 | = | 82 |
| - " | 1998 | 2/581.000 | 0,0003 | = | 80 |
| - " | 1999 | 3/588.000 | 0,0005 | = | 81 |
| -nieuwe donoren Nederland | 1986 | 5/50.100 | 0,0100 | = | 79 |
| - " | 1987 | 7/58.200 | 0,0120 | = | 79 |
| - " | 1988 | 6/49.400 | 0,0121 | = | 79 |
| - " | 1989 | 1/61.300 | 0,0016 | = | 79 |
| - " | 1990 | 3/61.400 | 0,0049 | = | 79 |
| - " | 1991 | 2/88.000 | 0,0023 | = | 79 |
| - " | 1992 | 7/76.100 | 0,0092 | = | 79 |
| - " | 1993 | 4/72.800 | 0,0055 | = | 79 |
| - " | 1994 | 8/65.600 | 0,0122 | = | 79 |
| - " | 1995 | 0/50.704 | 0 | = | 82 |
| - " | 1998 | 1/52.000 | 0,0019 | = | 80 |
| - " | 1999 | 1/43.000 | 0,0023 | = | 81 |
| SOA-polikliniek | | | | | |
| Rotterdam | | | | | |
| -anoniem, mannen | 1996 | 2/582 | 0,3 | + | 83 |
| - " | 1997 | 8/511 | 1,6 | + | 83 |
| - " | 1998 | 5/582 | 0,9 | + | 83 |
| -regulier, mannen | 1996 | 5/956 | 0,5 | + | 83 |

| populatie | | | | | | |
|--------------------|-----------------|--------|--------|----------------------------|-----|--|
| omschrijving | jaar van meting | n/N | prev % | selec- tie ^a | ref | |
| - " | 1997 | 13/970 | 1,3 | + | 83 | |
| - " | 1998 | 11/956 | 1,2 | + | 83 | |
| -anoniem, vrouwen | 1996 | 2/426 | 0,5 | + | 83 | |
| - " | 1997 | 2/392 | 0,5 | + | 83 | |
| - " | 1998 | 3/426 | 0,7 | + | 83 | |
| -regulier, vrouwen | 1996 | 2/940 | 0,2 | + | 83 | |
| - " | 1997 | 6/1009 | 0,6 | + | 83 | |
| - " | 1998 | 7/940 | 0,7 | + | 83 | |

Migranten

| | | | | |
|--|---------|-----|---|----|
| - Amsterdam (Surinaams, Antilliaans, Sub-Sahara) 1997-1998 | 18/1660 | 1,1 | = | 84 |
|--|---------|-----|---|----|

Testen vanwege screening (meestal in het kader van een aanvraag voor een (levens)verzekering)

| | | | | | |
|---------------|------|--------|-----|---|----|
| -regio Arnhem | 1990 | 0/1137 | 0 | = | 28 |
| - " | 1991 | 1/981 | 0,1 | = | 28 |
| - " | 1992 | 0/960 | 0 | = | 28 |
| - " | 1993 | 0/937 | 0 | = | 28 |
| - " | 1994 | 0/968 | 0,1 | = | 28 |
| - " | 1995 | 0/522 | 0 | = | 28 |
| - " | 1996 | 1/489 | 0,2 | = | 28 |
| - " | 1997 | 0/644 | 0 | = | 28 |
| - " | 1998 | 0/660 | 0 | = | 28 |

Testen laboratoriumsurveillance

| | | | | | |
|---------------|------|---------|-----|---|----|
| -regio Arnhem | 1990 | 24/2628 | 0,9 | = | 28 |
| - " | 1991 | 27/2494 | 1,1 | = | 28 |
| - " | 1992 | 12/2983 | 0,4 | = | 28 |
| - " | 1993 | 32/3501 | 0,9 | = | 28 |
| - " | 1994 | 35/4119 | 0,8 | = | 28 |
| - " | 1995 | 28/3292 | 0,9 | = | 28 |
| - " | 1996 | 27/3329 | 0,8 | = | 28 |
| - " | 1997 | 20/3683 | 0,5 | = | 28 |
| - " | 1998 | 22/3754 | 0,6 | = | 28 |

Legenda:

- a - negatief geselecteerd ten opzichte van referentiepopulatie (lage schatting),
= niet duidelijk geselecteerd ten opzichte van referentiepopulatie (ongeveer generaliseerbaar),
+ positief geselecteerd ten opzichte van referentiepopulatie (hoge schatting).
- b zelf-gerapporteerde gegevens
- c prevalentie onder 169 druggebruikers die aangaven nooit gespoten te hebben: 5,3%
- d Vanaf 1995 wordt alleen gevraagd naar druggebruik in het afgelopen halfjaar, terwijl in de jaren daarvoor 'intraveneus druggebruiker' betekent: ooit intraveneus drugs gebruikt.
- e heteroseksuele partner seropositief of in risicogroep, of wisselende heteroseksuele partners
- f extrapolatie voor totale groep op basis van medische gegevens voor 935 en serologische gegevens voor 217 patiënten
- g extrapolatie voor totale groep op basis van testgegevens voor 980 patiënten
- h extrapolatie voor totale groep op basis van medische gegevens voor 889 en serologische gegevens voor 518 patiënten

Referenties bijlage 8.1.

- 1 Coutinho RA, Krone WJA, Smit L, et al. Introduction of lymphadenopathy associated virus or human T lymphotropic virus (LAV/HTLV-III) into the male homosexual community in Amsterdam. Genitourin Med 1986;62:38-43.
- 2 Wolf F de, Coutinho RA, Goudsmit J, Krone W, Schellekens P, Danner S. LAV/HTLV-III-infectie onder homoseksuele mannen: prevalentie, incidentie en mogelijke co-factoren. Ned Tijdschr Geneeskd 1986;130:2180-3.

- 3 Keet IPM, Bergh HSP van den, Griensven GJP van, Coutinho RA, Sandfort ThGM, Hoek JAR van den. HIV-infectie en riskant seksueel gedrag onder jonge homoseksuele mannen te Amsterdam, 1992. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:2709-12.
- 4 Griensven GJP van, Bergh HSP van den, Jansen M, Wit JBF de, Keet IPM. HIV-infectie en riskant seksueel gedrag in een nieuwe cohort jonge homoseksuele mannen te Amsterdam, 1995-1996. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:47.
- 5 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1987. Amsterdam: GG&GD, 1988.
- 6 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1988. Amsterdam: GG&GD, 1989.
- 7 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1990. Amsterdam: GG&GD, 1991.
- 8 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1992. Amsterdam: GG&GD, 1993.
- 9 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1993. Amsterdam: GG&GD, 1994.
- 10 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1994. Amsterdam: GG&GD, 1995.
- 11 Afdeling Infectieziekten. Jaarverslag 1995/1996. Amsterdam: GG&GD, 1997.
- 12 Anoniem. HIV-testen alternatieve testplaats Amsterdam. Resultaten van de alternatieve screening in 1998. In: HIV en AIDS in Nederland 1999. Uitgave t.g.v. Wereld Aidsdag. Stichting Aidsfonds, Amsterdam, 1999.
- 13 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1989. Amsterdam: GG&GD, 1990.
- 14 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1991. Amsterdam: GG&GD, 1992.
- 15 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1992. Amsterdam: GG&GD, 1993.
- 16 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1993. Amsterdam: GG&GD, 1994.
- 17 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1995. Amsterdam: GG&GD, 1996.
- 18 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1996. Amsterdam: GG&GD, 1997.
- 19 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1997. Amsterdam: GG&GD, 1998.
- 20 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1998. Amsterdam: GG&GD, 1999.
- 21 Dienst Geslachtsziektenbestrijding. Jaarverslag 1999. Amsterdam: GG&GD, 2000.
- 22 Fennema JSA, Ameijden EJC van, Henquet CJM, Doornum GJJ van, Coutinho RA, Hoek JAR van den. HIV-surveillance op een polikliniek voor seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam, 1991-1994: lage en stabiele prevalentie onder heteroseksuele bezoekers. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1595-8.
- 23 Fennema JSA, Ameijden EJC van, Coutinho RA, Doornum GJJ van, Cairo I, Hoek JAR van den. HIV surveillance among sexually transmitted disease clinic attenders in Amsterdam, 1991-1996. AIDS 1998;12:931-8.
- 24 Hoek JAR van den, Mulder-Folkerts DFK, Dukers NHTM, Fennema JSA, Coutinho RA. Surveillance van AIDS en HIV-infectie in Amsterdam, 1997. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2861-5.
- 25 Anoniem. HIV-surveillance soa-polikliniek Amsterdam. Ontwikkeling van HIV-prevalentie en risicofactoren bij diverse subpopulaties van bezoekers van een geslachtsziekten-polikliniek 1991-1998. In: HIV en AIDS in Nederland 1999. Uitgave t.g.v. Wereld Aidsdag. Stichting Aidsfonds, Amsterdam, 1999.
- 26 Van Duynhoven YTHP, Wiessing LG, Katchaki JN, Nieste HLJ, Esveld MI, Houweling H. Laboratorium surveillance van HIV-infecties, regio Arnhem, 1989-1994. RIVM-Rapport 214670002. Bilthoven/Arnhem: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne/Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, 1995.
- 27 Esveld MI, Pelt W van, Duynhoven YTHP van, Nohlmans MKE, Houweling H. Laboratoriumsurveillance van HIV-infecties, regio Arnhem, 1989-1995. Bilthoven: RIVM Rapport 214670003, 1996.
- 28 Beuker RJ, Snijders BM, Bosboom RW, Houweling H, Laar MJW van de. Laboratoriumsurveillance van HIV-infecties, Regio Arnhem, 1989-1998. RIVM-rapport 441100.010. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1999.
- 29 Hogeweg JA, Hospers HJ. Monitoronderzoek 2000. Universiteit Maastricht, Maastricht, 2001.
- 30 Postema EJ, Willems PWJM, Ridder MAJ de, Meijden WI van der. Comparison of patients refusing with patients accepting anonymous HIV testing in an outpatient STD department in the Netherlands. Int J STD AIDS 1997;8:368-72.
- 31 Snoek EM van der, Chin-a-Lien RAM, Ridder MAJ de, Willems PWJM, Verkooyen RP, Meijden WI van der. Prevalentie van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en HIV-infectie bij bezoekers van de SOA-polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt; een vergelijking van de jaren 1993 en 1998. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(28):1351-5.
- 32 Wiessing LG, Houweling H, Sandfort ThGM, Schop W, Akker R van den, Hoogenveen RT. Reaching homosexual men for HIV surveillance through a gay magazine. Eur J Epidemiol 1999;15:429-37.
- 33 Termorshuizen F. Ongepubliceerde gegevens, 1997.

- 34 Gras MJI, Helm ThCM van der, Schenk R, Doornum GJJ van, Coutinho RA, Hoek JAR van den. HIV-infectie en risicogedrag onder prostitué(e)s in de tippelzone te Amsterdam; aanwijzingen voor een verhoogde HIV-prevalentie onder travestieten/ transseksuelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(25):1238-41.
- 35 Roosmalen MS van, Wiessing LG, Meer J van der, Koedijk P, Houweling H. HIV-infectie en riskant gedrag onder travestieten en transseksuelen in de Rotterdamse straatprostitutie. RIVM-rapport. RIVM-rapport 441100003. Bilthoven, RIVM, 1996.
- 36 Coutinho RA, Bos JM, Ruitenbergh EJ. The epidemiology of LAV/HTLV-III infections in Europe. In: Staquet M, Hemmer R, Baert A, eds. *Clinical aspects of AIDS and AIDS-related complex*. Oxford: Oxford University Press, 1986:10.
- 37 Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Zadelhoff WA van, Goudsmit J, Coutinho RA. HIV-infectie onder druggebruikers in Amsterdam: prevalentie en risicofactoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:723-8.
- 38 Fennema JSA, Ameijden EJC van, Hoek JAR van den, Akker R van den, Coutinho RA. De HIV-prevalentie bij intraveneuze druggebruikers in Amsterdam; een onderzoek op straat. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg* 1993;71:267-72.
- 39 Papaevangelou G, Richardson SC. HIV prevalence and risk factors among injecting drug users in EC and COST countries. In: Baert AE, Koch MA, Montagnier L, Razquin MC, Tyrrell D (eds.). *AIDS research at EC level*. Amsterdam/Oxford/Washington DC: IOS Press, 1995.
- 40 Hartgers C, Santen GW van, Haastrecht HJA van, Hoek JAR van den, Akker R van den, Coutinho RA. De HIV-prevalentie onder druggebruikers die methadon verstrekt krijgen bij de drugsafdeling van de GG&GD te Amsterdam. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1992;70:275-9.
- 41 Fennema JSA, Hoek JAR van den, Huisman JG, Coutinho RA. HIV-prevalentie onder Surinaamse en Antilliaanse druggebruikers in Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2209-13.
- 42 Coutinho RA, Helm Th van der. Geen aanwijzing voor LAV/HTLV-III onder prostituees in Amsterdam die geen drugs gebruiken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:508.
- 43 Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Scheeringa-Troost B, Goudsmit J, Coutinho RA. HIV infection and STD in drug addicted prostitutes in Amsterdam: potential for heterosexual HIV transmission. *Genitourin Med* 1989;65:146-50.
- 44 Limbeek J van, Wouters L, Hekker AC, Cramer A. Een pilot-studie naar het voorkomen van personen met antistoffen tegen HIV in hulpverleningsinstellingen voor drugsverslaafden buiten de Randstad. Bilthoven: Federatie van Instellingen voor Alcohol en Drugs (thans: Utrecht: Nederlands Instituut voor Alcohol en Drugs), 1987.
- 45 Barends W. Routinematig HIV-onderzoek in een Rotterdams methadonprogramma. *Medisch Contact* 1988;43:58-60.
- 46 Haan HA, Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Meer CW van der, Coutinho RA. Relatief lage HIV-prevalentie onder druggebruikers ondanks riskant spuitgedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:218-21.
- 47 Driessen FMHM. Methadoncliënten in Nederland. Den Haag/Utrecht: Ministerie van WVC/Bureau Driessen, 1992.
- 48 Wiessing LG, Houweling H, Akker R van den, Katchaki JN, Servaas JHJ, Rossum JMA van. HIV-infectie en riskant gedrag onder druggebruikers in Arnhem. RIVM-rapport 528910003. Bilthoven/Arnhem: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne/Dienst Welzijn en Volksgezondheid, 1993.
- 49 Wiessing LG, Rozendaal CM van, Scheepens JMFA, Scaht Y, Dorigo-Zetsma JW, Sprenger MJW, Houweling H. Surveillance van HIV-infectie onder intraveneuze druggebruikers in Nederland: meting Arnhem 1995. RIVM-rapport 441100002. Bilthoven, RIVM, 1996.
- 50 Berns MPH, Snijders BM, Rozendaal CM van, Schat Y, Houweling H, Laar MJW van de. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Arnhem 1997. RIVM-rapport 441100008. Bilthoven, RIVM, 1999
- 51 Korf D, Hes J, Aalderen H van. Waar je mee omgaat; AIDS-risico's in Alkmaarse drugsscenes. Alkmaar: Brijder Stichting, 1992.
- 52 Wiessing LG, Vondewinkel B, Houweling H, Spruit IP, Goor LAM van den. Surveillance van HIV-infecties onder druggebruikers; een haalbaarheidsstudie in Deventer. RIVM-rapport 441002001. Bilthoven/ Utrecht, RIVM/ Nederlands instituut voor Alcohol en Drugs, 1992.
- 53 Wiessing LG, Houweling H, Meulders WAJ, Cerdá E, Jansen M, Loon AM van, Sprenger MJW. Prevalentie van HIV-infecties onder druggebruikers in Zuid-Limburg. RIVM-rapport 214230001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.

- 54 Carsauw H, Hoebe C, Jansen M, Meulders WAJ, Scheepens JMFA, Rozendaal CM van, Dorigo-Zetsma JW, Houweling H. Surveillance van HIV-infectie onder intraveneuze druggebruikers in Nederland: meting Maastricht/ Heerlen 1996. RIVM-rapport 441100006. Bilthoven, RIVM, 1997.
- 55 Wiessing LG, Toet J, Houweling H, Koedijk PM, Akker R van den, Sprenger MJW. Prevalentie en risicofactoren van HIV-infectie onder druggebruikers in Rotterdam. RIVM-rapport 213220001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1995.
- 56 Berns M, Rozendaal CM, Toet J, Diepersloot RJA, Houweling H. Surveillance van HIV-infectie onder intraveneuze druggebruikers in Nederland: meting Rotterdam 1997. RIVM-rapport 441100007. Bilthoven, RIVM, 1997.
- 57 Wiessing LG, Scheepens JMFA, Rozendaal CM van, Diepersloot FB, Dorigo-Zetsma JW, Sprenger MJW, Houweling H. Surveillance van HIV-infectie onder intraveneuze druggebruikers in Nederland: meting Utrecht 1996. RIVM-rapport 441100004. Bilthoven, RIVM, 1996.
- 58 Wiessing LG, Rozendaal CM van, Scheepens JMFA, Fennema JSA, Dorigo-Zetsma JW, Houweling H. HIV-Surveillance onder intraveneuze druggebruikers en Surinaamse/Antilliaanse harddruggebruikers in Amsterdam 1996. RIVM-rapport 441100005. Bilthoven, RIVM, 1997.
- 59 Beuker RJ, Berns MPH, Snijders BM, Rozendaal CM van, Ameijden EJC van, Houweling H, Laar MJW van de. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Amsterdam 1998. RIVM-rapport 441100011. Bilthoven, RIVM, 1999.
- 60 Berns MPH, Snijders BM, Rozendaal CM van, Have J van der, Houweling H, Laar MJW van de. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Groningen 1997/1998. RIVM-rapport 441100009. Bilthoven, RIVM, 1999
- 61 Berns MPG, Snijders BM, Rozendaal CM van, Hoek AFM van, Laar MJW van de. Surveillance van HIV-infectie onder injecterende druggebruikers in Nederland: meting Eindhoven/Helmond/'s-Hertogenbosch 1999. RIVM-rapport 441100012. Bilthoven, RIVM, 2000.
- 62 Postema EJ. Ongepubliceerde gegevens, 1997.
- 63 Hooykaas C. AIDS: een bedreigende situatie; risico-perceptie en copinggedrag m.b.t. de HIV-infectie bij heteroseksuele mannen en vrouwen met verschillende partners. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, afd. Sociale Psychologie, 1988.
- 64 Hoek JAR van den, Fennema JSA, Haastrecht HJA van, Doornum GJJ van, Henquet CJM, Coutinho RA. HIV-prevalentie bij bezoekers van een polikliniek voor seksueel overdraagbare aandoeningen en bij een groep prostituees en prostituanten. Ned Tijdschr Geneeskd 1992;136:1813-8.
- 65 Houweling H, Coutinho RA and the Study Group on HIV Infections among Dutch Expatriates in Africa. Risk of HIV infection among Dutch expatriates in sub-Saharan Africa. Int J STD AIDS 1991;2:252-7.
- 66 Coutinho RA, Boer K, Schutte MF, Velde WJ van der, Mulder DKF, Doornum GJJ van. HIV-prevalentie bij zwangeren in drie poliklinieken in Amsterdam. Ned Tijdschr Geneeskd 1989;133:978-80.
- 67 Coutinho RA, Boer K, Schutte MF, Velde WJ van der, Mulder-Folkerts DKF, Doornum GJJ van. HIV-prevalentie bij zwangeren in en rond Amsterdam in 1989. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134:1264-6.
- 68 Bindels PJE, Mulder-Folkerts DKF, Boer K, et al. Resultaten van de screening op HIV-antistoffen bij zwangere vrouwen, bezoeksters van infertiliteitspoliklinieken en abortusklinieken in de regio Amsterdam in 1990. Ned Tijdschr Geneeskd 1991;135:2123-8.
- 69 Bindels PJE, Mulder-Folkerts DK, Boer K, Schutte MF, Velde WJ van der, Wong FJ. The HIV prevalence among pregnant women in the Amsterdam region (1988-1991). Eur J Epidemiol 1994;10:331-8.
- 70 Bindels PJE, Mulder-Folkerts DK, Schutte MF, Wong FJ, Smit I, Boer K. Prevalentie van HIV-antistoffen bij zwangere vrouwen in het Amsterdamse HIV-peilstationonderzoek, 1988-1993. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:994-6.
- 71 Bindels PJE, Mulder-Folkerts DK, Schutte MF, Smit-van Wijk I, Boer K, Coutinho RA. Resultaten van de screening op HIV-antistoffen bij zwangere vrouwen in de Amsterdamse peilstations, 1988-1995. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:2296-98.
- 72 Mulder-Folkerts DK. Ongepubliceerde gegevens, 1997.
- 73 Anoniem. HIV-surveillance zwangeren in Amsterdam. Hiv-surveillance onder zwangere vrouwen in twee ziekenhuizen en een verloskundige praktijk in Amsterdam, 1998. In: HIV en AIDS in Nederland 1999. Uitgave t.g.v. Wereld Aidsdag. Stichting Aidsfonds, Amsterdam, 1999.
- 74 Visser GHA. Ongepubliceerde gegevens, 1988.
- 75 Houweling H. Ongepubliceerde gegevens, 1993.
- 76 Roosendaal FR, Smit C, Varekamp I, Suurmeyer Th, Bröcker-Vriends A, Briët E. Hemofilie en AIDS, resultaten van een landelijk onderzoek onder mensen met hemofilie. Vianen: Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten, 1986.

- 77 Anonymous. HIV en hemofilie in Nederland: gegevens van de Vereniging van Nederlandse Hemofiliebehandelaren. Badhoevedorp: Nederlandse Vereniging van Hemofilie-patiënten, 1994.
- 78 Anonymous. Hemofilie en AIDS. Badhoevedorp: Nederlandse Vereniging van Hemofilie-patiënten, 1994.
- 79 College voor de bloedtransfusie. Overzicht van de bloedtransfusie in Nederland, 1986(-1994). Amsterdam: College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis, 1987(-1995).
- 80 Sanquin. Jaarverslag 1998. Amsterdam, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, 1999.
- 81 Sanquin. Jaarverslag 1999. Amsterdam, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, 2000.
- 82 College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Overzicht van de bloedtransfusie in Nederland 1995. Amsterdam, College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis, 1995.
- 83 Anoniem. HIV-surveillance soa-polikliniek Rotterdam. In: HIV en AIDS in Nederland 1999. Uitgave t.g.v. Wereld Aidsdag. Stichting Aidsfonds, Amsterdam, 1999.
- 84 Gras MJI, Weide JF, Langendam MW, Coutinho RA, Hoek JAR van den. HIV prevalence, sexual risk behaviour and sexual mixing patterns among migrants in Amsterdam, the Netherlands. AIDS 1999;13:1953-62.

9. Preventie en beleid in de Nederlandse SOA-bestrijding

A.J.J. Coenen

De bestrijding van SOA is evenals de verdere infectieziektebestrijding een overheidstaak. Preventie staat hierbij hoog in het vaandel. De manier waarop in Nederland de SOA-bestrijding is georganiseerd is van grote invloed op de kracht ervan. In dit hoofdstuk zal nader in worden gegaan op de organisatie van de Nederlandse SOA-bestrijding, de preventie en curatieve zorg van SOA en het kwaliteitsbeleid.

9.1 De organisatie van de Nederlandse SOA-bestrijding

9.1.1 Decentralisatie

Het Rijk heeft de uitvoering van de infectieziektebestrijding via de Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid (WCPV)¹ in medebewind aan de gemeenten gegeven. Het ministerie van VWS is verantwoordelijk voor de vormgeving en het beleid ten aanzien van de infectieziektebestrijding in Nederland. In een gedecentraliseerde structuur betekent dit vooral het scheppen van randvoorwaarden voor een doelmatige en doeltreffende infectieziektebestrijding.²

Door de WCPV zijn gemeenten verantwoordelijk voor de collectieve preventie van infectieziekten. Specifiek worden in de WCPV SOA en AIDS genoemd als aandachtsgebieden. Voor de uitvoering van de WCPV dienen gemeenten GGD's in te stellen. Momenteel zijn er 50 GGD's in Nederland. Deze zijn veelal georganiseerd op de schaal van de Wet Gemeenschappelijke Regelingen of op basis van samenvoeging van een aantal van deze regio's. Specifieke taken voor de SOA- en AIDS-bestrijding zijn:

- passieve opsporing
- actieve bron- en contactopsporing
- begeleiding van patiënten, specifieke groepen en hulpverleners
- controle van specifieke groepen
- coördinatie van de activiteiten gericht op AIDS-bestrijding

Daarnaast zijn gemeenten en hun GGD's in het algemeen verantwoordelijk voor onder andere het inzicht krijgen in de gezondheidssituatie en voor de opzet en uitvoering van preventieactiviteiten. De gemeenten ontvangen jaarlijks via het gemeentefonds een bijdrage voor de uitvoering van de taken. Deze middelen zijn echter niet specifiek gelabeld voor de SOA- en AIDS-bestrijding.

Aangezien de taken van de gemeenten op het terrein van de infectieziektebestrijding niet allemaal helder zijn, wordt op het ogenblik gewerkt aan een verdere concretisering van de WCPV.³ Voor de SOA-bestrijding is dit echter minder van belang, omdat de taken op dit terrein concreet geëxpliciteerd zijn.

Naast de Wet Collectieve Preventie is de Wet op de infectieziektebestrijding van belang. Hierin is geregeld welke infectieziekten aangifteplichtig zijn en welke maatregelen er genomen kunnen worden indien bepaalde infectieziekten voorkomen. Van alle ziekten die seksueel overdraagbaar zijn vallen hepatitis A en hepatitis B onder de werking van deze wet.

Onlangs heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg een onderzoek gedaan naar de kwaliteit van de infectieziektebestrijding in Nederland.⁴ Daarin wordt geconstateerd dat de terreinen van SOA en AIDS in de lokale praktijk geïntegreerd worden uitgevoerd. Er worden veel activiteiten uitgevoerd. Op meer beleidsmatig vlak ontbreekt het echter aan heldere prioriteitsstelling, epidemiologische data en protocollen. In zijn algemeenheid voldoen de GGD's aan de specifiek voor SOA genoemde uitvoeringseisen in de WCPV. De conclusies sluiten aan bij de conclusies van onderzoek specifiek gericht op de AIDS-bestrijding.⁵ Hieruit is gebleken dat de sociaal verpleegkundige binnen de regionale AIDS-bestrijding een belangrijke spilfunctie vervult. Aangezien de AIDS- en SOA-bestrijding regionaal zijn geïntegreerd, geldt ditzelfde voor de sociaalverpleegkundige binnen de regionale SOA-bestrijding. Dit wordt bevestigd in het handboek SOA-bestrijding.⁶

Het gebrek aan lokaal beleid op dit terrein is directe aanleiding voor de ontwikkeling van de 'Wegwijzer regionale SOA-bestrijding', een instrument dat ontwikkeld is in samenwerking tussen deskundigen van GGD's, op initiatief van de Stichting soa-bestrijding.⁷ Dit instrument zal in 2000 worden geïmplementeerd in de regio's.

9.1.2 Afstemming curatie en preventie

Binnen de infectieziektebestrijding in het algemeen, maar zeker ook binnen de SOA-bestrijding zijn curatie en preventie sterk met elkaar verbonden. Wanneer iemand een SOA heeft, kan hij of zij deze ook weer overdragen. Het voorkomen van deze overdracht is dus van belang en standaard onderdeel van gesprekken met hulpverleners. Een goede bestrijding houdt ook niet op bij de behandeling van een patiënt, juist het opsporen van de bron van de infectie maakt het mogelijk om de SOA bij de wortel aan te pakken.

Voor de curatie van soa zijn de huisartsen, dermatovenereologen, gynaecologen, soa-poliklinieken en GGD-en van groot belang. In het algemeen gelden huisartsen als eerste lijnsfunctie. Zij diagnosticeren en behandelen in eerste instantie soa. Zij kunnen doorverwijzen naar dermatovenereologen en gynaecologen. De kosten hiervan vallen binnen de reguliere vergoedingen voor de gezondheidszorg (AWBZ en ziektekostenverzekeringen).

In de vier grote steden bestaat een alternatief systeem: daar zijn zes zogenoemde drempelvrije soa-poliklinieken waar mensen zich anoniem en kosteloos kunnen laten behandelen. In veel andere steden hebben GGD-en een laagdrempelige voorziening, vaak in samenwerking met een dermatoloog, waar mensen met (vermoeden van) soa-klachten terecht kunnen. Er zijn verschillende regelingen van toepassing die bepalen welk onderzoek en behandeling betaald wordt.

9.1.3 Actoren in de Nederlandse SOA-bestrijding

Binnen de Nederlandse SOA-bestrijding zijn vele actoren werkzaam, zowel op landelijk als regionaal niveau. Uit onderzoek naar het functioneren van het landelijke netwerk⁸ blijkt dat het onderscheid van taken (zie tabel 9.1) en de verantwoordelijkheid voor de invulling van taken nauwelijks discussie oplevert.

Tabel 9.1 Taken en actorenschema op het terrein van de soa-bestrijding

| Taken | Landelijk | Regionaal |
|--|---|---|
| Monitoring – surveillance – epidemiologische data | RIVM GG&GD Amsterdam Stichting soabestrijding | GGD-en Soa-poli's Huisartsenpeilstations Laboratoria |
| Primaire preventie – voorlichting – preventieprojecten – informatievoorziening | Stichting Soabestrijding NIGZ Rutgersstichting | GGD-en Scholen Asielzoekercentra Huisartsen Poliklinieken Rutgersstichtingen |
| Secundaire preventie – vroegtijdige signalering – screenings-programma's – bron- & contactopsporing | LCI Stichting soabestrijding NVDV LVSVGGD NHG | GGD-en Huisartsen (Poli)klinieken Dermatologen Gynaecologen |
| Behandeling – diagnostiek – behandeling – (psycho)sociale zorg | NVDV LHV / NHG CBO Stichting soabestrijding CBO LCI | Huisartsen Dermatologen Poliklinieken GGD-en Bordealartsen |
| Belangenbehartiging | Stichting soa-bestrijding NVSSOA Rode draad | COC's |
| Financiering / fondsenwerving | VWS VNG Ziekenfondsraad/CVZ Ziektekostenverzekeraars ZON | Gemeenten Ziektekostenverzekeraar VWS |
| Regulering / beleid | VWS VNG GGD Nederland Stichting soabestrijding LHV NVDV Ziekenfondsraad/CVZ IGZ Beroepsverenigingen | Gemeenten GGD-en |
| Toezicht | IGZ | Regionale Inspectie |
| Innovatie & ontwikkeling & onderzoek | Stichting soabestrijding NIGZ Onderzoeksinstituten NVSSOA Academische centra RIVM GG&GD Amsterdam | GGD-en |

NB: (zonder de instellingen die alleen op het terrein van aids actief zijn)

Er is op landelijk niveau een netwerk van organisaties actief waarin de kernpartners zijn: het RIVM, de Stichting soa-bestrijding en de Inspectie Gezondheidszorg. In het landelijke netwerk spelen ook VWS en de Stichting AIDS Fonds een belangrijke rol en in mindere mate de Schorerstichting, GGD Nederland, de Nederlandse Vereniging voor Dermatologen en Venereologen en de Landelijke

vereniging voor sociaal verpleegkundigen bij GGD's. Op landelijk niveau is een netwerk te identificeren dat een bijdrage levert aan een effectieve bestrijding van SOA in Nederland. De samenhang binnen dit netwerk is echter niet groot. Het functioneren van het landelijke netwerk kan nog worden verbeterd door de positie van regionale praktijkuitvoerders (GGD's, sociaal verpleegkundigen, dermatologen) te versterken.

9.2 Gedragsgerichte preventie van SOA: het stimuleren van veilig vrijen

Het Nederlandse preventiebeleid is in eerste instantie gericht op het stimuleren van gezond gedrag. Voor de preventie van SOA betekent dit het stimuleren van veilig vrijen. Dit gebeurt op verschillende manieren: door middel van massamediale campagnes gericht op het algemene publiek en door preventie-activiteiten gericht op specifieke risicogroepen.

9.2.1 Massamediale campagnes

In 1987 is de eerste 'Vrij veilig campagne' uitgevoerd.⁹ Deze is gestart om het publiek voor te lichten over de dreiging van AIDS. Sindsdien zijn er, met een onderbreking van twee jaar, jaarlijks campagnes uitgevoerd. De uitgangspunten voor de campagne gelden nog steeds. Voorop staat dat de boodschap helder en niet-moralistisch moet zijn. Gebruik van angst in de voorlichtingsboodschap is uitgesloten. Sinds 1993 wordt binnen de campagne AIDS- en SOA-voorlichting geïntegreerd. Naast het integreren van AIDS- en SOA-voorlichting wordt in 1993 nog een aantal andere uitgangspunten toegevoegd^{10 11}:

- de campagnes dienen zowel homo- als heteroseksuelen aan te spreken;
- campagnes dienen condoomgebruik expliciet te promoten;
- de campagnes moeten fungeren als een paraplu boven doelgroepgerichte voorlichting en lokale en regionale interventies.

De campagne krijgt in de loop der jaren steeds meer een paraplu-functie: de campagne creëert en onderhoudt het draagvlak voor doelgroep-specifieke activiteiten. Bovendien zorgt de campagne ervoor dat veilig vrijen op de agenda van pers, intermediairs en publiek blijft staan. Deze functie van de campagne is voor het veranderen en behouden van (in dit geval) vrij veilig attitudes van groot belang. Bij de keuze van de thema's die in de campagne aan de orde komen, vormt het "model van gepland gedrag" van Ajzen een belangrijke leidraad.¹²

Stapsgewijs komen de verschillende determinanten aan de orde in de campagnes: de campagne in 1993 en 1994 beoogt de sociale norm te ondersteunen. De vraag hoe en wanneer je over veilig vrijen begint, staat centraal in de campagnes van 1995, 1996 en 1997. Daarmee tracht de campagne het publiek bewust te maken van communicatieve vaardigheden.

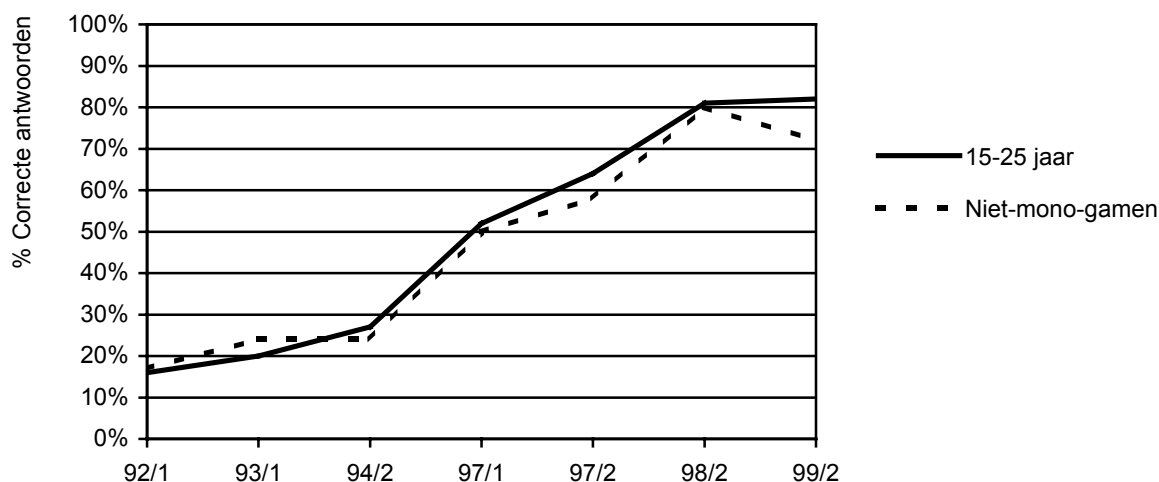
Er wordt gebruik gemaakt van strategieën die voor veel mensen effectief blijken: het aanreiken of simpelweg omdoen van een condoom en het communiceren over condoomgebruik. In 1998 en 1999 worden praktische vaardigheden onder de aandacht gebracht. De laatste campagne stimuleert vooral het bij je hebben van condooms. In de komende jaren (2001 – 2003) zal de nadruk liggen op de aandacht voor de eigen effectiviteit van mensen en op de context waarin veilig vrijen plaats vindt.

Allochtone groepen krijgen explicieter aandacht. Naast de gebruikelijke media zal het internet een belangrijkere plaats innemen (Stichting soa-bestrijding, 2000).¹³

De effecten van de campagne

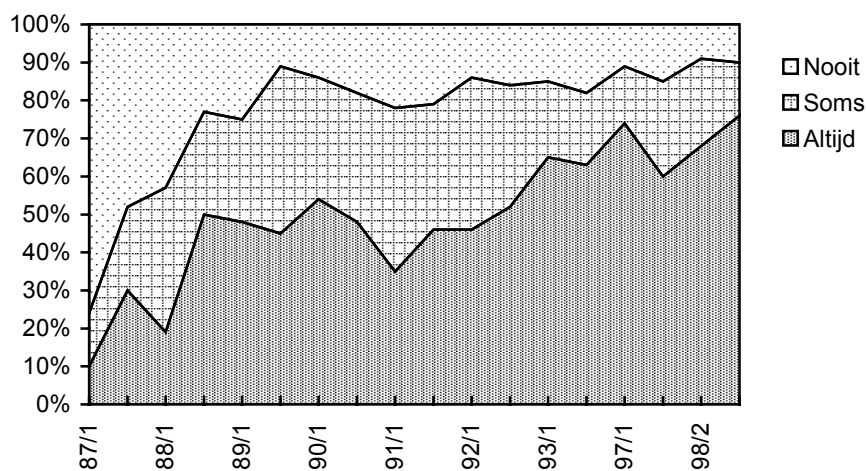
Het effect van een campagne is lastig vast te stellen. Een directe relatie tussen de publiekscampagne en de SOA-incidentie is moeilijk te leggen. Het ontbreken van een goede SOA-registratie betekent dat er al nauwelijks gegevens zijn. Ook al zouden deze bestaan, dan nog kunnen trends niet direct in relatie worden gebracht met de campagne. Op basis van de begeleidende onderzoeken bij de campagne is echter wel het een en ander bekend van de effecten.

Sinds de start van de eerste Nederlandse Vrij veilig campagne in 1987, is bij de algemene Nederlandse bevolking psychosociaal onderzoek verricht naar kennis, houding en gedrag op het gebied van veilig vrijen.^{14 15} Met name de laatste jaren wordt in Vrij veilig campagnes de term 'SOA' gebruikt (bijvoorbeeld in de 1998-campagne 'Soa zijn overal verkrijgbaar...'). In overeenstemming hiermee blijkt uit de onderzoeksgegevens dat de bekendheid van het begrip 'SOA' in zeer sterke mate is toegenomen (zie figuur 9.1).^{14 15} De belangrijkste redenen waarom men condooms gebruikt verschuiven. Het blijkt dat in de loop der tijd steeds minder vaak HIV of AIDS als belangrijkste reden voor condoomgebruik wordt opgegeven, en steeds vaker SOA (of 'geslachtsziekten'). Door de aandacht die in campagnes aan andere SOA dan HIV-infectie is besteed, lijkt de rol van infectie met HIV te zijn verminderd en vaker te worden gezien als één van de mogelijke SOA.

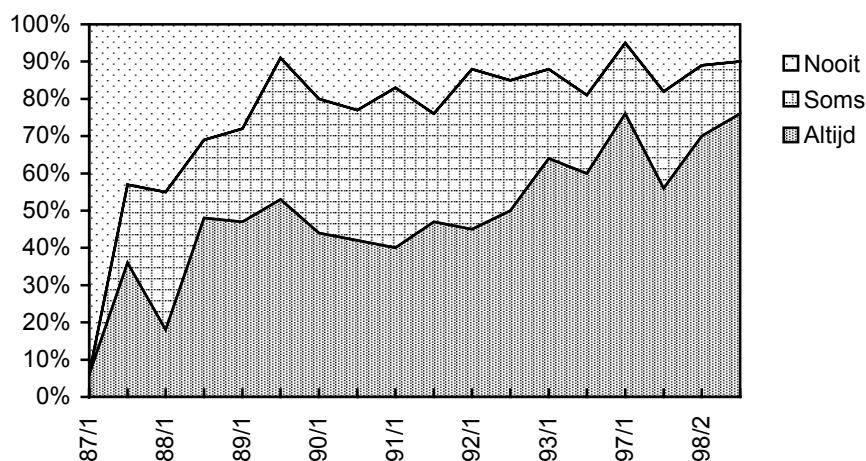


Figuur 9.1 Weet u wat de afkorting of term soa betekent?^{14 15}

De mate waarin 'anticonceptie' als reden wordt genoemd, verandert niet. Eén van de belangrijkste bevindingen is dat het daadwerkelijk condoomgebruik met losse partners in de loop der jaren is toegenomen. Dit geldt zowel voor de subgroep 'jongeren' als de subgroep 'niet-monogamen' (figuur 9.2 en 9.3).



Figuur 9.2 Condoomgebruik laatste half jaar met losse partners. Subgroep niet-monogamen



Figuur 9.3 Condoomgebruik laatste half jaar met losse partners. Subgroep jongeren (15-25 jaar)

In 1999 is het proefschrift verschenen van Marco IJzer: Mass media campaigns to promote safe sex: an evaluation of public campaigns in the Netherlands.¹⁶ Hierin wordt een evaluatie beschreven van de in 1994, 1995 en 1996 door de stichting SOA-bestrijding uitgevoerde Nederlandse publiekscampagnes over veilig vrijen. Op grond van het onderzoek wordt geconcludeerd dat de Nederlandse publiekscampagnes over veilig vrijen positieve effecten hebben. In het algemeen zijn positieve effecten van publiekscampagnes vooral te verwachten op antecedenten van veilig vrijgedrag, en niet direct op gedrag zelf. Vanuit deze gedachte wordt het proefschrift afgesloten met het voorstel dat publiekscampagnes geïntegreerd moeten zijn in een serie van preventie-activiteiten, waarbij publiekscampagnes vooral een sterke rol kunnen spelen in het ondersteunen van kleinschalige, populatie-specifieke interventies. Dit sluit aan bij de huidige positie van de publiekscampagne.

9.2.2 Preventie-activiteiten gericht op jongeren

Jongeren hebben steeds vroeger seksuele ervaringen. De helft van hen heeft op 17-jarige leeftijd al ervaring met geslachtsgemeenschap. Jongeren gaan gemakkelijker seksueel contact aan en uit onderzoek begin jaren 90 blijkt dat ze meer seksuele partners hebben dan vijf jaar voordien.¹⁷ Het is dus belangrijk al op jonge leeftijd met voorlichting te starten. Hierdoor beginnen jongeren volgens een wereldwijd onderzoek van de WHO overigens noch eerder met seksuele relaties, noch worden zij seksueel actiever. Het blijkt dat zij met hun start juist later zijn, terwijl seksueel al actieve jongeren veiliger gaan vrijen.^{18 19}

De strategie is in de afgelopen tien jaar sterk gericht geweest op verankering van SOA-preventie in het onderwijs. Dit is succesvol geweest.²⁰ Veel docenten gebruiken de lespakketten voor het geven van AIDS-voorlichting, geïntegreerd in SOA-voorlichting en seksuele vorming. Vaak is niet duidelijk wat de effecten van de lespakketten zijn. Een uitzondering hierop vormt het pakket “Lang leve de liefde” van de Stichting soa-bestrijding²¹, een programma voor de onderbouw VBO/MAVO over AIDS en andere SOA. Door de planmatige aanpak blijkt dat “Lang leve de liefde” op vele punten daadwerkelijk effectief is.²² Leerlingen die voorlichting aan de hand van “Lang leve de liefde” krijgen, weten na afloop meer over AIDS en SOA, zijn er meer van doordrongen dat AIDS ook henzelf aangaat, staan positiever tegenover condoomgebruik, hebben meer vertrouwen dat het hen zou lukken om een condoom te gebruiken, en zijn vaker van plan dit ook in de toekomst te doen. Verder vrijen de scholieren na de voorlichting op basis van “Lang leve de liefde” vaker veilig dan leerlingen die met andere pakketten worden voorgelicht. Momenteel wordt het lespakket geactualiseerd en door middel van een meerjarig samenwerkingsproject systematisch in de regionale schoolpraktijk geïmplementeerd. Het is het eerste lespakket over een gezondheidsthema dat zo systematisch wordt geïmplementeerd.

De aandacht in de preventie voor de doelgroep jongeren richt zich de laatste jaren niet meer alleen op het onderwijs, maar ook daarbuiten.²⁰ Activiteiten zijn ook gericht op het uitgaanscircuit, jongeren die op vakantie gaan, niet-schoolgaande jongeren. Door middel van onder andere jongerenparticipatie wordt getracht het bereik van de projecten zo groot mogelijk te maken. Omdat de grootste risico's veelal worden gelopen door jongeren die het moeilijkst bereikbaar zijn, wordt er op vele creatieve manieren gezocht naar geschikte benaderingswegen. Een probleem hierbij is echter dat het effect hiervan vaak moeilijk te onderzoeken is.

Nederland wordt steeds meer een multiculturele samenleving. In de afgelopen jaren is binnen de voorlichting reeds gezocht naar multiculturele uitingen. De komende jaren zal daar de uitdaging liggen: preventieactiviteiten ontwikkelen die effectief zijn voor jongeren met verschillende culturele achtergronden.

9.2.3 Preventie gericht op mannen die seks hebben met mannen

De preventie van SOA gericht op mannen die seks hebben met mannen is sinds de jaren 80 vrijwel volledig gericht op bestrijding van de HIV-epidemie. Dit is met succes gedaan: in de eerste jaren van de HIV-epidemie is een duidelijke gedragsverandering aantoonbaar.²³ Al langer is duidelijk dat het moeilijk is om de gedragsverandering vol te houden. Bovendien lijkt de mogelijkheid van

behandeling bij een HIV-infectie de noodzaak van veilig gedrag te verkleinen. Zowel in Amsterdam als ook in andere landen wordt momenteel een stijging van de SOA-cijfers gezien bij homoseksuele mannen.^{24 25} Dit wordt veelal ook als een indicator gezien voor een toename van risicogedrag voor HIV.

Twee op de drie mannen die seks hebben met mannen loopt ooit een SOA op.²⁶ En ondanks de constatering dat homoseksuele mannen redelijk geïnformeerd lijken te zijn over SOA, blijken ook bij hen nogal wat misverstanden te bestaan over risico's en de bescherming tegen SOA. Bekend is dat homoseksuele mannen een onevenredig groot deel uitmaken van de groepen bij wie SOA worden geconstateerd. Dit in combinatie met de mogelijke toename van risicogedrag vraagt om een hernieuwde impuls voor de manier waarop de preventie gericht op mannen die seks hebben met mannen eruit moet zien.

Specifiek voor hepatitis B geldt dat er een pilotproject wordt uitgevoerd om homoseksuele mannen te vaccineren. Uit de voorlopige cijfers blijken de resultaten hiervan matig zijn.²⁷

In de zoektocht naar nieuwe effectieve preventiestrategieën moeten de krachten van landelijke en regionale organisaties duidelijk gebundeld worden. De differentiatie in de groep mannen met homoseksuele contacten zal een aanpak op maat nodig maken.

9.2.4 Preventie gericht op prostitue(e)s

Binnen de SOA-preventie vormen prostituees al jaren een specifieke aandachtsgroep. Recente cijfers over de mate waarin SOA bij prostituees voorkomen zijn van slechte kwaliteit.

Uit een inventarisatie van het prostitutieveld begin 1999 blijkt dat bijna tweederde van de naar schatting 25.000 prostituees die op jaarbasis in de Nederlandse prostitutie werken, migrant is.²⁸ De grootste 'groepen' migrantenprostituees komen uit landen in Latijns Amerika en het Caribische gebied en uit Midden- en Oost-Europa. Landen in Afrika staan op de derde plaats. In het totaal werden 46 nationaliteiten geteld.

Het gaat bij de migranten niet alleen om vrouwen, maar ook om mannen en een toenemend aantal travestie- en transseksuele prostitué(e)s. Onder de migranten zijn er zeker die illegaal in Nederland verblijven en/of geen werkvergunning hebben, maar hoeveel dat er precies zijn is niet duidelijk.

Preventie-activiteiten

De steeds weer veranderende groep prostituees vraagt om continue aandacht om maatwerk te kunnen leveren voor de doelgroep.²⁸ Het multiculturele karakter van de prostitutiesector vraagt om een hele specifieke aanpak. De aanpak van de preventie in de prostitutiesector is veelzijdig naast de ontwikkeling van multiculturele voorlichtingsmaterialen. Veel aandacht gaat uit naar de directe mondelinge voorlichting die veelal wordt gegeven door sociaalverpleegkundigen van GGD's. Zij geven veel voorlichting op locatie: seksclubs, privé-huizen of achter het raam. Om migrantenprostituees goed te kunnen bereiken is een netwerk opgezet van Voorlichters In de prostitutie (VIPS). Dit is een netwerk van voorlichters die de taal van de verschillende prostituees spreken en vaak ook hun cultuur delen. Onder de VIPS zijn ook transseksuele en ex-prostituees.

Daarnaast zijn er ook voorlichtingsactiviteiten die zich richten op de klanten van prostituees (o.a. via folders en een specifieke internetsite) en op bordeelhouders.

Opheffing bordeelverbod

Een belangrijk aangrijpingspunt voor de preventie van SOA is de opheffing van het bordeelverbod in oktober 2000. Hierdoor zal het exploiteren van een bordeel niet meer verboden zijn, maar kunnen gemeenten er wel voorwaarden aan stellen. De combinatie van de WCPV en de opheffing van het bordeelverbod maakt het logisch dat gemeenten in de voorwaarden die gesteld worden aan een bordeel een veilig-seksbeleid opnemen. Deze mogelijkheid is genoemd in de concept-verordening die de Vereniging van Nederlandse Gemeenten heeft ontwikkeld, evenals in het 'Handboek lokaal prostitutiebeleid', dat de ministeries van Justitie en Binnenlandse Zaken met het oog op de invoering van de nieuwe wet hebben ontwikkeld.²⁹

Zo kunnen gemeenten als voorwaarde voor exploitatie van een prostitutiebedrijf stellen, dat daar een veilig-seksbeleid wordt gevoerd. Dit houdt in dat er alleen veilige seks mag worden aangeboden en dat er niet meer mag worden geadverteerd voor bijvoorbeeld de mogelijkheid van orale seks zonder condoom. Een tweede voorwaarde die gemeenten kunnen stellen, is dat de bedrijven open moeten staan voor de gezondheidsvoorlichting. Een derde voorwaarde die aan exploitatie kan worden gesteld, is dat bedrijven prostituees de mogelijkheid dienen te bieden zich regelmatig op SOA te laten onderzoeken. Op regionaal niveau zou dat onderzoek gefaciliteerd kunnen worden. Ter bevordering van de kwaliteit en standaardisering van de kwaliteit van het SOA-onderzoek bij prostituees ontwikkelde de Stichting soa-bestrijding 'richtlijnen voor SOA-onderzoek bij prostituees'.³⁰

9.3 Preventie door vaccinatie, screening en bron- en contactopsporing

Gedraggerichte preventie is weliswaar de kern van het Nederlandse preventiebeleid op het terrein van SOA, maar is zeker niet het enige middel. Andere belangrijke preventiemiddelen zijn vaccinatie, screening en bron- en contactopsporing. Wat vaccinatie betreft is er op dit moment alleen een effectief vaccin voor hepatitis B.

9.3.1 Vaccinatie tegen Hepatitis B

Hepatitis B wordt in ongeveer de helft van de gevallen overgedragen via seksueel contact, in één kwart van de gevallen via andere wegen en in een kwart van de gevallen is de transmissiewijze onbekend.²⁷ Ongeveer 60 % van de infecties in Nederland vindt plaats in de door de Gezondheidsraad gedefinieerde risicogroepen. In Nederland circuleert het HBV alleen binnen risicogroepen zoals homoseksuele mannen en in kleine groepen van seksueel zeer actieve heteroseksuelen. In de heteroseksuele populatie wordt de prevalentie van HBV-dragerschap vooral bepaald door immigratie van dragers uit hoog-endemische landen of transmissie in deze landen.

Naast de gedraggerichte preventie om het veilig vrijen te bevorderen voert de Nederlandse overheid een preventiebeleid gericht op een aantal risicogroepen. Voor hen wordt actieve immunisatie geadviseerd.³¹ De belangrijkste risicogroepen zijn:

- pasgeborenen van HBsAg-positieve zwangeren
- personen die in het werk handelingen verrichten waarbij blootstelling aan bloed of bloedproducten niet of niet volledig te voorkomen is
- seronegatieve seksuele partners en gezinsleden van HBsAg-positieve personen
- personen met het Syndroom van Down
- druggebruikers
- homoseksuele mannen
- bezoekers SOA-poliklinieken

Omdat met name de vaccinatie bij de laatste drie groepen te wensen achterliet, is in 1998 een proefproject gestart om vaccinatie onder deze groepen te stimuleren. In het project wordt in vier GGD-regio's actief gewerkt om drie groepen te vaccineren: mannen die seks hebben met mannen, heteroseksuelen met veel onveilige sekscontacten (bezoekers SOA-poli, prostituees/prostituanten) en druggebruikers. Er worden verschillende strategieën geprobeerd om de groepen zo goed mogelijk te bereiken. In drie controleregio's wordt vaccinatie gratis aangeboden, maar worden geen specifieke activiteiten uitgevoerd. Eind 2000 wordt de rapportage van dit project verwacht. Voorlopige resultaten naar aanleiding van de start van het project duiden erop dat het in de praktijk bijzonder moeilijk is om de mensen te bereiken die de grootste risico's lopen.³² Bepaalde strategieën kunnen in een regio succesvol zijn, zonder dat ze overdraagbaar zijn naar elders. Het blijkt niet eenvoudig om op alle gewenste plaatsen en tijden de bloedafname en het toedienen van vaccin te organiseren.³³

Zeer recent is een onderzoek verschenen van het RIVM waarin de kosten-effectiviteit van verschillende vaccinatiestrategieën tegen hepatitis B is onderzocht.²⁷ Geconcludeerd wordt dat het effect van universele vaccinatie op de prevalentie van HBV dragerschap klein is. Dit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door het grote aandeel in de prevalentiecijfers van immigratie van dragers van het hepatitis B virus. De kosten per gewonnen levensjaar zijn relatief hoog. Vooral nog lijkt continuering van de risicogroepenbenadering het meest voor de hand liggend. De Gezondheidsraad zal in de eerste maanden van 2001 een hernieuwd advies geven ten aanzien van het Nederlandse vaccinatiebeleid.

9.3.2 Screening

Actieve screening van SOA vindt momenteel alleen plaats tijdens de zwangerschap. Er is een discussie gaande of actieve screening op chlamydia moet worden gestart. Naar verwachting zal in 2001 een commissie van de Gezondheidsraad zich over dit vraagstuk buigen.

Screening bij zwangerschap

In het begin bij elke zwangerschap wordt routinematig gescreend op syfilis om congenitale syfilis te voorkomen.

Daarnaast worden alle zwangeren in het eerste trimester van de zwangerschap, na toestemming, gescreend op HBsAg. Is de uitslag hiervan positief, dan krijgt de pasgeborene binnen twee uur na de geboorte specifiek immuunglobuline toegediend. Later volgt actieve HBV-vaccinatie.

Screening op Chlamydia

Chlamydia is de meest voorkomende bacteriële SOA in Nederland, zeer ruwe schattingen ramen jaarlijks 60.000 nieuwe infecties.³⁴ Deze leiden bij zo'n 3500 tot 7000 vrouwen tot eileiderontstekingen. Jaarlijks worden naar schatting 1000 vrouwen onvruchtbaar na een chlamydia-infectie. Betrouwbare cijfers zijn echter niet voorhanden. Het Nederlandse beleid is sterk gericht geweest op de primaire preventie door voorlichting over veilig vrijen. In 1996 is een grote voorlichtingscampagne georganiseerd over Chlamydia. In verschillende landen is gestart met programmatische screening op Chlamydia. In Nederland is dit besluit nog niet genomen.

In Amsterdam zijn twee prevalentie-onderzoeken gedaan: een onder huisartsenbezoekers en een door een aselechte steekproef van huisartsenpatiënten, waaruit bleek dat onder seksueel actieve 15 tot 40 jarigen de prevalentie respectievelijk 4,8 % en 2,6 % is.^{35 36} De prevalentie is hoger onder jonge vrouwen en onder vrouwen uit Suriname.³⁵ Uit een onderzoek van Postma e.a.³⁷ blijkt dat invoering van screening voor vrouwen in de leeftijd 15 tot 24 jaar in Amsterdam zou resulteren in circa evenveel baten als kosten. Voor screening van alle 15 tot 29 jarige vrouwen zou in Amsterdam netto f 350.000,- geïnvesteerd moeten worden.

Inmiddels heeft de minister de Gezondheidsraad om advies gevraagd over een screening op Chlamydia.³⁸ Op voorhand is duidelijk dat een van de belangrijke problemen blijft dat er geen betrouwbare gegevens beschikbaar zijn over de prevalentie van Chlamydia buiten Amsterdam. Afgemeten aan de internationale criteria van Wilson en Jungner die veelal gehanteerd worden bij screeningsvraagstukken zijn er verschillende actuele ontwikkelingen, bijvoorbeeld met betrekking tot de kwaliteit en het gebruikersgemak van testen, die systematische chlamydia-screening tot een reële optie maken. Het ontbreken van goede prevalentiecijfers bemoeilijkt dit echter aanzienlijk. Daarnaast

bestaan er ook nog de nodige uitvoeringsvragen die een antwoord behoeven. Duidelijk is wel dat screening alleen aanvullend kan zijn op de primaire preventie gericht op gedragsverandering en deze in ieder geval niet kan vervangen.

9.3.3 Bron- en contactopsporing

In Nederland wordt al jaren bron- en contactopsporing verricht: op zoek naar de bron van de infectie door middel van contactonderzoek. Omdat vaak niet is vast te stellen wie de uiteindelijke infectiebron is geweest, wordt gesproken van contactonderzoek en partnerwaarschuwing.³⁹ Onder partnerwaarschuwing wordt verstaan het inlichten van seksuele partners van iemand bij wie een SOA is vastgesteld. Het doel van partnerwaarschuwing is verdere verspreiding door tijdige behandeling tegen te gaan, complicaties bij een reeds geïnfecteerde persoon te voorkomen en veilig vrijen te bevorderen.

In tegenstelling tot sommige andere landen is partnerwaarschuwing in Nederland een vrijwillige actie, uitgevoerd door de cliënt zelf of door de hulpverlener en dan altijd met toestemming en medewerking van de cliënt. In principe is het uitgangspunt dat partnerwaarschuwing bij SOA wordt uitgevoerd als aan de volgende voorwaarden is voldaan.

1. De diagnose is met zekerheid gesteld.
2. De SOA kan ernstige gevolgen hebben wanneer geen behandeling plaatsvindt.
3. De SOA kan goed worden behandeld of genezen.

Op basis van deze criteria is partnerwaarschuwing met name relevant bij bacteriële SOA

Zoals Chlamydia, gonorrhoe en syfilis. In hoeverre partnerwaarschuwing relevant is bij virale SOA is nog steeds onderwerp van discussie.⁴⁰ Bij HIV en hepatitis wordt een meerwaarde erkend, bij herpes genitalis en genitale wratten is dit minder duidelijk.⁴¹

In principe verdient het de voorkeur om contactonderzoek en partnerwaarschuwing zo veel mogelijk te integreren in het spreekuurcontact van de behandelaar. Daar dit voor behandelaars zoals de huisarts, de dermatoloog en de gynaecoloog soms niet mogelijk is, wordt veelal de GGD ingeschakeld. De sociaal-verpleegkundige SOA/AIDS van de GGD is hierin gespecialiseerd. De sociaal verpleegkundige gaat met name in op de vrij-veilig-boodschap en de problemen om veilig vrijen in de praktijk te brengen en vol te houden. Is er een SOA geconstateerd dan wordt er ingegaan op de desbetreffende SOA. Samen met de cliënt wordt nagegaan welke partner(s) gewaarschuwd moet(en) worden en hoe.

De effectiviteit van partnerwaarschuwing is niet eenduidig.³⁹ Uit een kwantitatieve studie van de verspreiding van gonorrhoe en Chlamydia, gemaakt aan de hand van een simulatiemodel, blijkt de combinatie van behandeling van alle symptomatisch geïnfecteerden en opsporing en behandeling van de partners zeer effectief. Er was sprake van een prevalentiedaling tot bijna nul-niveau bij gonorrhoe als 25% van de partners behandeld werd; bij Chlamydia lag dit percentage op 50%.

Uit een onderzoek bij cliënten met gonorrhoe en/of Chlamydia bij de SOA-polikliniek in Amsterdam bleek partnerwaarschuwing effectief voor een bepaalde groep van cliënten en minder effectief voor andere groepen.⁴² Uit het onderzoek kwam naar voren dat de effectiviteit werd verhoogd naarmate de cliënten vaker de sociaal-verpleegkundige consulteerden om het verloop van de partnerwaarschuwing te bespreken. Onderzoek naar het effect van partnerwaarschuwing bij virale SOA is nauwelijks voorhanden.

9.4 Kwaliteitsbeleid

Voor een goed functionerende SOA-bestrijding is een actief kwaliteitsbeleid een kernactiviteit. In Nederland geldt de Kwaliteitswet Zorginstellingen en deze is ook van toepassing binnen de SOA-bestrijding. Hierdoor zijn zowel de organisaties als de daarbinnen functionerende professionals gezamenlijk verantwoordelijk voor de geleverde kwaliteit. Hiertoe dient men kwaliteitssystemen te ontwikkelen binnen de organisatie.

Om de kwaliteit van het handelen te bevorderen is de ontwikkeling van protocollen en standaarden een kernactiviteit binnen het kwaliteitsbeleid. Verschillende beroepsgroepen hebben hun protocollen gedefinieerd. Er bestaan protocollen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de Landelijke coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en consensusteksten van het CBO (Centraal beleidsorgaan voor de intercollegiale toetsing). Deze zijn richtinggevend bij het handelen.

Om de kwaliteitssystemen die verplicht zijn volgens de kwaliteitswet enigszins te kunnen harmoniseren heeft GGD Nederland de ontwikkeling gestimuleerd van een certificatieschema. Aan de hand van een dergelijk schema kunnen kwaliteitssystemen binnen de infectieziektebestrijding worden getoetst. Dit schema is inmiddels ontwikkeld op initiatief van de Stichting Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector.⁴³ Het certificatieschema omvat ook de SOA-bestrijding.

9.5 Tot Slot

Soa zullen er altijd blijven en dus ook de noodzaak voor preventie. Maatschappelijke veranderingen, migratie, nieuwe inzichten: ze bepalen allemaal de vorm en de inhoud van de preventie-activiteiten. Uit dit hoofdstuk, maar ook uit de andere bijdragen aan SOA in Nederland blijkt dat er in dit veld veel gebeurt, zowel op het terrein van preventie als van curatie. Het blijft moeilijk om een directe relatie te leggen tussen de activiteiten en de geobserveerde lage incidentiecijfers. Anderzijds zijn er voldoende aanwijzingen dat het onderhouden van een goed systeem voor preventie en drempelvrije curatie noodzakelijk is voor een effectieve soa-bestrijding.

Het blijft echter noodzakelijk de vinger aan de pols te houden. Een groot manco hierbij zijn de zeer beperkte gegevens over de epidemiologie van SOA in Nederland. Evenwichtig beleid dient mede gebaseerd te zijn op kwalitatief goede data. Evidence based practice en dus ook preventie kan niet zonder. De totstandkoming van een goed surveillancesysteem dient dus hoge prioriteit te hebben. In oktober 2000 is een advies van een werkgroep Herziening SOA-surveillance hierover aangeboden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Dankwoord

Dit artikel is voor een belangrijk deel tot stand gekomen op basis van artikelen van medewerkers van de Stichting soa-bestrijding. Daarvoor dank ik J. van Bergen, N. van Hasselt, L. van Mens, F. Steeghs, J. Poelman en J. Reinders.

9.6 Referenties

- 1 Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid; in: Staatsblad, 300, 1990.
- 2 Melker HE et al. (red.). Infectieziekten in Nederland; epidemiologie, diagnostiek en bestrijding. Den Haag, 1997.
- 3 Stuurgroep basistaken. Rapporten basistaken collectieve preventie. Utrecht, 1998.
- 4 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Smetteloze kwaliteit? Den Haag, 1999.
- 5 Kadijk J. Eindverslag Power/AIDS onderzoek, een inventariserende studie naar de ontwikkeling van regionaal AIDS-preventiebeleid. Woerden, 1998.
- 6 Stichting soa-bestrijding. Handboek SOA, primaire en secundaire preventie van seksueel overdraagbare aandoeningen. Utrecht, 1998.
- 7 Stichting soa-bestrijding en GGD Nederland. Wegwijzer regionale SOA-bestrijding, handleiding voor inventarisatie behoefte en aanbod in de regionale SOA-bestrijding door GGD's. Utrecht, 2000.
- 8 Coenen AJJ. Vaste en wisselende contacten in de SOA-bestrijding. Een bestuurskundige analyse van twee netwerken in de Nederlandse SOA-bestrijding. Amsterdam, 1999.
- 9 Hasselt N van, Vroome EMM de, Sandfort ThGM. Het publieke gezicht van de AIDS- en SOA-bestrijding: de Vrij Veilig Campagnes 1987-1999, SOA Bull 1999;20:8-12.
- 10 Kok G, Kolker L, Vroome EMM de, Dijker A. 'Safe sex' and 'compassion': the public campaigns on AIDS in the Netherlands. In: Sandfort ThGM (Ed.). The Dutch response to HIV: Pragmatism and consensus. London: UCL Press, 1998.
- 11 Kolker L. Nederland gebruikt ze ... omdat SOA overal verkrijgbaar zijn. De Vrij veilig campagnes van 1987 tot 1998. Utrecht: Stichting soa-bestrijding, 1999.
- 12 Ajzen I. The theory of planned behavior. In: Organizational Behavior and Human Decision Processes, 1991;50:179-211.
- 13 Stichting soa-bestrijding. Vrij Veilig Campagne 2001-2003: De kunst van verleiding. Utrecht, 2000.
- 14 Vroome EMM de, Sandfort ThGM. Veilig Vrijen en Condoomgebruik bij Jongeren en Jongvolwassenen: Stand van Zaken November 1998 en Ontwikkelingen Sinds April 1987. Utrecht: NISSO/Universiteit Utrecht, 1999.
- 15 Bergh MYW von, Sandfort ThGM. Veilig vrijen en condoomgebruik bij Jongeren en Jong-volwassenen: Stand van zaken november 1999 en ontwikkelingen sinds april 1987. Utrecht: Nisso/Universiteit Utrecht, 2000.
- 16 IJzer M. Mass Media Campaigns to Promote Safe Sex: an evaluation of public campaigns in the Netherlands. Groningen, 1999.
- 17 Brugman E, Goedhart H, Vogels T, Zessen G van. Jeugd en seks 1995. Resultaten van het nationale scholierenonderzoek. Utrecht, 1995.
- 18 Baldo M, Aggleton P, Slutkin G. Does sex education lead to earlier or increased sexual activity in youth? Geneva, 1993.
- 19 WHO. World Health Organization urges sex education in schools to prevent AIDS. Geneva, 1993.
- 20 Poelman J, Reinders J. Tien jaar HIV-/SOA-voorlichting aan jongeren. SOA Bull 1999;20:14-18.
- 21 Stichting soa-bestrijding. Lang Leve de Liefde: Lespakket bestaande uit leerlingenmagazine, docentenhandleiding en video. Leiden, 1993.
- 22 Schaalma H, Poelman J, Reinders J, Kok GJ. The development of AIDS education for Dutch secondary schools: a systematic approach based on research, theories, and co-operation. In: Rutter DR (ed). The social psychology of health and safety: European perspectives. Aldershot, 1994.
- 23 Vroome EMM de. AIDS-voorlichting onder homoseksuele mannen. Diffusie van veilig vrijen in Nederland (1986-1989). Amsterdam, 1994.
- 24 Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorrhoe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:602-603.
- 25 Martin IMC, Ison CA. Rise in gonorrhoea in London, UK. Lancet 2000;355:623.
- 26 Sandfort ThGM, Vroome EMM de. Homoseksuele mannen en 'Gewone' SOA. Utrecht, 1996.
- 27 Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struijs JN, Postma MJ, van de Laar MJW, Jager JC. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B - (interimrapportage). RIVM Rapport 403505 004. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.
- 28 Mens L, Helm Th van der. Mobiliteit in de Nederlandse prostitutie, verslag EUROPAP. Utrecht, 1999.
- 29 Ministerie van Justitie en Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties. Handboek lokaal prostitutiebeleid. Den Haag, 1999.
- 30 Stichting soa-bestrijding. Richtlijnen voor SOA-onderzoek bij prostituees. Utrecht, 1997.

- 31 Gezondheidsraad. Commissie hepatitis B; Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk, 1996.
- 32 Steenbergen JE van. Hepatitis B, niet alleen een SOA. SOA Bull 1999;20:66-70.
- 33 Burgt M van der, Siedenburg E, Jansen M, Steenbergen J van. Opmaat naar hepatitis-B-preventie onder risicogroepen. SOA Bull 2000;21(4):4-6.
- 34 Stichting soa-bestrijding. Factsheet. Utrecht, 1996.
- 35 Hoek JAR van den, Mulder-Folkerts DKF, Coutinho RA et al. Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia Trachomatis onder de seksueel actieve bevolking van Amsterdam. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:672-262.
- 36 Valkengoed IGM, Boeke AJP, Brule AJC van den, et al. Systematische opsporing van infecties met Chlamydia tracomatis bij mannen en vrouwen zonder klachten in de huisartsenpraktijk met behulp van per post verstuurde urinemonsters. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:672-676.
- 37 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, et al. Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking van Amsterdam. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:677-681.
- 38 VWS, Adviesaanvraag screening op Chlamydia trachomatis. Den Haag, GZB/GZ 99-996, 1999.
- 39 Steeghs F, Keur E. Partnerwaarschuwing. SOA Bull 1999;20:54-57.
- 40 Bergen JEAM van. Zin en onzin van partnerwaarschuwing bij virale SOA: verslag van een expertmeeting. SOA Bull 2000;21:6-10.
- 41 Schout C. Partnerwaarschuwing bij virale SOA. Verslag van een oriënterend onderzoek. Amsterdam, 1998.
- 42 Laar MJW van de, Termorshuizen F, Hoek JAR van den. Partner referral by gonorrhoea and chlamydia patients: case-finding observations. Sex Transm Dis 1997; 24:334-42.
- 43 Stichting Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector, Certificatieschema Infectieziektenbestrijding; Utrecht, 1999.

10. Beschouwing

M.J.W. van de Laar

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de stand van zaken van SOA en HIV/AIDS in Nederland, de opvallende ontwikkelingen en de uitdagingen voor de komende jaren.

Anno 2000 zijn er aanwijzingen dat er een kentering is opgetreden in de stabiele trends van gonorrhoe en syfilis. Al een aantal jaren zijn de incidentiecijfers, gebaseerd op de aangifte, min of meer gestabiliseerd op 7,5 per 100.000 inwoners respectievelijk 1,5 per 100.000 inwoners. In de loop van de jaren waren er wel verschuivingen in risicogroepen te zien. Recent is het aandeel van homoseksuele mannen voor zowel gonorrhoe als syfilis weer toegenomen. Het aandeel van de prostitutie en van allochtone bevolkingsgroepen is vooral bij syfilis in belang toegenomen; bij gonorrhoe is dit nu minder duidelijk het geval. Bij syfilis is de potentie tot explosieve toename aangetoond door de epidemie onder prostituees in Rotterdam. Momenteel lijkt syfilis in bepaalde duidelijk omschreven risicogroepen voor te komen. In sommige Europese landen is sprake van een zeer hoge incidentie van syfilis en ook van explosieve toenames in specifieke risicogroepen. De mogelijkheid van import en verdere verspreiding van syfilis is dan ook een reële bedreiging.

Voor het eerst sinds jaren is een verontrustende toename van SOA te zien bij bepaalde risicogroepen. De recente stijging van gonorrhoe en syfilis bij homoseksuele mannen in Amsterdam, maar ook de toename bij heteroseksuele mannen en vrouwen, kan een voorbode zijn voor een terugval in onveilig seksueel gedrag. Ook wordt parallel aan deze toename een algehele stijging gezien in het totaal aantal nieuwe consulten bij de Amsterdamse SOA polikliniek en bij GGD'en. Het is op dit moment onduidelijk of de geobserveerde toename in gonorrhoe en syfilis in Amsterdam zich ook elders in ons land voordoet. Berichten over verheffingen van gonorrhoe en syfilis komen echter ook uit andere Europese landen met clusters in verschillende risicogroepen. Wellicht dat de relatief gunstige berichten over de behandelmogelijkheden voor HIV-infectie een ommekeer in de trend voor veilig seksueel gedrag hebben veroorzaakt of dat juist de jongere groepen zich minder van de veilige seks boodschap willen aantrekken. De toename in de kort incuberende SOA, m.n. die voor ulcererende SOA zoals syfilis, wordt in het algemeen als een indicator voor toename van onveilig seksueel gedrag beschouwd. Deze ontwikkeling zal mogelijk dus ook consequenties hebben voor de transmissie van HIV in die groepen.

Binnen de epidemie van HIV/AIDS, gebaseerd op de AIDS-registratie, neemt het aandeel van heteroseksuelen toe, m.n. de jongere bevolkingsgroepen en de buitenlandse nationaliteiten, terwijl het aandeel van homoseksuele mannen en druggebruikers afgenomen is. Sinds 1996 zijn de behandelmogelijkheden voor HIV-geïnfekteerden sterk verbeterd door de introductie van combinatietherapieën. Binnen het ATHENA-project wordt sinds 1998 de evaluatie van behandeling uitgevoerd in een klinisch cohort van patiënten. De gecompliceerde, langdurige behandeling met soms ernstige bijwerkingen heeft een nadelig effect op de therapietrouw, waardoor resistentie zich kan gaan ontwikkelen. Hoewel er op dit moment nog geen aanwijzingen voor een verspreiding van resistentie op grote schaal, is er toch enige reden tot zorg vanwege het potentiële risico. Monitoring van (resistente) stammen is van belang om die ontwikkeling te volgen. Bij voorbehandelde patiënten blijkt de effectiviteit lager te zijn dan bij nog niet eerder behandelde. Wetenschappelijk onderzoek en monitoring op het gebied van diagnostiek, behandeling en de verspreiding van HIV stammen zijn

noodzakelijk om de effecten van de behandeling op de kwaliteit van leven te optimaliseren, zeker omdat er nog geen effectief vaccin beschikbaar is.

Door het beschikbaar komen van de combinatietherapieën voor HIV-infecties is de klinische diagnose AIDS vervaagd en is de waarde van de AIDS-registratie voor het bestuderen van het beloop van de HIV-epidemie beperkt. Deze ontwikkeling was aanleiding om de mogelijkheden voor monitoring gebaseerd op HIV-infecties in plaats van op AIDS-cases te bestuderen. De meeste West-Europese landen beschikken al over een landelijk dekkende HIV-registratie of implementeren deze in de nabije toekomst. Tot nu toe werd er in ons land een systeem van "dijkbewaking" toegepast op basis van de vrijwillige AIDS-registratie van de IGZ, aangevuld met herhaalde surveys in omschreven risicogroepen. In het afgelopen jaar heeft een RGO-commissie zich beziggehouden met de problematiek omtrent de surveillance van HIV/AIDS; het advies wordt begin 2001 verwacht.

In het kader van de herziening van de wet op de bestrijding van infectieziekten is de aangifteplicht van gonorrhoe en syfilis vervallen in april 1999. Hierdoor ontbreekt informatie op nationaal niveau over het voorkomen van deze SOA. De werkgroep herziening SOA-surveillance heeft in september 2000 een advies uitgebracht over de opbouw van een toekomstig SOA-surveillance systeem in Nederland. Dat systeem moet trends kunnen volgen maar ook sensitief genoeg zijn om verheffingen te signaleren op landelijk en regionaal niveau. Het advies behelst een SOA-peilstation bestaande uit de zes drempelvrije poliklinieken en een aantal GGD'en buiten de randstad, aangevuld met laboratoriumgegevens uit ISIS en de aangifte van hepatitis B. De monitoring van SOA dient zich niet te beperken tot enkele SOA maar omvat een (onderbouwde) reeks van SOA met een beperkt aantal epidemiologische kernparameters. Ter ijking en validatie van het SOA-peilstation dient periodiek een prevalentie-onderzoek te worden uitgevoerd.

Een standpunt van het Ministerie van VWS over beide adviezen inzake de SOA en HIV/AIDS surveillance wordt in het voorjaar van 2001 verwacht.

Sinds medio 1999 is de continue laboratoriumsurveillance van resistentie bij gonorrhoe opgeheven. De gonokok wordt echter langzaam maar zeker resistentier. Ook voor de huidige generatie van antibiotica, de fluorochinolonen, wordt in toenemende mate resistentie geconstateerd. Gezien het grote belang van een goede therapie voor het inperken van de verspreiding is een tijdig ingrijpen noodzakelijk. Derhalve blijft het belangrijk om de antibiotische gevoeligheid van stammen te monitoren. Mogelijkheden hiervoor worden beperkt door verminderd gebruik van de kweek en het toenemende gebruik van diagnostiek met behulp van DNA-amplificatietesten. Het ontbreken van een landelijk beeld van het huidige resistentiepatroon van gonokokken is een reden tot zorg.

In tegenstelling tot gonorrhoe en syfilis, is chlamydia nog steeds wijd verspreid. Dit wordt met name veroorzaakt doordat een groot deel van de infecties asymptomatisch verloopt. Screening van risicogroepen wordt gezien als een belangrijke manier om de incidentie te verlagen. Dit is bijvoorbeeld aangetoond in Zweden en de V.S. Precieze gegevens over het voorkomen van chlamydia ontbreken echter. Uit onderzoek in diverse populaties blijkt dat de prevalentie hoger is dan tot nu toe werd aangenomen. Ook over het voorkomen van PID zijn nauwelijks gegevens voorhanden. Chlamydia lijkt veel algemener verspreid voor te komen met een relatief hoge vertegenwoordiging van de Surinaamse en Antilliaanse bevolkingsgroepen; selectiecriteria voor screening zijn dan ook moeilijk te specificeren aan de hand van seksueel gedrag. Door de eenmalige antibiotische behandeling en het gebruik van de non-invasieve technieken voor detectie van *Chlamydia trachomatis* is een laagdrempelige screening nu goed te motiveren. Screening binnen de SOA-poliklinieken laten prevalenties zien van 8-16%, in Amsterdamse huisartsenpraktijken van 2,5-5,0%. Screening van

jonge vrouwen tot 30 jaar in de huisartsenpraktijken in Amsterdam zou een gunstige kosteneffectiviteit hebben. In 2001 zal de Gezondheidsraad het Ministerie van VWS adviseren ten aanzien van de bestrijding van Chlamydia in Nederland, i.c. over de wenselijkheid van chlamydia-screening.

Over het voorkomen van virale SOA bestaan beperkte gegevens in Nederland. Binnen een steekproef van de Nederlandse bevolking in 1995-96 is een voorlopige seroprevalentie van 8% gevonden voor HSV-2. Definitieve cijfers, gecorrigeerd voor de steekproefopbouw, worden in 2001 verwacht. De seroprevalentie van HSV-2 bij de bezoekers van enkele SOA-poliklinieken is relatief hoog, variërend van 18 tot 33%. Overige gegevens over het voorkomen van genitale herpes geven een weinig consistent beeld over het aantal diagnoses, de trends zijn tegenstrijdig en ook het aandeel van de risicogroepen blijft onduidelijk. Als ulcererende SOA is herpes van groot belang in de epidemiologie van HIV infectie. Gezien het chronische karakter van de aandoening en het ontbreken van een afdoende behandeling zal de prevalentie van HSV-infecties alleen maar toenemen. Gegevens over genitale wratten laten voor Nederland, analoog aan andere Europese landen, een gestaag toenemende trend en een verschuiving in risicogroepen zien. Het aandeel van de homoseksuele mannen lijkt daarin toe te nemen. Het is echter de vraag hoe deze cijfers kunnen worden geïnterpreteerd omdat het behandelcircuit voor virale SOA waarschijnlijk anders is dan voor de andere SOA (vaker huisarts, minder vaak de GGD of SOA-polikliniek). Genitale wratten zijn tegenwoordig gemakkelijker te behandelen dan voorheen maar bij een kwart van de patiënten treden na een behandeling frequente recidiverende episodes op. Het is duidelijk geworden dat baarmoederhalskanker een late en zeldzame complicatie van een HPV-infectie is. De persisterende aanwezigheid van het HPV is een belangrijke voorspeller geworden voor de progressie tot CIN. Bij het klaren van de infectie is er een grote kans op regressie van de laesie. In de toekomst zal deze bevinding consequenties hebben voor de opzet van het bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom en voor de ontwikkeling van een profylactisch of therapeutisch vaccin.

Op advies van de WHO is in veel landen het afgelopen decennium een universeel vaccinatieprogramma voor hepatitis B ingevoerd. In Nederland is daarover nog geen besluit genomen. De incidentie van hepatitis B is betrekkelijk laag: binnen de aangifte is de incidentie al jaren stabiel op 1,5 per 100.000 inwoners en binnen een steekproef van de bevolking is een seroprevalentie van gemiddeld 2,1% (1,3% voor autochtone en 9,2% voor allochtone Nederlanders) gevonden voor ooit doorgemaakte HBV infectie en van 0,2% voor dragerschap. De werkelijke incidentie zal overigens hoger zijn doordat de aangifte door onderrapportage en vooral door het aandeel van asymptomatische infecties een onderschatting is. Ook werd het inzicht in mogelijke besmettingsbronnen als onvoldoende beschouwd (aandeel import, seksueel overdracht). Momenteel wordt een onderzoek (BRON) uitgevoerd naar de epidemiologie van hepatitis B in aanvulling op een mathematisch model voor de verspreiding van HBV. Opvallend in zowel de aangifte als in BRON is dat meer dan de helft van de nieuwe infecties door seksueel gedrag zijn verworven. Voorlopige resultaten laten zien dat de prevalentie van chronische infectie voornamelijk bepaald wordt door immigratie van dragers uit hoog endemische landen (hetgeen bevestigd wordt door gegevens van de zwangerschapsscreening) en dat algemene vaccinatie de prevalentie van chronische infectie nauwelijks zal beïnvloeden. De kosteneffectiviteit van algemene hepatitis B vaccinatie zou daardoor relatief ongunstig zijn. De rol van horizontale transmissie wordt momenteel nader bestudeerd. Definitieve resultaten worden in oktober 2001 verwacht. Al voor die tijd, begin 2001, zal de Gezondheidsraad een advies inzake het vaccinatiebeleid uitbrengen.

Resumerend kunnen we stellen dat de huidige stand zaken met betrekking tot SOA en HIV/AIDS in Nederland in de nabije toekomst tot een aantal nieuwe uitdagingen zal leiden:

- Op geleide van de adviezen van de RGO-commissie over HIV-surveillance en de werkgroep Herziening SOA surveillance zullen op korte termijn nieuwe systemen voor de surveillance van HIV en SOA moeten worden ontwikkeld en geïmplementeerd. Op dit moment bestaat er helaas geen inzicht in het landelijk beeld van de ontwikkelingen van SOA en HIV-infecties. Hierbij kan ook worden gedacht aan een HIV of SOA registratie die aanvullende gegevens over het voorkomen van HIV/SOA in sub-populaties of regio's kan opleveren die in bestaande surveillancesystemen mogelijk worden gemist.
- In aanvulling hierop: tevens dient er aandacht te zijn voor de monitoring van resistentie, zowel bij HIV als bij gonokokken.
- Met betrekking tot chlamydia zijn er geen landelijke continue gegevens beschikbaar maar alle beschikbare gegevens wijzen op een hoge prevalentie. De bestrijding van chlamydia dient vormgegeven te worden en een laagdrempelige screening wordt gezien als één van de mogelijkheden om de incidentie te reduceren. Een advies van de Gezondheidsraad is hiervoor richtinggevend. De benodigde prevalentiecijfers ontbreken weliswaar maar dienen op korte termijn verzameld te worden. De bestrijding van chlamydia beperkt zich nu met name tot de primaire preventie; uiteraard is continuering daarvan noodzakelijk.
- Na het advies van de Gezondheidsraad over het vaccinatiebeleid voor hepatitis B zal duidelijk worden welke activiteiten moeten worden ontwikkeld om uitvoering te geven van het beleid.
- De recente clusters van gonorrhoe en syfilis tonen aan dat continue waakzaamheid is geboden; betrouwbare gegevens over het voorkomen van de SOA zijn nodig om bestrijding vorm te geven en die clusters nader te onderzoeken. Deze terugval in onveilig seksueel gedrag is verontrustend. Mogelijk dat de gunstige berichten over de combinatietherapie van HIV-infecties te rooskleurig zijn gepercipieerd en dat de indruk is ontstaan dat HIV-infectie een behandelbare aandoening is geworden. Echter, ondanks de verbeterde effectiviteit van de behandeling is nog geen afdoende therapie gevonden en ook is onbekend wat de lange termijn gevolgen van behandeling zullen zijn. Derhalve blijft het belangrijk om primaire preventie programma's op alle risicogroepen te continueren. In het belang van de volksgezondheid is het cruciaal om deze groepen te bereiken om gedragsverandering en reductie van SOA te bewerkstelligen.

Bijlage 1 Verzendlijst

| | |
|---------|---|
| 1 | Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg |
| 2-4 | Ministerie van VWS, Directeur-generaal |
| 5 | Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg |
| 6 | Hoofdinspectie voor de curatieve somatische gezondheidszorg |
| 7 | Voorzitter van de Gezondheidsraad |
| 8 | GGD Nederland |
| 9 | Landelijk Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding |
| 10-26 | Streeklaboratoria |
| 27-42 | Leden IGZ-infectieziekten overleg RIVM |
| 43-91 | Sociaal verpleegkundigen SOA/AIDS bestrijding, GGD'en |
| 92-140 | Artsen infectieziektebestrijding, GGD'en |
| 141-150 | Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding |
| 151-159 | Hoofden SOA-poliklinieken |
| 160 | Prof. dr. J. van der Meer, Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten |
| 161 | Prof. dr. H. Verbrugh, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie |
| 162 | Stichting soa-bestrijding |
| 163 | Stichting AIDS Fonds |
| 164-180 | Nationale werkgroep herziening SOA-surveillance (17) |
| 181-194 | Nationale werkgroep HIV en AIDS surveillance (14) |
| 195 | Bestuur SOA-commissie, Ned. Ver. Dermatologie en Venereologie |
| 196 | Bestuur Nederlandse Vereniging voor Studie van SOA |
| 197 | Ziekenfondsraad |
| 198 | Dr. H. Bijkerk |
| 199 | Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse bibliografie |
| 200 | Directie RIVM |
| 201 | Prof. dr. ir. D. Kromhout |
| 202 | Dr. J. L. Kool |
| 203 | Dr. J.G. Loeber |
| 204 | Dr. T.G. Kimman |
| 205 | Dr. ir. A.M. Henken |
| 206 | Dr. ir. J.C. Seidell |
| 207 | Dr. D. Ruwaard |
| 208 | Prof. Dr. van de Bosch |
| 209 | Dr. Ir. B.P.M. Bloemberg |
| 210-217 | Projectleiders Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie |
| 218-237 | Auteurs |
| 238 | Hoofd Voorlichting en Public Relations RIVM |
| 239 | Bibliotheek RIVM |
| 240 | Bureau Rapportenregistratie |
| 241-260 | Reserve exemplaren |
| 261-300 | Bureau Rapportenbeheer |