



Chlamydia trachomatis en lymphogranuloma venereum Richtlijn



Ct-infectie LGV

Samenvatting

Verwekker: *Chlamydia trachomatis* (gramnegatieve bacterie), meerdere serotypen A-L.

Besmettingsweg: Horizontaal (seksueel) of verticaal (moeder op kind), afhankelijk van het serotype.

Incubatietijd: Bij klachten: 1-3 weken. Voor LGV 5 weken.

Besmettelijke periode: Onduidelijk, waarschijnlijk lang.

Maatregelen: Bron- en contactopsporing.

Symptomen: Ziektebeeld afhankelijk van serotype en locatie. Urogenitale en anogenitale infecties, proctitis, LGV, neonatale infecties, trachoom.

Versiebeheer

Vastgesteld LOI-seksuele gezondheid: januari 2020

Wijzigingen:

- September 2019: de richtlijn is begin 2019 aangepast naar de laatste versie van de [Multidisciplinaire Richtlijn soa's](#) (februari 2019). Deze update is goed bevonden door de redactieraad seksuele gezondheid op 28 februari 2019 en vervolgens online gepubliceerd in september 2019. (Vaststelling door LOI-seksuele gezondheid volgde op 28 januari 2020.)
- Juni 2013: aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e lijn, 2012-2013, van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Hierdoor staat er mogelijk meer informatie in de richtlijn dan strikt noodzakelijk voor gebruik in de openbare gezondheidszorg.
- December 2011: aanpassing in paragraaf Meldingsplicht. De geïntensiverde LGV-surveillance van het RIVM is inmiddels gestopt. Alle gebruikers (medewerkers van soapoli's) van het soa-EPD (Elektronisch Patiëntendossier) kunnen LGV hierin melden, dan komt het automatisch in het SOAP-systeem (Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Peilstation) terecht.
- December 2009: geactualiseerd in verband met het verschijnen van het Handboek Soa.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Chlamydia trachomatis (Ct) is een gramnegatieve bacterie met een grootte van 0,2 micrometer die obligaat intracellulair leeft en zich daar vermenigvuldigt. Lichtmicroscopisch zijn Ct-organismen niet waarneembaar, maar wel hun intracellulaire insluitsels (inclusielichaampjes).

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

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

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

Anogenitale infectie met *Chlamydia trachomatis* (Ct) is in Nederland de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening (soa).

Pathogenese

Ct heeft een voorkeur voor cilindrisch epitheel en het overgangsepitheel van niet-verhoornend plaveiselepitheel naar cilindrisch epitheel van de cervix, de urethra en het rectum. Soms vindt er verspreiding plaats naar epididymis, endometrium, salpinx of colon. De bacterie vermenigvuldigt zich in de gastheercel waarbij de cel wordt vernietigd en de bacteriën vrijkomen om weer andere cellen te infecteren (Sharma 2009, Zhong 2009).

In tegenstelling tot non-LGV-*Chlamydia trachomatis*-infecties blijft bij LGV de infectie niet beperkt tot het epitheel, maar vindt er invasie van micro-organismen naar de onderliggende bindweefsellaag (submucosa) en het lymfedrainagesysteem plaats, waardoor LGV vooral een ziekte van het lymfatisch weefsel is. Dit leidt ertoe dat de meeste LGV-infecties uiteindelijk aanleiding geven tot inflammatie en klachten.

Bedenk dat rectum, sigmoïd en colon niet draineren via de inguinale lymfeklieren.

Incubatieperiode

Vanwege het veelal asymptomatische verloop van urogenitale en anogenitale Ct-infecties (vooral bij vrouwen) is het moeilijk een incubatieperiode vast te stellen. Als er sprake is van klachten (zoals urethritisklachten) dan is de incubatieperiode 1 tot 3 weken. Voor LGV geldt ongeveer 5 weken vanaf het moment van besmetting tot het ontstaan van klachten.

Ziekteverschijnselen bij chlamydia-infecties veroorzaakt door serotypen D-K

Urogenitale chlamydia-infecties bij de vrouw

Tot 90% van de gevallen verloopt zonder klachten (Peipert 2003). Slechts een klein deel van de vrouwen bij wie Ct uit de cervix en/of urethra is geïsoleerd, heeft klachten als pijn of een branderig gevoel bij het plassen, veranderde afscheiding (waterige fluor), bloedverlies tussen de menstruaties, pijn of bloedverlies bij seksueel contact, en pijn in de onderbuik (verdenking op pelvic inflammatory disease) (Holmes 2008).

Complicaties van Ct-infecties bij de vrouw ontstaan door opstijgen van de infectie en bestaan uit endometritis, salpingitis, perihepatitis (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis) en tubo-ovarieel abces. Een combinatie van deze klachten is bekend onder de verzamelnaam pelvic inflammatory disease (PID), dat overigens ook door andere organismen kan worden veroorzaakt (Ross 2003). PID wordt vaak gekenmerkt door een geprikkelde buik, koorts en algehele malaise. Gevolgen van (recidiverende) PID kunnen zijn: chronische onderbuikpijn, verminderde vruchtbaarheid of zelfs onvruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Bovendien kan de ontsteking zich uitbreiden in de buik naar het buikvlies en rond de lever (perihepatitis) of andere organen.

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

Een onbehandelde urogenitale Ct-infectie tijdens de zwangerschap kan een verhoogd risico geven op voortijdige weeën, vroegtijdig gebroken vliezen, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht (Baud 2008, Rours 2011, Andrews 2000). Tevens bestaat bij de vrouw na de bevalling een verhoogd risico op endometritis (Mangione-Smith 1999).

Urogenitale chlamydia-infecties bij de man

Mannen met een urogenitale Ct-infectie hebben vaker klachten dan vrouwen, maar ook bij mannen verloopt een Ct-infectie in 50% van de gevallen asymptomatisch (Holmes 2008, Kent, 2005). De prevalentie van asymptomatische mannelijke Ct-patiënten varieert van 3-5% in algemeen medische praktijken tot 20% in soa-klinieken. Klachten bij mannen zijn een branderig gevoel bij het plassen, vooral 's ochtends waterige tot pusachtige afscheiding, en soms pijn in de balzak (wat kan wijzen op epididymitis). In 1-4% van de gevallen kan een opstijgende Ct-infectie bij mannen leiden tot een chronische prostatitis en/of epididymitis (Stamm 1999).

Het risico op infertiliteit is controversieel, hoewel tijdelijk verminderde spermakwaliteit tijdens een Ct-infectie is gevonden (Mazzoli 2010).

Rectale chlamydia-infecties

Bij zowel mannen als vrouwen kan infectie met Ct een proctitis geven. Non-LGV-serotypen geven over het algemeen veel minder symptomatische infecties. Symptomen bij een anale Ct-infectie variëren van irritatie, jeuk en slijmerige afscheiding tot pijn, (bloederige) afscheiding en diarree (Stamm 1999, Hoebe 2011).

Onder MSM wordt een aanzienlijk deel van de Ct-infecties (alleen) anaal gevonden (Koedijk 2012).

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

Bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) variëren de prevalentiecijfers van rectale Ct-infecties tussen de 2,1 en 23,0% (gemiddeld 8,9%) (Chan 2016). In een Nederlandse studie werd een prevalentie van 9,8% gevonden. In deze groep komen rectale infecties vaak solitair voor. Van de Ct-positieve MSM werd in 85,9% alleen een rectale Ct-infectie gezien. Onder MSM werd vaker alleen een rectale Ct-infectie gevonden bij sekswerkers (OR 0,4; CI 0,2-1,0), mannen die alleen seks hebben met mannen (OR 3,4; CI 1,7-6,8) en bij het ontbreken van urogenitale symptomen (OR 0,2; CI 0,2-0,4) (van Liere 2015). Bij MSM hoort anale diagnostiek tot het standaardonderzoek. Testen en behandelen vindt plaats ter preventie van transmissie. Ook de kans op hivoverdracht wordt vergroot indien gelijktijdig een andere soa aanwezig is. Ook dat is een reden voor behandeling van anale infecties bij MSM.

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

Faryngeale chlamydia-infecties

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

Gezien het gebrek aan bewijs wordt het verrichten van diagnostiek (ook bij hoogerisicogroepen) van faryngeale Ct-infecties door de werkgroep niet zinvol geacht. Voor het huidige testbeleid op de GGD verwijzen we naar het deeldraaiboek 6 Testbeleid in het [Draaiboek Consult seksuele gezondheid](#).

Overige ziekteverschijnselen bij volwassenen

Infectie met Ct kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot een reactief auto-immuun geïnduceerd syndroom bekend onder het acroniem SARA (sexually acquired reactive arthritis). De prevalentie van reactieve artritis wordt geschat op 30- 40/100.000, met de kanttekening dat reactieve artritis ook veroorzaakt kan worden door pathogene darmbacteriën. Specifieke prevalentiecijfers voor SARA zijn niet bekend.

De pathogenese van SARA is niet geheel opgehelderd, maar lijkt een immuunrespons op urogenitale micro-organismen te zijn. Dit veroorzaakt de aanmaak van kruisreagerende auto-

antistoffen die lichaamseigen structuren herkennen, waardoor steriele ontstekingen ontstaan zoals artritis, conjunctivitis/uveïtis en tenovitis, maar ook huidbeelden zoals keratoderma blennorrhagica en balanitis circinata, afteuze ulcera in de mond en nagelafwijkingen (Quint 2010). Ook zijn bacteriële fragmenten in het synoviale vocht gevonden (Carter 2010). Het is niet duidelijk of deze een trigger zijn voor een auto-immuunrespons of de directe oorzaak van een ontstekingsproces.

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

Daarnaast kan Ct-infectie met urogenitale serotypen (D-K) ook bij volwassenen in het oog voorkomen en conjunctivitis veroorzaken. Bij seksueel actieve volwassenen is auto-inoculatie meestal de oorzaak van Ct-conjunctivitis, maar het kan ook via genito-oculair contact gebeuren. In 10% van de gevallen is er sprake van oog-oogverspreiding door middel van een vinger (Van der Haar 2010). Ct-conjunctivitis ten gevolge van serovars A, B/Ba en C komt endemisch voor in ontwikkelingslanden en is de meest voorkomende infectieuze oorzaak van blindheid. In dit hoofdstuk wordt alleen Ct-conjunctivitis ten gevolge van seksueel contact met urogenitale Ct-serovars (serovars D-K) besproken. Ct-infectie in het oog kan leiden tot chronische conjunctivitis van milde tot matige ernst. De incubatieperiode is 4-12 dagen en de patiënt presenteert meestal met unilaterale of bilaterale roodheid van het oog met zandkorrelgevoel en na enkele dagen ook mucopurulente afscheiding. Onbehandelde conjunctivitis kan chronisch worden en enkele maanden persisteren. Tekenen van Ct-conjunctivitis zijn grote follikels in de onderste fornix en pre-auriculaire lymfadenopathie. Deze follikels zijn met het blote oog waar te nemen, maar nog beter te zien met behulp van een spleetlamp. Bij 30-80% ontstaan 2 tot 3 weken na start van de conjunctivitis perifere corneale infiltraten. Door het specifieke beeld duurt het erg lang voordat de juiste diagnose is gesteld en hebben mensen vaak al meerdere behandelingen achter de rug (Lynn 2008, Sowka 2000, Deschenes 1990).



Chlamydia-infecties bij neonaten

Ct-infecties bij de pasgeborenen ontstaan na besmetting tijdens een vaginale bevalling (67%) of een keizersnede (8%) (Darville 2012, Yu 2009). Het risico op besmetting bedraagt 50 tot 75% (Hammerschlag 1989). Veelal gaat het om conjunctivitis, nasofaryngeale infectie en pneumonie.

Pasgeborenen die blootgesteld zijn aan Ct hebben 20-50% risico op neonatale conjunctivitis. Meestal ontstaan tussen het eind van de eerste levensweek en derde maand tranende ogen, afscheiding, roodheid en/of zwelling van een of beide ogen (Rours 2008). De meeste infecties verdwijnen spontaan en genezen zonder ernstige complicaties, maar onbehandelde ooginfectie kan tot groot ongemak voor de pasgeborene (en moeder) leiden of zelfs jaren subklinisch persisteren (Persson 1983). De conjunctiva kunnen een porte d'entrée zijn voor bovenste- en ondersteluchtweginfectie via een 'spillovereffect' naar de nasofarynx.

Minstens 50% van de pasgeborenen met Ct-conjunctivitis heeft gelijktijdige infectie in de nasofarynx. Nasofaryngeale infectie en pneumonie (8-22%) kunnen echter ook als gevolg van directe kolonisatie tijdens de geboorte ontstaan; al dan niet met conjunctivitis. (Beem 1977, Schachter 1986). Meestal blijft nasofaryngeale infectie asymptomatisch, maar kan sporadisch

geïsoleerd voorkomen tussen de eerste levensweek en 3 maanden of als onderdeel van de prodromale fase bij een pneumonie (Cohen 1982, Shinkwin 1995, Tipple 1979). Hoewel de meeste nasofaryngeale Ct-infecties spontaan verdwijnen, kan asymptomatische infectie meer dan 3 jaar persisteren (Bell 1992, Alexander 1983).

Ct-pneumonie begint meestal tussen 3 en 12 weken na geboorte bij een niet-ernstig zieke pasgeborene zonder koorts, met iets versnelde ademhaling en een karakteristieke droge hoest die in aanvallen komt (Tipple 1979, Schachter 1975, Harrison 1978, Darville 2005). Klachten kunnen wisselend toe- en afnemen tijdens het ziektebeloop en zonder behandeling kan het weken tot maanden duren voordat een infectie spontaan verdwijnt. Bij toename van klachten kan ziekenhuisopname nodig zijn. Gelijktijdige otitis media is beschreven bij Ct-pneumonie. Bij prematuren is een Ct-pneumonie binnen 48 uur na geboorte beschreven (Attenburrow 1985, Sollecito 1992, Colarizi 1996).

Perinatale overdracht kan tot vaginale en rectale kolonisatie leiden als direct gevolg van perinatale transmissie, of secundair tot infectie in de luchtwegen (Bell 1987, Schachter 1986). Aangezien onbehandelde perinatale infectie enkele jaren kan persisteren, is het mogelijk dat urogenitale Ct pas op kinderleeftijd wordt vastgesteld (De Barbeyrac 2010, Hammerschlag 1998). Persisterende urogenitale kolonisatie kan evaluatie van seksueel misbruik moeilijk maken en vergt gedegen onderzoek en documentatie (Black 2009, Bechtel 2010, Hammerschlag 1998, Hammerschlag 2005).

Ziekteverschijnselen bij chlamydia-infecties veroorzaakt door serotype L (LGV)

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

Een infectie met Ct-type L (LGV-type) kan gepaard gaan met ernstige klachten. Er zijn drie LGV-stadia te onderscheiden:

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

Inoculatiestadium: ter hoogte van de port d'entrée ontstaat een wondje dat vaak weinig opvalt en kortdurend aanwezig is (enkele dagen) waardoor het vaak gemist wordt.

Locoregionaal stadium: door invasie van Ct in de onderliggende weefsels ontstaat een soms heftig verlopende ontsteking van het slijmvlies. Daarnaast kan door versleping van Ct naar de regionale lymfeklieren lymfadenopathie ontstaan. Ontstoken lymfeklieren kunnen ruptureren met als gevolg chronische fistels.

Het late stadium: ten gevolge van een langdurig onbehandelde LGV- en/of Ct-infectie kunnen door fibrose van geïnfecteerd weefsel irreversibele complicaties optreden zoals stricturen betreffende presentaties zoals urethritis en darmpassagestoornissen. Daarnaast kan irreversibel lymfoedeem van externe genitaliën (elefantiasis) ontstaan ten gevolge van lymfevatdestructie.

Naast de drie verschillende LGV-stadia bepaalt de inoculatieplaats het klachtenpatroon. Bij een infectie van de uitwendige genitaliën (labia, penis en perianaal) kunnen de klassieke inguinale

bubo's (pijnlijke fluctuerende en abcederende lymfeklieren in de liezen) ontstaan. Inwendige infecties (vagina, cervix, proctum) kunnen langdurig onopgemerkt blijven omdat hierbij drainerende lymfeklieren betrokken zijn die bij uitwendig lichamelijk onderzoek gemist worden. Er worden drie LGV-syndromen onderscheiden:

- anorectale LGV;
- inguinale LGV;
- faryngeale LGV.

Anorectale LGV

Anorectale LGV is een infectie van het proctum die klachten geeft zoals anale afscheiding, pijn, jeuk, krampen, rectaal bloedverlies en obstipatie, veelal zonder aantoonbare lymfadenopathie in de liezen. Deze klachten zijn in de regel heftiger dan bij een proctitis veroorzaakt door serovars D-K. Hoger gelegen infecties (proctocolitis) veroorzaken diarree en systemische klachten zoals gewichtsverlies, koorts, en blijvende complicaties zoals anale stricturen en fistels.

Inguinale LGV

Een infectie van de uitwendige genitaliën geeft vaak aanleiding tot pijnlijke fluctuerende en abcederende lymfeklierzwellings (bubo's). Hierbij hoeven ter plekke van de port d'entrée geen afwijkingen (meer) aanwezig te zijn. Daarnaast verloopt deze infectie veelal zonder (Ct-) urethritis. Dit impliceert dat bij de aanwezigheid van bubo's aanvullende diagnostiek dient te worden ingezet om het oorzakelijk organisme te identificeren (zie verder onder [Diagnostiek](#)) (Wolkenstorfer 2004). Onbehandelde inguinale LGV kan leiden tot een chronische genitale ontsteking met de vorming van fistels en lokale obstructie van lymfevaten, resulterend in genitaal lymfoedeem (elefantiasis).

Faryngeale LGV

Inoculatie van de keelholte is zeldzaam en kan aanleiding geven tot slijmvliesafwijkingen ter plekke en cervicale lymfadenopathie. Vanwege de overeenkomsten tussen LGV en ontstekingsziekten van de darmen (IBD), hoort LGV in de differentiaaldiagnose bij proctitis of IBD, vooral onder hiv-positieve mannen (Hoie 2011, Lanjouw 2009).

Natuurlijke immuniteit

Een eerdere Ct-infectie resulteert niet in bescherming tegen re-infectie met Ct. Mogelijk treedt zelfs juist extra schade op door een heftiger immuunrespons (Cohen 1999). Een IgM-antilichaamrespons treedt bij een ongecompliceerde infectie met serovar D-K slechts bij een deel van de patiënten op (Stam 1999). Serologische testen kunnen daarom niet gebruikt worden bij de diagnostiek van asymptomatische Ct-infecties met de serotypen D-K. Bij invasief verloopende ernstigere Ct-infecties zoals bij LGV maar ook bij pelvic inflammatory disease (PID), is er meestal wel sprake van hoge antistofproductie en uitgebreide immunologische respons.

Reservoir

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

Besmettingsweg

Seksueel contact

De belangrijkste verspreidingsweg is onbeschermd seksueel contact waarbij slijmvlies met elkaar in aanraking komen (horizontale transmissie), te weten contact tussen penis-vagina (genitogeenitaal) en penis-anus (genitoanaal). Bij orogenitaal contact (pijpen en beffen) is

eveneens transmissie mogelijk. Dit is echter zelden het geval. Door auto-inoculatie kan besmetting van de ogen plaatsvinden. Ook kan via de vingers slijm van vagina of anus, sperma of menstratiebloed worden overgebracht naar (de slijmvliezen van) een ander. Het is mogelijk dat bij LGV het gebruik van besmette dildo's een rol speelt in de overdracht. Transmissie kan waarschijnlijk bespoedigd worden door beschadiging van het slijmvlies door het gebruik van anale douches.



Besmetting van moeder op kind

Tijdens de baring kan het kind worden geïnfecteerd (verticale transmissie). Tevens kan het intra-uterien gebeuren. Aan een Ct-infectie moet ook worden gedacht als één week tot 30 dagen na de bevalling bij de pasgeborene conjunctivitis optreedt (denk hierbij ook aan andere verwekkers zoals *N. gonorrhoeae*). Neonatale pneumonie veroorzaakt door Ct-infectie kan optreden één tot 3 maanden na de bevalling. Een perinataal verworven Ct-infectie kan langer dan een jaar aanwezig blijven in nasofarynx, tractus urogenitalis en rectum van zuigelingen (Hammerschlag 1999).

Besmettelijke periode

Vanwege het hoge percentage asymptomatische infecties is er weinig bekend over de gemiddelde infectieduur. Er bestaat onvoldoende inzicht in het natuurlijke beloop van de infectie. In meerdere studies is aangetoond dat in een jaar bij ongeveer 50% van de vrouwen met een asymptomatische Ct de infectie zonder antibioticabehandeling spontaan klaarde (Morré 2002, Molano 2005). Soms worden infecties al in korte tijd geklaard (Geisler 2010). In een Engelse studie werd een asymptomatische Ct-infectieduur van gemiddeld 1,31 jaar gevonden (95% CI 1,0-1,56) (Price 2016). Het is mogelijk dat patiënten door hun partners opnieuw geïnfecteerd worden ('pingpongeffect'). Na het starten van de behandeling wordt geadviseerd nog 1 week geen of alleen beschermde seks te hebben (condoom) om overdracht naar de partner(s) te voorkomen.

Over de besmettelijke periode en het natuurlijk beloop van LGV-Ct-infecties is geen duidelijkheid. Na het starten van de behandeling blijft Ct nog 16 dagen aantoonbaar (De Vries 2009). Op basis hiervan wordt gesteld dat patiënten besmettelijk blijven tot enkele weken na start van de behandeling. Het is bekend dat zonder antibiotische behandeling 20 jaar na de initiële infectie nog levensvatbare chlamydiabacteriën uit late LGV laesies kunnen worden gekweekt (Schachter 1978).

Besmettelijkheid

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

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

Omdat infectieuze personen met Ct vaak asymptomatisch en dus onontdekt zijn, bestaan er over de precieze besmettelijkheid van *C. trachomatis* per seksueel contact geen betrouwbare gegevens.

In een oudere studie waarbij diagnostiek door middel van kweek plaatsvond is gekeken naar de transmissiekans tussen mannen en vrouwen wanneer een van de partners een dubbele infectie heeft met zowel gonorrhoe als Ct. (Lycke 1980). Voor gonorrhoe is de transmissiekans van vrouw naar man 77% en van man naar vrouw 80%. Voor Ct is de transmissiekans van vrouw naar man 28% en van man naar vrouw 45%. De conclusie luidde dat gonorrhoe besmettelijker is dan Ct, maar dit kan vertekening zijn omdat gonorrhoe gemakkelijker te kweken is. Daarnaast moet men bedenken dat de studie werd verricht met de beperkte detectiemiddelen van toen.

Men kan op basis van deze getallen aannemelijk maken dat de transmissie van Ct van man naar vrouw gemakkelijker verloopt dan van vrouw naar man.

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

Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Chlamydia trachomatis LGV variant](#).

Microbiologische diagnostiek Diagnostische technieken bij Ct-infecties

1. Nucleïnezuuramplificatietechnieken (NAAT) (zoals PCR) op materiaal afgenomen door een professional uit cervix en urethra (rectum, anus, orofarynx en conjunctiva op indicatie).
2. Nucleïnezuuramplificatietechnieken (NAAT) (zoals PCR) op door arts (of de patiënt zelf) afgenomen materiaal zoals urine bij de man, een vaginale swab bij de vrouw of een anale swab (op indicatie).
3. Kweek, EIA/ELISA en DNA-hybridisatie. Deze technieken voor het aantonen van Ct-infecties zijn minder sensitief en daarom in Nederland weinig gebruikt.

Ad 1. en 2. Sensitiviteit en specificiteit van materiaal afgenomen door de professional dan wel de (goed ingelichte) patiënt zijn vergelijkbaar. Urinemonsters bij vrouwen zijn minder sensitief omdat cervicale infecties kunnen worden gemist.

Ad 3. Uit kostenoverwegingen worden deze technieken wel elders gebruikt.

Bij het maken van een uitstrijkje van de cervix of urethra moet wat harder met een wattenstok worden geschraapt of tenminste 10 seconden gedraaid worden om voldoende epitheelcellen in het afnamemateriaal te verzamelen. Serologische bepalingen hebben beperkt plaats in de diagnostiek, ze zijn ongevoeliger en onnauwkeuriger dan NAAT's. Tevens kan een serologische respons niet een actuele/recente infectie onderscheiden van een al geklaarde of behandelde infectie uit het verleden.

Bij klachten die kunnen wijzen op PID is het altijd van belang om lichamelijk onderzoek te verrichten (inclusief inwendig onderzoek), ook al wordt de uitstrijk door de patiënt zelf afgenomen (Schachter, 2005; Blake, 2008). Indien er anamnestic (o.b.v. seksuele technieken of o.b.v. klachtenpresentatie) een risico is voor een Ct-infectie elders (rectum, conjunctiva), dient ook van

deze locatie een uitstrijkje te worden gemaakt.

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

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

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

Diagnostiek bij LGV

Aanbevolen wordt om alle MSM met Ct-proctitis te onderzoeken op LGV, onafhankelijk van de hivstatus. In geval van proctitis en ulcera zijn weefselbiopten aan te raden (het meest gevoelig). Als de omstandigheden bioteren niet toelaten, volstaan NAAT-wattenstokuitstrijkjes. Uit fluctuerende lymfeklieren moet pus worden geaspireerd. Het steriele spuitje met pus kan (zonder naald) worden ingestuurd voor LGV-diagnostiek (Najafi, 1979). LGV-diagnostiek gebeurt in 2 stappen. Eerst wordt materiaal getest voor de species Ct. Als dit positief is, wordt LGV-specifieke NAAT gedaan. Bij patiënten die gewaarschuwd zijn voor LGV dient op de anatomische locatie waar Ct gevonden is doorgetypeerd te worden op LGV.

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

Proctoscopisch onderzoek kan bijdragen aan het vinden van een LGV-infectie in het incubatie-/asymptomatische stadium. Daarnaast is de aanwezigheid van een proctitis bij een MSM die receptief anaal contact heeft, verdacht voor een Ct- of Ng-infectie. Additioneel kan er bij aanwezigheid van een proctitis in een hivpositieve MSM een grampreparaat worden afgenomen voor directe diagnostiek waarbij de aanwezigheid van > 10 lymfocyten in het preparaat en de afwezigheid van diplokokken suggestief is voor een LGV-infectie (Van der Bij 2006). Verder is het van belang om de inguinale lymfeklieren en de onderbuik te palperen om aanwijzingen te vinden voor verdere LGV-stadia. Uiteindelijk blijft de uitslag van het materiaal afgenomen voor PCR-onderzoek de gouden standaard.

Bij genitale ulcera die verdacht zijn voor LGV (het vroege inguinale stadium) kan men Ct uitsluiten door middel van NAAT op een ulcusbodemitstrijk. Dit is vooral het geval bij MSM. Indien Ct wordt gevonden dient LGV-genovaranalyse plaats te vinden om contaminatie met een non-LGV-stam vanaf het slijmvlies uit te sluiten.

Overige diagnostiek

Pelvic inflammatory disease (PID) en epididymitis zijn primair klinische diagnoses. Ter ondersteuning kunnen algemene inflammatieparameters zoals BSE, CRP en leukocytose behulpzaam zijn. Bij de verdenking op PID is laparoscopie de gouden standaard voor het vaststellen van de diagnose. De positief voorspellende waarde van een klinische diagnose is 65%-90% vergeleken met de laparoscopische diagnose.

Op dit moment is er nog geen plaats voor Ct-'point of care'-sneltesten door de lage sensitiviteit. Thuisafnamekits, waarbij de diagnostiek thuis wordt afgenomen en naar een laboratorium wordt opgestuurd, kunnen eventueel worden toegepast als de patiënt daaraan de voorkeur geeft. Wel is het belangrijk deze patiënten te verwijzen naar de site van Soa Aids Nederland om een betrouwbare website met goede voorlichting en begeleiding te selecteren (<https://www.soa aids.nl/nl/soas/de-soa-test/hoe-werkt-het/soa-zelftest>).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Internationale studies tonen aan dat vooral jonge seksueel actieve vrouwen risico lopen op een urogenitale Ct-infectie. Dit wordt ook bevestigd in Nederlandse studies (van Bergen 2005, Götz 2005, Rours 2011; van den Broek 2010). Hierbij gaat het om vrouwen onder de 25 en vooral onder de 20 jaar. Dit risico is vooral gerelateerd aan grotere seksuele activiteit en wisselende partners, maar daarnaast waarschijnlijk ook aan het vaker voorkomen van ectropion van de cervix op jonge leeftijd (het slijmvlies waaruit ectropion is opgebouwd is gevoeliger voor Ct-infectie). Ook onder jonge mannen komt Ct vaak voor. Het risico op Ct-infecties blijkt af te hangen van een combinatie van risicofactoren (zoals leeftijd, sekse, seksueel gedrag, opleidingsniveau, etniciteit) en seksueel netwerk. In grote steden en onder Surinaamse en Antilliaanse bevolkingsgroepen wordt vaker Ct-infectie vastgesteld (Götz 2005, Rours 2011). Onder swingers (partnerruil) is een verhoogd risico voor Ct-infectie gevonden (Dukers 2010).

Omdat ook het aantal personen dat getest wordt op Ct is toegenomen en de testmethoden gevoeliger zijn geworden, is het onduidelijk of er sprake is van een werkelijke stijging van het aantal infecties in de populatie (Van der Bij 2011, Van den Broek 2016).

Anogenitale LGV komt in Nederland bijna alleen voor onder MSM die onbeschermd receptieve anale seks hebben met meerdere partners, van wie het grootste deel ook hivpositief (+/-70%) is (Spaargaren 2005, Van der Bij 2006, Van den Broek, 2016). Anogenitale LGV is geassocieerd met seksueel hoogrisicogedrag en het gebruik van klysma's (darmspoelingen) voordat anaal seksueel contact plaatsvindt (De Vries 2008).

Omdat LGV gepaard kan gaan met ulcera, bestaat er ook een verhoogd risico op de transmissie van hiv, hepatitis B en hepatitis C.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Een Ct-cervicitis kan opstijgen en dan een verhoogd risico op complicaties (PID) geven bij instrumentele ingrepen zoals een abortus en plaatsing van een IUD. Dit komt doordat de cervixbarrière wordt doorbroken. Ook bij mensen met een verlaagde afweer kan het beloop ernstiger zijn.

Onbehandelde Ct-LGV-infecties verlopen vaker ernstiger en geven vaak meer complicaties dan gewone Ct-infecties (zie onder [Ziekteverschijnselen](#)).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

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

Lymphogranuloma venereum (LGV) was tot 2004 een soa die beperkt leek tot tropische gebieden en in Nederland alleen als importziekte werd gediagnosticeerd. Vanaf 2004 volgden meldingen van LGV-uitbraken uit de rest van Nederland, omliggende landen in Europa en de Verenigde Staten, hoofdzakelijk onder MSM (Bremer 2006).

In België, Denemarken, Ierland, Engeland, Duitsland, Spanje, Portugal, Frankrijk en Nederland werd het voorkomen van LGV gerapporteerd in de periode van 1990-2009 (White 2009). Tijdens deze hele periode werden 1398 gevallen gemeld, waaronder 413 in Nederland. Van de personen waar de seksuele geaardheid van bekend was, was 98% MSM. Van 600 gevallen was de hivstatus bekend, van deze groep was 70% hivpositief (Rönn 2011).

Niet veel landen rapporteren LGV, mede vanwege het feit dat LGV bevestigd moet worden met een genotyperingstest (de incidentie zal in werkelijkheid hoger liggen) (ECDC surveillance report 2009).

Voorkomen in Nederland

In Nederland werden in 2015 bijna 18.585 personen met Ct-infectie gediagnosticeerd in de soacentra, een stijging van 1,1% ten opzichte van het voorgaande jaar.

Het daadwerkelijke aantal Ct-infecties in Nederland wordt echter rond de 60.000 per jaar geschat.

De grootste toename was bij heteroseksuele mannen (13,9% in 2013 en 16,1% in 2014). Van de vrouwelijke bezoekers had 14,2% een Ct-infectie en van MSM 10,1%. Ct komt het meest voor bij vrouwen en heteroseksuele mannen onder de 20 jaar (21,0%) en bij mensen die hiervoor zijn gewaarschuwd door besmette partners (34,0%) (Van den Broek 2016). Onderzoek onder Rotterdamse zwangeren toonde eveneens een verhoogd risico voor vrouwen onder de 20 jaar (13,5%), voor Antilliaanse, Kaapverdiaanse of Surinaamse vrouwen (respectievelijk 16,2%, 10,8% en 9,1%) en voor alleenstaande vrouwen (11,9%) (Rours 2011). In de huisartsenpraktijken in Nederland werden in 2014 naar schatting 35.000 Ct-infecties vastgesteld (Van den Broek 2016).

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

In 2003 werd een cluster van LGV-infecties onder MSM gerapporteerd in Rotterdam. Sindsdien worden ook in de rest van Nederland en andere westerse landen LGV-infecties gerapporteerd onder MSM, van wie het merendeel (70%) hivgeïnfecteerd is (Koedijk 2009, Nieuwenhuis 2003, Nieuwenhuis 2004) Er is ook een aantal LGV-patiënten beschreven met een hepatitis C-co-infectie. (Götz 2004, Agtmael 2004). In de periode 1990-2009 werden 413 LGV-gevallen gemeld in Nederland (ECDC 2011). In 2015 werden 179 LGV-patiënten gediagnosticeerd, waarvan 63,1% hivpositief was (Van den Broek 2016). LGV is nu een in Nederland endemisch voorkomende soa.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van chlamydia-infecties in Nederland:

- [Chlamydia trachomatis \(RIVM.nl\)](#)
- [Virologische weekstaten](#)

Preventie

Immunisatie

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

Algemene preventieve maatregelen

Vermijden van genitaal slijmvliescontact. Seksuele overdracht van Ct kan sterk worden verminderd doch niet in alle gevallen worden voorkomen door het gebruik van condooms, aangezien condooms niet altijd bijtijds of goed (denk bijvoorbeeld aan scheuren of afglijden) worden gebruikt.

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

Proefimplementatie van een systematische selectieve screening in Nederland in 2008-2011 liet maar zeer beperkte invloed op de prevalentie van Ct-infecties in de interventiegebieden zien. Tevens had de screening een ongunstige kosteneffectiviteitsratio (Van den Broek 2011, Schmid 2011, Trienekens 2012, De Wit 2015), zodat een nationale uitrol van deze screening niet heeft plaatsgevonden (VWS 2011).

In de ECDC-review uit 2015 waarin gekeken werd naar de uitkomstmaat incidentie van PID wordt geconcludeerd dat er geen duidelijk bewijs bestaat dat de effectiviteit van screening aantoot (ECDC 2015).

Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

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

Inschakelen van andere instanties

Voor contactopsporing en partnerwaarschuwing kunnen sociaal verpleegkundigen van de GGD worden ingeschakeld.

Bronopsporing

Soazorg is niet compleet zonder partnerwaarschuwing en partnerbehandeling. Hierbij is de patiënt bij wie de soadiagnose is gesteld de indexpatiënt. Wanneer nu alle risicopartners (zie [Contactonderzoek](#)) kunnen worden opgespoord, onderzocht en behandeld (inclusief verdere bron- en contactopsporing) worden infectieketens doorbroken, wat bewezen leidt tot een daling van soaprevalentie.

Partnerwaarschuwing voor chlamydia kan in Nederland nooit afgedwongen worden. De cliënt moet altijd toestemming geven. Met de cliënt wordt besproken of en door wie welke partner(s) gewaarschuwd worden. Het meegeven en gebruiken van zogenaamde waarschuwingsstroken en schriftelijk informatiemateriaal kan ondersteunend zijn bij het waarschuwen en behandelen van partner(s).

Grote aantallen (anonieme) partners kunnen partnerwaarschuwing aanzienlijk bemoeilijken. Als er hierbij sprake is van een of enkele specifieke locaties waar deze contacten zijn opgedaan, dan kan actieve waarschuwing ter plekke uitkomst bieden. Dit is vooral een taak van lokale GGD'en.

Contactonderzoek

Partnerbehandeling is gebaseerd op het principe dat de vaste partners blind (dat wil zeggen: in afwachting van laboratoriumonderzoek) worden meebehandeld. Dit blind behandelen gebeurt om re-infectie en verdere verspreiding via de risicopartners in een zo vroeg mogelijk stadium te voorkomen.

De behandeling wordt ingezet direct na afname van materiaal voor een volledige soascreening. De behandeling bestaat uit een antibioticakuur die standaard wordt gegeven voor de soa waarmee de risicopartner mogelijk is besmet. Contacten van een LGV-patiënt worden behandeld als een urogenitale Chlamydia-infectie. Indien bewezen is dat zij zelf ook een LGV-infectie hebben, worden zij hiervoor alsnog aanvullend behandeld. Indien Ct-infectie bij een pasgeborene wordt vastgesteld, zullen de ouders verwezen moeten worden voor nader onderzoek en behandeling. Bij een Ct-infectie in het oog is een PCR genitaal en op indicatie op andere testlocaties aanbevolen.

Het uitdelen van medicatie aan indexpatiënt ten behoeve van zijn/haar risicopartners die de voorschrijver niet kent ('patient delivered partner therapy': PDPT) is in Nederland niet toegestaan en nog controversieel, hoewel inmiddels wel een randomized controlled trial heeft uitgewezen dat deze PDPT leidt tot meer behandelde partners en minder re-infecties bij de indexpatiënt (Golden 2007, Stekler 2005).

Bij symptomatische infecties worden seksuele partners van de afgelopen 4-6 weken benaderd. Op praktische gronden vindt bij asymptomatische Ct-infectie als ook bij LGV-infecties partnerwaarschuwing plaats van alle seksuele partners uit de 6 maanden voorafgaand aan de klachten. Als duidelijk is dat de infectie al langer moet hebben bestaan (bijvoorbeeld omdat er de afgelopen 6 maanden geen seksueel contact heeft plaatsgevonden), wordt zo mogelijk verder teruggegaan in de tijd. Het is bekend dat Ct-infecties meerdere jaren asymptomatisch kunnen persisteren. Het is belangrijk dit zowel de indexpatiënt als de risicopartner uit te leggen om misverstanden binnen vaste relaties te voorkomen (CDC 2015).

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

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

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

Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Buiten de blinde behandeling van partners in het kader van contactopsporing is er geen indicatie voor profylactische behandeling. Vooral met betrekking tot LGV-infecties vermindert consequent condoomgebruik het risico op transmissie. Medicamenteuze profylaxe is niet aan te bevelen vanwege de bijwerkingen en resistentievorming.

Behandeling urogenitale chlamydia-infecties

De behandeling van geïnfecteerde patiënten voorkomt seksuele transmissie van de aandoening. Het is van belang om de behandeling snel te starten om complicaties te voorkomen.

Zie voor sociaalverpleegkundige handelingen het Stappenplan [Gonorrhoe, urogenitale Chlamydia trachomatis-infectie en lymfogranuloma venereum](#).

Aanbevolen behandeling van cervicale en/of urethrale chlamydia-infecties

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

Doxycycline is gecontra-indiceerd bij zwangeren.

Alternatieve behandeling van cervicale en/of urethrale chlamydia-infecties

(bijvoorbeeld bij allergie)

- Amoxicilline 500 mg p.o., 3 dd gedurende 7 dagen; OF
- Levofloxacin 500 mg p.o., 1 dd gedurende 7 dagen; OF
- Ofloxacin 400 mg p.o. 2 dd gedurende 7 dagen (CDC 2015).

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

Aanbevolen behandeling van rectale chlamydia-infecties

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

In een meta-analyse van 12 klinische trials van azitromycine versus doxycycline werd een genezingspercentage van 97% en 98% respectievelijk gezien, mits deze adequaat worden ingenomen (Lau 2002). Het probleem bij doxycycline is vooral de therapietrouw aangezien er meerdere tabletten geslikt moeten worden. De behandeling moet dan ook zonder onderbreking worden afgemaakt. Compliance is van groot belang en dient zwaar te wegen in therapiekeus.

Ook een recente studie in een gesuperviseerde situatie met direct geobserveerde therapie (gevangenis) toonde hoge genezingspercentages voor azitromycine en doxycycline (Geisler 2015). Alleen bij anale infecties is doxycycline effectiever (Lau 2002, Kong 2014, Geisler 2015). Hoewel recent onderzoek laat zien dat simultane anale infecties bij vrouwen vaak voorkomen, ook als er geen anale seks is geweest, is het echter onduidelijk of doxycycline bij vrouwen nu aangewezen is bij een genitale Ct-infectie. Verder kleven er de nodige bijwerkingen aan doxycycline en is het middel gecontra-indiceerd bij zwangeren. Het advies is om azitromycine de voorkeur te blijven geven bij de behandeling van urogenitale ongecompliceerde chlamydia-infecties.

Behandeling LGV

Zie voor sociaalverpleegkundige handelingen het Stappenplan Gonorrhoe, urogenitale Chlamydia trachomatis-infectie en LGV.

Aanbevolen behandeling van LGV

- Doxycycline 100 mg p.o., 2 dd gedurende 21 dagen

Alternatieve behandeling van LGV

- Erytromycine 500 mg p.o., 4 dd gedurende 21 dagen

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

Ct-type LGV is in staat tot 16 dagen te persisteren onder doxycyclinetherapie (De Vries 2009). Om die reden wordt langduriger behandeld dan bij de overige Ct-typen. Er zijn geen aanwijzingen dat LGV-infecties langer dan deze 3 weken behandeld behoeven te worden. Bij het persisteren van klachten is dat veelal te wijten aan het effect van de antibiotica op de darmflora. Bij verergering van de klachten of het optreden van anatomische complicaties (stricturen, oedemen, fistels) dient direct verwezen te worden naar een chirurg/uroloog.

Lymfeklierzwellingen (bubo's) moeten worden ontlast middels aspiratie (en niet middels incisie) om suppuratie en fisteling te voorkomen. Aspiratie van bubo's geeft minder kans op fisteling. Om deze kans verder te verminderen is het beter dit te doen onder antibiotische bescherming (Najafi 1979).

Aanvullend klinisch beleid bij urogenitale en rectale chlamydia-infecties

Tot nu toe is er bij Ct-infectie geen noemenswaardige resistentie tegen de gebruikte eerstekeusgeneesmiddelen gebleken. Vanwege het frequenter voorkomen van therapiefalen bij tweede keuspreparaten is een controletest 4 weken na behandeling met een tweedekeuspreparaat noodzakelijk. Daarnaast blijken bij personen die behandeld zijn voor een Ct-infectie meer re-infecties binnen een jaar na de behandeling op te treden. Zo waren bij

herhaalde Ct-diagnostiek bij deelnemers aan een screeningsonderzoek 5 van 48 eerder positief geteste deelnemers opnieuw positief voor Ct (10,4%; 95% CI, 1.8-19.1) tegenover slechts 4 van 139 eerder Ct-negatieve personen (2,9%; 95% CI, 0.1-5.7) (Fisher exact test $P = 0.05$) (Veldhuijzen 2005, Götz 2013).

Om pingponginfecties te voorkomen moeten uiteraard ook de huidige partners behandeld worden. Bij asymptomatische infecties van onbekende duur worden vroegere partners gewaarschuwd tot 6 maanden terug. Eventueel kunnen ook digitaal (via partnerwaarschuwing.nl) ex-partners gewaarschuwd worden. Bij klinisch ernstige complicaties of bij een verdenking op PID of epididymitis wordt na afname van materiaal voor laboratoriumonderzoek laagdrempelig gestart met een combinatie van antibiotica. Tijdige en snelle behandeling vermindert de kans op infertiliteit.

Behandeling van chlamydia-infecties bij zwangeren, pasgeborenen en kinderen

Zie onderstaande paragrafen (klik aan om open te klappen).



Aanbevolen behandeling van zwangeren met een Chlamydia-infectie

Behandeling van geïnfecteerde zwangere vrouwen voorkomt transmissie van Ct naar de pasgeborene tijdens de partus en verlaagt het risico op vroeggeboorte.

- Azitromycine 1000 mg p.o., eenmalig; OF
- amoxicilline 500 mg p.o., 3 dd voor 7 dagen.

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

Screening van risico-zwangeren op Ct-infectie is in Nederland nog een punt van discussie en maakt geen deel uit van de routinezwangerschapscontroles. In Amerikaanse richtlijnen is het screenen op Chlamydia trachomatis in de zwangerschap wel routine. Dit is gebaseerd op onderzoek waarbij bij zwangere vrouwen met een onbehandelde Chlamydia-infectie meer prematuur gebroken vliezen en kinderen met laag geboortegewicht voorkomen, dan bij zwangere vrouwen met een behandelde chlamydia-infectie of een negatieve Chlamydia trachomatis-test. In prospectief Nederlands onderzoek werd bevestigd dat Chlamydia-infectie geassocieerd is met vroeggeboorte, maar niet met een laag geboortegewicht. De overall prevalentie van Ct-infectie in

dit onderzoek was 3,9% (Rours 2011).



Nacontrole zwangeren

Zwangere vrouwen die jonger zijn dan 25 jaar en/of een verhoogde kans hebben op Ct-infectie (in geval van nieuwe of meerdere partners) dienen een nacontrole te krijgen in het derde trimester van de zwangerschap om maternale postnatale complicaties en Ct-infectie van de pasgeborene te voorkomen. Er zijn twee indicaties om nacontrole uit te voeren ter uitsluiting van therapiefalen (1) en ter opsporing van een re-infectie, bijvoorbeeld bij aanhoudende klachten (2).

Ad 1. Indien bij Ct mogelijk therapiefalen kan zijn opgetreden is nacontrole 4-tot 6 weken na het afronden van de behandeling aan te bevelen. Dit is het geval indien niet is behandeld met de eerstekeusmiddelen azitromycine of doxycycline of wanneer er twijfels bestaan over therapietrouw. Nacontrole is niet zinvol binnen de periode van 4 weken na behandeling omdat dit bij gebruik van NAAT-testen klinisch niet-relevante uitslagen kan geven, dit is sterk afhankelijk van welke type NAAT wordt gebruikt. Overleg bij twijfel met de arts-microbioloog die de test uitvoert. Indien de nacontrole van 6 weken bij een zwangere na de geplande datum van de bevalling valt, dan al eerder testen na 3 weken.

Ad 2. Uit studies is gebleken dat vooral bij vrouwen veelvuldig re-infecties optreden, ook na adequate behandeling, contactopsporing en partnerwaarschuwing. Voor vrouwen die veel risico lopen (bijvoorbeeld vanwege meerdere seksuele partners, vrouwen onder de 25, of bij onveilig seksueel gedrag) is het aan te bevelen zich jaarlijks te laten controleren op soa, inclusief Ct (CDC 2010).



Behandeling van pasgeborenen met chlamydia-infecties

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

Behandeling met erythromycine duurt lang en is in 20% van de gevallen niet succesvol gebleken, waardoor een tweede kuur nodig kan zijn (Hammerschlag 1982). Daarom is follow up van behandelde pasgeborenen inclusief een 'test of cure' aanbevolen. Erythromycine bij pasgeborenen geeft vaak gastro-intestinale bijwerkingen, heeft interacties met andere medicatie en is geassocieerd met pylorushypertrofie bij pasgeborenen (Mahon 2001, Rosenman 2003).

Het risico op pylorushypertrofie na behandeling met andere macroliden is niet bekend. Ervaring met andere macroliden bij pasgeborenen met Ct-infectie is zeer beperkt.

Het CDC adviseert in de richtlijn van 2015 nog steeds systemisch erytromycine en, bij gebrek aan betere data betreffende azitromycinegebruik, als alternatief azitromycine. Het gebruik van azitromycine voor neonatale Ct-infectie is in slechts 1 studie geëvalueerd, waarvan het aantal geïnccludeerde patiënten te laag was om definitieve aanbevelingen te kunnen doen (Hammerschlag 1998, CDC 2015). De effectiviteit van de aanbevolen dosis 20 mg/kg/dag azitromycine 1 dd gedurende 3 dagen was gelijk aan 2 weken erytromycinegebruik. Azitromycine is geaccepteerd voor de behandeling van pertussis bij pasgeborenen en was als zodanig niet geassocieerd met pylorushypertrofie (Friedman 2004). Recent retrospectief onderzoek laat echter ook een associatie van azitromycine met pylorushypertrofie zien. Deze associatie is minder dan voor erytromycine en minder bij gebruik na de leeftijd van 14 dagen (Eberly 2015). In Nederland wordt in sommige klinieken claritromycine gebruikt bij neonatale Ct-infectie, hoewel geen studies hieromtrent bekend zijn. Ervaring met andere macroliden bij pasgeborenen met Ct-infectie is zeer beperkt en het risico op pylorushypertrofie na behandeling met andere macroliden is ook niet bekend. Op basis van bovenstaande en de recente aanbeveling in de WHO-richtlijn 2016 is gekozen voor azitromycine als eerstekeusbehandeling.

Aanbevolen behandeling van pasgeborenen met chlamydia-infecties

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

Alternatieve behandeling van pasgeborenen met chlamydia-infecties

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



Aanbevolen behandeling van kinderen met chlamydia-infecties

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

- Kinderen ? 1 maand en < 45 kg: azitromycine 10 mg/kg/dag 1 x daags gedurende 5 dagen p.o.



- Kinderen ? 45 kg: azitromycine 1000 mg eenmalig p.o.

Alternatieve behandeling van kinderen met chlamydia-infecties

Erytromycine 30-50 mg/kg/dag p.o., verdeeld in 3-4 doses voor 10-14 dagen met een maximale dosering afhankelijk van de leeftijd:

- 1 maand tot 4 jaar: maximaal 500 mg/dag; bij ernstige infectie 1000 mg/dag;
- 4 jaar tot 8 jaar: maximaal 750 mg/dag; bij ernstige infectie 1500 mg/dag;
- 8 jaar tot 12 jaar: maximaal 1000 mg/dag; bij ernstige infectie 2000 mg/dag;
- 12 jaar tot 15 jaar: maximaal 1500 mg/dag; bij ernstige infectie 3000 mg/dag;
- ? 15 jaar: maximaal 2000 mg/dag; bij ernstige infectie 4000 mg/dag of 'adolescenten conform volwassenen'.



Nacontrole bij neonaten

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

Behandeling SARA en Ct-conjunctivitis

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

Rifampicine werd toegevoegd om de Ct-genexpressie te verminderen. Het heeft de voorkeur om het gebruik van rifampicine zoveel mogelijk te beperken tot de behandeling van tuberculose. Daarom wordt op dit moment aangeraden pas naar combinatiebehandeling met antibiotica over te stappen indien symptomatische behandeling met NSAID's onvoldoende effect heeft.

Aanbevolen behandeling van SARA

- ReA bij SARA: NSAIDs, steroïden (intra-artculaire injectie of oraal), DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), anti TNF, eventueel antibiotica;
- Infectieuze urethritis bij SARA: azitromycine 1000mg p.o., eenmalig
- Conjunctivitis bij SARA: is mild en gaat meestal vanzelf over;
- Uveïtis: in principe is dit een steriele uveïtis welke initieel behandeld dient te worden met steroiddruppels en mydriatica en indien niet goed reagerend op steroïden (subtenon, oraal), DMARD's, anti TNF.

Aanbevolen behandeling van chlamydia-conjunctivitis bij volwassenen

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

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

Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling

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

Nacontrole

Nacontrole bestaat uit het herhalen van een Ct-NAAT-test van de eerder besmet bevonden locatie. Behalve bij zwangere vrouwen en bij afwijkende therapiekeuze wordt nacontrole 3-6 weken na het afronden van de behandeling niet geadviseerd. Als klachten echter aanhouden en bij twijfel over therapietrouw of als niet is behandeld met eerstekeusmiddelen azitromycine of doxycycline is nacontrole wel geïndiceerd. (zie hierboven onder Behandeling van chlamydia-infecties bij zwangeren, pasgeborenen en kinderen).

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

Alleen anatomische complicaties zijn indicaties voor nacontrole bij LGV-Ct-infecties.

Historie

In 1907 zagen Halberstaedter en von Prowazek, medewerkers van Albert Neisser, intracytoplasmische insluitsels in conjunctivale schaafwonden van patiënten met trachoom. Terwijl zij dit als een besmettelijke verwekker zagen en insluitsels rondom de celkern zagen, gaven zij het de naam Chlamydozoa (het Griekse chlamys betekend 'mantel'). In eerste instantie werd Chlamydozoa als een protozoa gezien, vervolgens als virus, om uiteindelijk bestempeld te worden als een micro-organisme dat in feite een gespecialiseerde bacterie was welke intracellulair bestond. In 1957 isoleerden T'ang en zijn collega's het micro-organisme van patiënten met trachoom met behulp van kippeneieren. In 1965 werd uiteindelijk voor het eerst het pathogeen vermeerderd via een celkweek door Gordan en Quan (Taylor-Robinson 2017).

Literatuur

- van Agtmael MA, Perenboom RM. Twee hivpositieve mannen met anorectale lymphogranuloma venereum en hepatitis C: opkomende soa's. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148 (51): 2547-2550.
- Alexander ER, Harrison HR. Role of Chlamydia trachomatis in perinatal infection. *Rev Infect Dis* 1983 Jul-Aug; 5 (4): 713-719.
- Althaus CL, Heijne JC, Low N. Towards more robust estimates of the transmissibility of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 402-404.
- Andrews WW et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep; 183 (3): 662-668.
- Attenburrow AA, Barker CM. Chlamydial pneumonia in the low birthweight neonate. *Arch Dis Child* 1985 Dec; 60 (12): 1169-1172.
- Barbee LA et al. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extragenital gonorrhoea and chlamydial infections in men who have sex with men sexually transmitted disease clinic patient. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 168172.
- de Barbeyrac B et al. Chlamydia trachomatis infection in children: do not forget perinatal acquisition: a case report of a 7-year old girl, C. trachomatis infected, presumed sexually assaulted. *J Forensic Leg Med* 2010 Feb; 17 (2): 96-98.
- Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 21: 70-76.

- Bechtel K. Sexual abuse and sexually transmitted infections in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010 Feb; 22 (1): 94-99.
- Beem MO, Saxon EM. Respiratory-tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1977 Feb 10; 296 (6): 306-310.
- Bell TA et al. Delayed appearance of *Chlamydia trachomatis* infections acquired at birth. *Pediatr Infect Dis J* 1987 Oct; 6 (10): 928-931.
- Bell TA et al. Chronic *Chlamydia trachomatis* infections in infants. *JAMA* 1992 Jan 15; 267 (3): 400-2. Erratum in: *JAMA* 1992 Apr 22-29; 267 (16): 2188.
- Bell TA et al. Risk of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* by mode of delivery. *J Infect* 1994 Sep; 29 (2): 165-169.
- van Bergen JEAM et al. Prevalence of urogenital *Chlamydia trachomatis* increases significantly with level of urbanisation and suggests targeted screening approaches: results from the first national population based study in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 17-23.
- van Bergen JEAM et al. *Chlamydia screening 2008-2010: resultaten, conclusies en aanbevelingen*. Soa Aids Nederland 2010.
- van der Bij AK et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15; 42 (2): 186-194.
- van der Bij AK, de Vries HJC. Seksueel overdraagbare infecties. In: Hoepelman AIM et al. *Microbiologie en infectieziekten*. Tweede druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2011.
- Black CM et al. Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Jul; 28 (7): 608-613.
- Blake DR et al. Cost-effectiveness of screening strategies for *Chlamydia trachomatis* using cervical swabs, urine, and self-obtained vaginal swabs in a sexually transmitted disease clinic setting. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 649-655.
- Bremer V, Meyer T, Marcus U, Hamouda O. Lymphogranuloma venereum emerging in men who have sex with men in Germany. *Euro Surveill* 2006 Sep; 11 (9): 152-154.
- Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4.
- van den Broek IV et al. Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract* 2010 May 20; 11: 39.
- van den Broek IVF et al. Main results and impact analysis of annual *Chlamydia* screening in a large register-based programme in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2011; 87: Suppl 1 A45.
- van den Broek IVF et al. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.
- Broeze KA et al. *Chlamydia* antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. *Human and Reproduction Update* 2011; 17: 301-310.
- Carlin E, Flew S. Sexually acquired reactive arthritis. *Clinical Medicine* 2016; 16: 2193-2196.
- Carter JD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010 May; 62 (5): 1298-1307.
- CDC. *Chlamydial infections*. In: *2010 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. MMWR December 2010; 59 (12): 44-49.
- CDC. *Chlamydial infections*. In: *2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

- Chan PA et al. Extragenital infections caused by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: a review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016; 2016: 5758387.
- Cohen SD, Azimi PH, Schachter J. Chlamydia trachomatis associated with severe rhinitis and apneic episodes in a one-month-old infant. *Clin Pediatr (Phila)* 1982 Aug; 21 (8): 498-499.
- Cohen CR, Brunham RC. Pathogenesis of chlamydia induced pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 21-24.
- Colarizi P et al. Chlamydia trachomatis-associated respiratory disease in the very early neonatal period. *Acta Paediatr* 1996 Aug; 85 (8): 991-994.
- Darville T. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005 Oct; 16 (4): 235-244.
- Darville T, Rours GIJG. Chlamydia trachomatis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th Edition. Elsevier, 2012: 883-889 [chapter 167].
- Deschenes J, Seamone C, Baines M. The ocular manifestations of sexually transmitted diseases. *Can J Ophthalmol* 1990; 25: 177-185.
- Dukers-Muijters NHTM et al. Older and swinging: need to identify hidden and emerging risk groups at STI clinic. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 315-317.
- Dukers-Muijters NHTM et al. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women and men? Evidence and opinion. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 533.
- Dukers-Muijters NHTM et al. Design of the FemCure study: prospective multicentre study on the transmission of genital and extragenital Chlamydia trachomatis infections in women receiving routine care. *BMC Infectious diseases* 2016; 16: 381.
- Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nyland CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics* 2015; 135: 483-488.
- ECDC surveillance report. *Sexually transmitted infections in Europe 1990-2009*. European Center for Disease Prevention and Control, 2011.
- ECDC surveillance report. *Sexually transmitted infections in Europe 2013*. European Center for Disease Prevention and Control, 2015.
- Fischer JH et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Feb; 56 (2): 715-724.
- Friedman DS et al. Surveillance for transmission and antibiotic adverse events among neonates and adults exposed to a healthcare worker with pertussis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Nov; 25 (11): 967-973.
- Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis* 2010 Jun 15; 201 Suppl 2: S104-S113.
- Geisler WM et al. Azithromycin versus doxycycline for urogenital Chlamydia trachomatis infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2512-2521.
- Golden MR et al. Evaluation of a population-based program of expedited partner therapy for gonorrhea and chlamydial infection. *Sex Transm Dis* 2007 Aug; 34 (8): 598-603.
- Götz HM et al. Cluster van lymphogranuloma venereum onder homoseksuele mannen in Rotterdam, met grensoverschrijdende gevolgen. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2004; 148: 441-442.
- Götz HM et al. A prediction rule for selective screening of Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2005 Feb; 81 (1): 24-30.
- van der Haar NM, Kilic E. Soa's in het oog. *SekSoa magazine* 2010 Dec; jaargang 1, nummer 4.
- Hammerschlag MR. Activity of trimethoprim-sulfamethoxazole against Chlamydia trachomatis in vitro. *Rev Infect Dis* 1982 Mar-Apr; 4 (2): 500-505.
- Hammerschlag MR. Chlamydial infections. *J Pediatr* 1989 May; 114 (5): 727-734. Review.

- Hammerschlag MR et al. Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989 Mar 23; 320 (12): 769-772.
- Hammerschlag MR et al. Use of polymerase chain reaction for the detection of Chlamydia trachomatis in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 293-297.
- Hammerschlag MR et al. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Nov; 17 (11): 1049-1050.
- Hammerschlag MR. Chlamydial infections in infants and children. In: Holmes KK (ed). *Sexually transmitted diseases*. McGraw-Hill, NYC, 1999 [Chapter 83].
- Hammerschlag MR. Nucleic acid amplification tests (polymerase chain reaction, ligase chain reaction) for the diagnosis of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care* 2005 Oct; 21 (10): 705.
- Harrison HR, English MG, Lee CK, Alexander ER. Chlamydia trachomatis infant pneumonitis: comparison with matched controls and other infant pneumonitis. *N Engl J Med* 1978 Mar 30; 298 (13): 702-708.
- Hathorn E, Opie C, Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal Chlamydia trachomatis in men and women? *Sex Transm Infect* 2012; 88: 352-354.
- Hoebe C, van Liere G, Niekamp AM, Dukers-Muijers N. Epidemiology oral session 7: Neglected issues in anal STIs and transmission: O1-S07.04 Many missed STI when only testing urogenitally without systematic anorectal and oropharyngeal screening in swingers and MSM. *Sex Transm Infect* 2011; 87: A39-A40.
- Hoie S, Knudsen LS, Gerstoft J. Lymphogranuloma venereum proctitis: a differential diagnose to inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 503-510.
- Holmes KK et al. *Watts Sexually Transmitted Diseases*. 4th edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008.
- Jacobson GF et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1352-1356.
- Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 197-202.
- Kent CK et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 67-74.
- Koedijk FDH et al. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS* 2012 Sep; 23 (9): 626-631.
- Koedijk FDH et al. *Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2008*. RIVM-rapport 210261005. RIVM, 2009.
- Kong FY et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 193-205.
- Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502.
- Lanjouw E et al. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 532-533.
- Lanjouw E et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* 2015; 27: 333-348.
- Lamontagne SD et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16-24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the Chlamydia Recall Study Advisory Group. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 292-303.

- van Liere GAFS et al. Prevalence of and factors associated with rectal only Chlamydia and Gonorrhoea in women and in men who have sex with men. *PLoS One* 2015; 10: e0140297.
- Lycke E et al. The risk of transmission of genital Chlamydia trachomatis infection is less than that of genital Neisseria gonorrhoeae infection. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 6-10.
- Lynn W, Lightman S. Ocular infections associated with sexually transmitted diseases and HIV/AIDS. In: Holmes KK et al. *Sexually Transmitted diseases*. 4th ed. Mc Graw-Hill Companies, 2008: 1227-1244.
- Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 90-92. Review.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001 Sep; 139 (3): 380-384.
- Mangione-Smith EJ, O'Leary J, McGlynn EA. Health and cost-benefits of Chlamydia screening in young women. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 309-316.
- Mazzoli S et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol* 2010; 57 (4): 708-714.
- MMWR Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men--Netherlands, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 Oct 29; 53 (42): 985-988.
- Molano M et al. The natural course of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005; 191: 907-916.
- Morré SA et al. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J STD AIDS* 2002; 13 Suppl 2: 12-18.
- [Multidisciplinaire Richtlijn soa's, versie 2018, update 2019.](#)
- Najafi JA et al. Surgical aspects of inguinal lymphogranuloma venereum. *Mil Med* 1979; 144: 697.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 453-455.
- Nieuwenhuis RF et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 996-1003.
- Ostergaard L, Andersen B, Moller JK, Olesen F. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: a cluster-randomized 1 year followup study. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 951-957.
- Park J et al. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men: San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 482-484.
- Patamasucon P, Rettig PJ, Faust KL, Kusmiesz HT, Nelson JD. Oral v topical erythromycin therapies for chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child* 1982 Sep; 136 (9): 817-821.
- Peipert JF. Clinical practice: genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; 18; 349: 2424-2430. Review.
- Persson K, Rönnerstam R, Svanberg L, Pohla MA. Neonatal chlamydial eye infection: an epidemiological and clinical study. *Br J Ophthalmol* 1983 Oct; 67 (10): 700-704.
- Pitsouni E, Lavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 213-221.
- Price M et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multiparameter evidence synthesis. *Health Technol Assess* 2016; 20; 1-250.
- Quinn TC et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996 Dec 4; 276 (21): 1737-1742.

- Quint KD et al. Mucocutane afwijkingen bij reactive arthritis door Chlamydia trachomatis. *Ned Tijdschr. Geneesk* 2010; 154: A1614.
- Rahangdale L et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 106-110.
- Redmond SM et al. Genital chlamydia prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0115753.
- RIVM. *Seksueel overdraagbare aandoeningen, waaronder HIV, in Nederland in 2009*. RIVM-rapport. RIVM, 2010.
- Rönn MM, Ward H. The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011 Mar 18; 11: 70.
- Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM, Kleiman MB. Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to Chlamydia trachomatis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Jun; 157 (6): 565-571.
- Ross JD. Pelvic inflammatory disease: how should it be managed? *Curr Opin Infect Dis* 2003 16: 37-41. Review.
- Rours IG et al. Chlamydia trachomatis as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants. *Pediatrics* 2008 Feb; 121 (2): e321-6.
- Rours GI et al. Chlamydia trachomatis respiratory infection in Dutch infants. *Arch Dis Child* 2009 Sep; 94 (9): 705-707.
- Rours GI et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011 Jun; 26 (6): 493-502.
- Saxon C, Hughes G, Ison C. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 112-116.
- Schachter J, Atwood G. Chlamydial pharyngitis? *J Am Vener Dis Assoc* 1975 Sep; 2 (1): 12.
- Schachter J. Chlamydial infections. *N Engl J Med* 1978; 298: 428-435, 490-495, 540-549.
- Schachter J et al. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. *JAMA* 1986 Jun 27; 255 (24): 3374-3377.
- Schachter J et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 725-728.
- Schmid B et al. Chlamydia screening implementation in the Netherlands is not cost-effective. *Sex Transm Infect* 2011; 87 Suppl 1: A344.
- Sharma M, Rudel T. Apoptosis resistance in Chlamydia-infected cells: a fate worse than death? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009 Mar; 55 (2): 154-161.
- Shinkwin CA, Gibbin KP. Neonatal upper airway obstruction caused by chlamydial rhinitis. *J Laryngol Otol* 1995 Jan; 109 (1): 58-60.
- Scholes D et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for Chlamydia infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1362-1367.
- Sollecito D et al. Chlamydia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies: biphasic clinical picture. *Acta Paediatr* 1992 Oct; 81 (10): 788-791.
- Sowka JW, Gurwood AS, Kabat AG. *Chlamydia and Gonococcal Conjunctivitis: handbook of ocular disease management*. Jobson Publishing, 2000.
- Spaargaren J et al. New lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1090-1092.
- Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK. *Sexually transmitted diseases*. McGraw-Hill, NYC, 1999 [Chapter 29].
- Stekler J et al. Concurrent sexually transmitted infections (STIs) in sex partners of patients with selected STIs: implications for patient-delivered partner therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 787-793.

- Taylor-Robinson D. The discovery of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Trans Infect* 2017; 93: 10.
- Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979 Feb; 63 (2): 192-197.
- Trienekens SCM et al. *Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2011*. RIVM-rapport 201051001. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012.
- van Valkengoed IG et al. Partner notification among asymptomatic *Chlamydia trachomatis* cases, by means of mailed specimens. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 652-654.
- Veldhuijzen IK et al. Reinfections, persistent infections, and new infections after general population screening for *Chlamydia trachomatis* infection in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2005 Oct; 32 (10): 599-604.
- de Vries HJ et al. Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis* 2008; 35 (2): 203-208.
- de Vries HJ et al. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): e53-6.
- de Vries HJ et al. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-*Chlamydia trachomatis*-specific major outer membrane protein serology. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 789-795.
- VWS. Besluit inzake landelijke invoering chlamydia-screening voor jongeren: brief aan Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 12 september 2011. Kenmerk PG/CI-3073000.
- White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Feb; 22 (1): 57-66. Review.
- WHO. *Guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis*. World Health Organization, 2016.
- de Wit GA et al. Chlamydia screening is not cost-effective at low participation rates: evidence from a repeated register-based implementation study in The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 423-429.
- Wolkenstorfer A et al. Inguinale lymphogranuloma venereum bij een man die seks heeft met mannen: wellicht een voorbeeld van de ontbrekende schakel ter verklaring van de transmissie bij de recent vastgestelde anorectale epidemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2544-2546.
- Yip PP et al. The use of polymerase chain reaction assay versus conventional methods in detecting neonatal chlamydial conjunctivitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 234-239.
- Yu J, Wu S, Li F, Hu L. Vertical transmission of *Chlamydia trachomatis* in Chongqing China. *Curr Microbiol* 2009 Apr; 58 (4): 315-320.
- Zhong G. Killing me softly: chlamydial use of proteolysis for evading host defenses. *Trends Microbiol* 2009 Oct; 17 (10): 467-474. Epub 2009 Sep 16.