

De diagnostiek van *Chlamydia trachomatis*: het verschil tussen mannen en vrouwen

Patrick Dielissen, Joan Boeke en Toine Lagro-Janssen

Inleiding

Een urogenitale *Chlamydia trachomatis*-infectie is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening (soa) bij mannen en vrouwen.¹ *Chlamydia trachomatis* (CT) komt in Nederland wat vaker voor bij vrouwen (2,5-2,9%) dan bij mannen (1,5-2,3%).²⁻⁴ Risicogroepen zijn jonge vrouwen (15-19 jaar) en jonge heteroseksuele mannen (15-24 jaar), mannen die seks hebben met mannen (30-39 jaar), mannen en vrouwen uit Suriname en de Nederlandse Antillen, en mannen uit Noord-Afrika.¹ Bij mannen veroorzaakt een CT-infectie urethritis en bij vrouwen urethritis en cervicitis. Voor vrouwen is een CT-infectie een van de bekende specifieke oorzaken van een pelvic inflammatory disease (PID). Late gevolgen van een PID zijn infertiliteit, extra-uteriene graviditeit, dyspareunie en chronische buikpijn.^{5,6} Complicaties bij mannen, zoals epididymo-orchitis of prostatitis, zijn zeldzaam.^{7,8} CT-infecties verlopen bij vrouwen (70-90%) vaker dan bij mannen (25-80%) zonder (specifieke) symptomen.^{5,6}

De kans op een PID is aanwezig bij een asymptomatische CT-infectie, maar is groter bij vrouwen met klachten of bij wie een abortus

provocatus wordt uitgevoerd.⁸⁻¹⁰ Ook als zich geen klinisch manifeste PID heeft voorgedaan kunnen complicaties als infertiliteit optreden. Voorkómen of in een vroeg stadium behandelen van CT-infecties kan het aantal complicaties, zoals onvruchtbaarheid en extra-uteriene graviditeit, terugdringen. De huisarts kan door opportunistische screening (testen bij asymptomatische personen met soa-risicogedrag) en door diagnostiek (testen bij klachten) verspreiding van CT tegengaan en vrouwen behoeden voor ernstige complicaties.

De diagnostiek van CT is niet altijd eenvoudig. Aan de hand van een illustratieve ziektegeschiedenis bespreken wij de plaats van het fluoronderzoek en de polymerasekettingreactie (polymerase chain reaction, PCR) *Chlamydia* bij het diagnosticeren van een CT-infectie.

Julia

Julia is een vijftienjarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis. Ze heeft last van vaginale irritatie en toegenomen afscheiding. Wat ongemakkelijk vertelt ze dat ze deze klachten nu ongeveer één maand heeft en dat de afscheiding bruinig is en ruikt. Ze heeft geen jeuk of pijn. Het plassen voelt niet branderig aan en ze moet ook niet vaker naar het toilet. Ze heeft het laatste jaar seksueel contact gehad met een aantal jongens. Ze zegt dat ze het één keer zonder condoom heeft gedaan; ze heeft geen anale seks gehad. Ze gebruikt de pil om zwangerschap te voorkomen. Bij lichamelijk onderzoek blijkt de buik uitwendig geen afwijkingen te vertonen. Bij inwendig onderzoek is er op dat moment een witgele, homogene, niet riekende fluor, zonder manifeste vaginitis of cervicitis. Bij aanvullend onderzoek van de fluor in de praktijk is de pH-waarde 6 en de aminetestuitslag positief. In het directe preparaat zitten veel leukocyten en clue cells. In het KOH-10% preparaat worden geen *Candida*-draden gevonden. Haar huisarts legt Julia uit dat er sprake is van een bacteriële vaginose, 'een verstoring van het evenwicht in de vagina'. Aangezien ze er hinderlijke klachten van heeft, kiest ze voor een behandeling met een eenmalige dosis metronidazol van 2 gram. Om een soa uit te sluiten wordt de urine getest op *Chlamydia* en gonorrhoe.

Eén week later belt ze op voor de uitslag en vertelt ze ook dat het medicijn onvoldoende effect heeft. De PCR *Chlamydia* en gonorrhoe zijn negatief. Ze neemt aansluitend zeven dagen metronidazol. Kort na deze kuur krijgt ze hevige buikpijn, aandrang tot defecatie en anaal bloedverlies. Ze wordt verwezen naar de chirurg met proctitisklachten. Deze belt enkele dagen later en vertelt dat er sprake is geweest van een abces in het kleine bekken, mogelijk vanuit de bartholinische klieren op basis van een CT-infectie.

Ruim een jaar later komt Julia opnieuw op het spreekuur met toegenomen vaginale afscheiding. De *Chlamydia* PCR-urinetest is positief. Ze wordt behandeld met eenmalig azitromycine 1000 mg.

Samenvatting

Dielissen PW, Boeke AJP, Lagro-Janssen ALM. De diagnostiek van *Chlamydia trachomatis*: het verschil tussen mannen en vrouwen. Huisarts Wet 2008;51(8):400-2.

In de presentatie, de diagnostiek en de gevolgen van een *Chlamydia trachomatis*-infectie (CT) bestaan sekseverschillen. In deze klinische les wordt aan de hand van een illustratieve ziektegeschiedenis ingegaan op de verschillen tussen mannen en vrouwen in de diagnostiek. Een niet-soa-diagnose, zoals een bacteriële vaginose, beïnvloedt bij vrouwen wel en bij mannen niet de kans op een CT-infectie. Ook de keuze van de testlocatie en het type specimen bepalen bij vrouwen wel en bij mannen niet de sensitiviteit van de test. De casus onderstreept het belang om urethra/urine én cervix te testen, of een zelf afgenomen vaginale swab te gebruiken als er anamnestic een risico is op een CT-infectie. Dat geldt óók als er een niet-soa-diagnose is die de klachten kan verklaren.

UMC St Radboud, Vervolgopleiding tot Huisarts, Postbus 9101, Voha 166, 6500 HB Nijmegen: P.W. Dielissen, huisarts/soa-consulent; EMGO, VUmc Amsterdam: dr. A.J.P. Boeke, huisarts/soa-consulent; UMC St. Radboud Nijmegen: prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts/hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen.

Correspondentie: P.Dielissen@voha.umcn.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Sekseverschillen in de diagnostiek

Mannen en vrouwen verschillen als het gaat om seksueel overdraagbare aandoeningen.^{11,12} De richtlijnen houden voor CT onder andere ten aanzien van de diagnostiek rekening met deze sekseverschillen.^{13,14} Niet-soa-diagnoses beïnvloeden bij vrouwen de kans op een CT-infectie, terwijl dat bij mannen niet zo is. De vraag welke test de beste is, hangt voor vrouwen, in tegenstelling tot mannen, af van het doel waarvoor men de PCR gebruikt: opportunistische screening of diagnostiek. Ook is het type specimen (urine, urethra, cervix of vulvovaginaal) bij vrouwen van invloed op de sensitiviteit van de PCR. Onze casus van Julia laat zien dat juiste toepassing en interpretatie van de diagnostiek van CT lastig kan zijn, vooral als er ook sprake is van een niet-soa-diagnose.

Een branderig of geïrriteerd gevoel in de plasbuis dat gepaard gaat met een afscheiding is een klacht bij een man met een klassieke urethritis en vormt een sterke aanwijzing voor een soa. Vaak wordt een urethritis veroorzaakt door een CT-infectie, soms door een gonokok. Eenvoudig onderzoek in de huisartsenpraktijk van het *ecoulement* of urine bij de man draagt niet bij aan de diagnostiek van CT.

Klachten bij vrouwen zijn vaker specifiek, maar de huisarts kan met eenvoudig onderzoek belangrijke stappen zetten. Buikpijn, fluor vaginalis, abnormaal en/of intermenstrueel bloedverlies of dysurie kunnen klachten zijn bij de vrouw, maar komen zeer veel voor en worden meestal niet veroorzaakt door een CT of een andere soa.¹⁴ Een soa speelt slechts een rol bij ongeveer 15% van de vrouwen met vaginale klachten. Als er klachten zijn bij de vrouw kan inwendig onderzoek aanvullende informatie opleveren over de kans op een CT-infectie of andere urogenitale aandoeningen. Ook onderzoek van de fluor kan indicatoren opleveren voor een CT-infectie bij een vrouw. De huisarts kan deze risico-indicatoren gebruiken om het risico op een CT-infectie beter in te schatten. Indicatoren waarbij de huisarts moet denken aan een CT zijn een niet-witte fluor, cervixuitvoed, veel leukocyten in het fysiologisch zoutpreparaat en de aanwezigheid van een bacteriële vaginose (drie van de vier criteria: homogene fluor; pH > 4,5; positieve aminetest, clue cells in het directe preparaat).^{15,16} Ook de bevinding van een *Trichomonas*-vaginosis hangt samen met het vaker voorkomen van andere soa, waaronder CT. Een vrouw met gonorrhoe heeft een grotere kans (40%) op een coïnfecatie met CT dan een man met gonorrhoe (20%).^{17,18} Geïsoleerde diagnostiek van gonorrhoe zal in de praktijk niet meer plaatsvinden doordat men met hetzelfde monster ook op CT kan testen.

Dankzij een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft de PCR de diagnostiek van CT enorm verbeterd. Voor mannen is eerstestreeksurine de eerste keuze, zowel bij klachten als bij opportunistische screening. Onderzoek van de eerstestreeksurine is niet belastend en een gevalideerd alternatief voor de urethrale swab.¹⁹ Bij vrouwen maakt men onderscheid tussen diagnostiek en opportunistische screening doordat vooral de sensitiviteit afhankelijk is van de gekozen test en de materiaalkeuze. De sensitiviteit van eerstestreeksurine is bij vrouwen lager (72,7%-91,4%) dan bij mannen (84%-97%) en daardoor minder geschikt voor diagnostiek.¹⁹⁻²¹

Als men wil bepalen welke test men bij vrouwen moet gebruiken, dan is het belangrijk een aantal overwegingen in ogenschouw te nemen. De sensitiviteit van de eerstestreeksurine of urethrale swab is bij vrouwen lager dan de sensitiviteit van endocervicale of vulvovaginale monsters (zie tabel).^{19,22} De PCR kan fout-negatief zijn door inhibitoren in het klinisch materiaal, ondanks ingebouwde controle van de amplificatietechniek. Inhibitoren komen vaker voor in vrouwelijke eerstestreeksurine of urethrale monsters, dan in endocervicale of vulvovaginale monsters en ook vaker dan in monsters van mannen.^{21,22} Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de opbrengst voor vrouwen groter is, dus minder fout-negatieven bevat, bij bepaling van CT in urine én cervix, dan bij bepaling van alleen urine of cervicaal materiaal.^{19,23} Bij de vrouw kan er sprake zijn van een geïsoleerde CT-infectie van de urethra (10-23%) of de cervix (33-39%), hetgeen men kan missen bij het testen van één afnameplaats.^{8,20} Een lagere sensitiviteit vergroot de kans op een fout-negatieve uitslag: de infectie wordt gemist. Hoe groot het probleem van een fout-negatieve uitslag is voor de praktijk hangt onder andere af van de gevolgen voor het individu. Zoals eerder vermeld zijn complicaties van CT voor vrouwen ernstiger dan voor mannen.

De vulvovaginale swab afgenomen door de vrouw zelf is een betrouwbare test door de hoge sensitiviteit en hoge specificiteit. Uit onderzoek komt naar voren dat de vulvovaginale swab meer geïnfecteerde vrouwen identificeert dan eerstestreeksurine en evenveel geïnfecteerde vrouwen identificeert als de endocervicale swab.²⁴⁻²⁸ Men verklaart de hoge sensitiviteit van de door de patiënte zelf afgenomen swab doordat de swab in de praktijk in contact komt met de urogenitale regio en niet alleen met het vaginale slijmvlies. Hierdoor zouden urethrale infecties minder snel gemist worden. De onderzoeken naar de betrouwbaarheid van de vulvovaginale swab betreffen vaak hoge prevalenties van CT (7,7%-12,4%) bij vrouwen met een hoge voorafkans, waardoor de kans op een positieve test groter is.^{22,24-26}

Hoewel de PCR-techniek dus ook voor vrouwen goede mogelijkheden biedt voor non-invasief en patiëntvriendelijk testen kan

Tabel Sensitiviteit van de PCR voor de diagnose *Chlamydia trachomatis* bij vrouwen

	Sensitiviteit (%)	Onderzoek (jaar)
Urine	72,7-91,4	Cook et al. (2005) ²⁰ Mouton et al. (1998) ²¹ Knox et al. (2002) ²⁵
Cervix	79,0-97,2	Coble et al. (2006) ¹⁹ Cook et al. (2005) ²⁰ Mouton et al. (1998) ²¹ Knox et al. (2002) ²⁵ Schachter et al. (2003) ²⁶ Garrow et al. (2002) ²⁴
Urine + cervix	86,7-98,1	Mouton et al. (1998) ²¹ Chan et al. (2000) ²³ Cook et al. (2005) ²⁰
Vulvovaginale swab	84,8-98,3	Knox et al. (2002) ²⁵ Schachter et al. (2005) ²⁸ Skidmore et al. (2006) ²⁷

De hier gebruikte gegevens zijn afkomstig uit onderzoeken waarin men de sensitiviteit en specificiteit heeft bepaald van de PCR *Chlamydia*. De tabel vermeldt de laagste en hoogste sensitiviteit per specimen type. In alle onderzoeken was de specificiteit > 99%, met uitzondering van dat van Schachter et al. (specificiteit vulvovaginale swab 96,5%)²⁸.

de sensitiviteit bij de vrouw worden verbeterd door afname van urethraal én cervicaal materiaal, of dankzij afname van vaginaal materiaal door de vrouw zelf.

Conclusie

In deze klinische les vroegen wij aandacht voor de diagnostiek van *Chlamydia* bij mannen en vrouwen. Voor zowel opportunistische screening als diagnostiek is voor mannen de PCR op eerstestraalsurine de test van keuze. De aanwezigheid van een niet-soa-diagnose beïnvloedt de testkeuze niet. Voor optimale diagnostiek bij vrouwen is het onderscheid tussen diagnostiek en opportunistische screening wel van belang, net als de aanwezigheid van een niet-soa-diagnose. De casus onderstreept dat het belangrijk is om bij vrouwen met een soa-risico en vaginale klachten op basis van een bacteriële vaginose de meest sensitieve testmethode te kiezen. Dus urethra/urine én cervix of een door de vrouw zelf afgenomen vaginale swab.

Literatuur

- 1 Van Veen MG, Koedijk FDH, Van den Broek IVF, Op de Coul ELM, De Boer IM, Van Sighem IM, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2006. RIVM report number 210261003/2007.
- 2 Van Bergen J, Van Gotz HM, Richardus JH, Hoebe CIPA, Broer J, Coenen AJT. 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.
- 3 Van Valkengoed IGM, Boeke AJP, Van den Brule AJC, Morre AS, Dekker JH, Meijer CJLM, et al. Systematische opsporing van infecties met *Chlamydia trachomatis* bij mannen en vrouwen zonder klachten in de huisartspraktijk met behulp van per post verstuurde urinemonsters. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:672-6.
- 4 Van Bergen J, Gotz H, Richardus JH, Hoebe C, Broer J, Coenen T. Prevalence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infections in the Netherlands suggests selective screening approaches. Results from the PILOT CT Population Study. *Drugs Today (Barc)* 2006;42(Suppl A):25-33.
- 5 Manavi K. A review on infection with *Chlamydia trachomatis*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:941-51.
- 6 Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;349:2424-30.
- 7 Land JA, Evers JL. *Chlamydia* infection and subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:901-2.
- 8 Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999;5:433-47.
- 9 Boeke AJ, Van Bergen JE, Morre SA, Van Everdingen JJ. De kans op 'pelvic inflammatory disease' bij urogenitale infectie met *Chlamydia trachomatis*; literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:878-84.
- 10 Westrom LV. *Chlamydia* and its effect on reproduction. *J Br Fer Soc* 1996;1:23-30.
- 11 Madkan VK, Giancola AA, Sra KK, Tying SK. Sex differences in the transmission, prevention, and disease manifestations of sexually transmitted diseases. *Arch Dermatol* 2006;142:365-70.
- 12 Wong T, Singh A, Mann J, Hansen L, McMahon S. Gender Differences in Bacterial STIs in Canada. *BMC Womens Health* 2004;4(Suppl 1):S26.
- 13 CBO. Richtlijn seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neoratorum. Utrecht: CBO, 2002.
- 14 Van Bergen JEAM, Dekker JH, Boeke AJP, Mastboom MT, Pijnenborg L, Van Lieshout J. NHG-Standaard Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.
- 15 Dekker JH, Boeke AJP. Vaginale klachten in de huisartspraktijk [Proefschrift]. Amsterdam, 1992.
- 16 Dekker JH, Boeke AJP, Gercama AJ, Kardolus GJ, Boukes FS. NHG-Standaard fluor vaginalis (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:459-66.
- 17 Creighton S, Tenant-Flowers M, Taylor CB, Miller R, Low N. Co-infection with gonorrhoea and chlamydia: how much is there and what does it mean? *Int J STD AIDS* 2003;14:109-13.
- 18 Harry C. The management of uncomplicated adult gonococcal infection: should test of cure still be routine in patients attending genitourinary medicine clinics? *Int J STD AIDS* 2004;15:453-8.
- 19 Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 2005;142:914-25.
- 20 Coble BI, Nordahl-Akesson E, Vinnerberg A, Kihlstrom E. Urine-based testing for *Chlamydia trachomatis* using polymerase chain reaction, leucocyte esterase and urethral and cervical smears. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:269-77.
- 21 Moutin JW, Goessens WHF, Van der Meijden WI, Verkooyen RP. Diagnostiek van *Chlamydia Trachomatis*: wat is de gouden standaard? *Infectieziekten Bulletin* 1998;9:10.
- 22 Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh P-A, Stry A, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002;51:1021-31.
- 23 Chan EL, Brandt K, Stoneham H, Antonishyn N, Horsman GB. Comparison of the effectiveness of polymerase chain reaction and enzyme immunoassay in detecting *Chlamydia trachomatis* in different female genitourinary specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:840-3.
- 24 Garrow SC, Smith DW, Harnett GB. The diagnosis of chlamydia, gonorrhoea, and trichomonas infections by self obtained low vaginal swabs, in remote northern Australian clinical practice. *Sex Transm Infect* 2002;78:278-81.
- 25 Knox J, Tabrizi SN, Miller P, Petoumenos K, Law M, Shujun C, et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis* 2002;29:647-54.
- 26 Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, Martin DH, Van der Pol B, Rice PA, et al. Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2003;41:3784-9.
- 27 Skidmore S, Horner P, Herring A, Sell J, Paul I, Thomas J, et al. Vulvovaginal-swab or first-catch urine specimen to detect *Chlamydia trachomatis* in women in a community setting? *J Clin Microbiol* 2006;44:4389-94.
- 28 Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, 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;32:725-8.