Screenen op chlamydia

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister en de staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies over screenen op chlamydia
Uw kenmerk : GZB/GZ 99-996
Ons kenmerk : -977/MvL/ts/705-D
Bijlagen : 1
Datum : 18 maart 2004

Mijnheer de minister, mevrouw de staatssecretaris,

Ik heb het genoegen u hierbij het advies 'Screenen op chlamydia' aan te bieden. De deskundigen die het advies hebben opgesteld komen daarin tot de conclusie dat het aantal besmettingen met *Chlamydia trachomatis* in Nederland nog steeds toeneemt, maar dat de gewenste wetenschappelijke onderbouwing voor landelijke screening op dit moment ontbreekt. Er is namelijk nog onvoldoende bekend over de verspreiding, de kans op complicaties en over de beste screeningsopzet.

De commissie adviseert daarom nu chlamydia-infecties op andere manieren te bestrijden, onder andere door gericht op deze ziekteverwekker te testen in abortusklinieken en op poliklinieken voor vruchtbaarheidsproblemen, en te voorzien in goede voorlichting op scholen en door huisartsen.
Tijdelijk bepleit de commissie, gezien de toename van de problematiek en de potentieel ernstige gevolgen van een besmetting, snel nieuw en langer lopend onderzoek te starten naar de meest (kosten)effectieve screeningsvormen, waarbij bijvoorbeeld rekening gehouden wordt met verschillen in infectiegraad tussen steden en landelijk gebied.

Hoogachtend,

Prof. dr M de Visser
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 7520
E-mail: m.van.leeuwen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Screenen op chlamydia

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/07, Den Haag, 18 maart 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Screenen op chlamydia. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/07.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Screening for Chlamydia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/07.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-521-2

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive Summary *15*

1 Inleiding *21*
1.1 Aanvraag *21*
1.2 Commissie *21*
1.3 Opzet van het advies *22*

2 Chlamydia trachomatis *23*
2.1 Infectie *23*
2.2 Natuurlijk beloop *25*

3 Diagnostiek *31*
3.1 Testmethoden in de jaren tachtig en negentig *31*
3.2 Recente ontwikkelingen in testmethoden *32*

4 Therapie *35*
4.1 Behandeling *35*
4.2 Bijwerkingen *35*
4.3 Resistentie *36*

5 Aantal besmettingen in Nederland *39*
5.1 Landelijke cijfers *39*
5.2 Cijfers uit populatie-onderzoek Amsterdam *40*
5.3 Cijfers uit populatieonderzoek buiten Amsterdam *41*
5.4 Cijfers uit registratie van soa bij GGD-en en soa-poliklinieken *41*
5.5 Cijfers uit laboratoriumsurveillance *43*
5.6 Cijfers uit huisartsenpraktijken *44*
5.7 Cijfers uit specialistische poliklinieken en ziekenhuizen *45*
5.8 Conclusie *45*

6 Voorkómen en vroege opsporing *47*
6.1 Voorkómen van infectie *47*
6.2 Vroege opsporing *48*

7 Effectiviteit van screening *51*
7.1 Systematische en opportunistische screening *51*
7.2 Onderzoeksresultaten *53*
7.3 Toetsing aan de criteria van Wilson en Jungner *55*
7.4 Wettelijke toetsing *59*
7.5 Beoordeling van mogelijkheden voor screening *60*

8 Kosteneffectiviteit van screening *65*
8.1 Typen analyses *65*
8.2 Uitkomsten bij statische modellering *67*
8.3 Uitkomsten bij dynamische modellering *69*
8.4 Conclusie *69*

9 Psychosociale aspecten van screening *71*
9.1 Soorten problemen *71*
9.2 Algemene problemen met screenen op chlamydia *72*
9.3 Seksespecifieke problemen met screenen op chlamydia *73*
9.4 Effecten van screening op veilig vrijen en hulpzoeken *74*
9.5 Algemene problemen met screenen *74*
9.6 Conclusie *75*

10 Chlamydiascreening bij abortusbehandeling *77*
10.1 Huidige situatie *77*
10.2 Antibioticaverstrekking versus screening *77*
10.3 Conclusie *78*

11 Conclusies en aanbevelingen *79*
11.1 Conclusies *79*
11.2 Aanbevelingen *81*

Literatuurlijst *85*

Bijlagen *93*
A Adviesaanvraag (brief dd 22 maart 1999) *95*
B Adviesaanvraag (brief dd 14 februari 2000) *99*
C Commissie *101*
D Chlamydia-screening in het buitenland *103*
E Richtlijn met betrekking tot Chlamydia trachomatis-infecties *105*

Samenvatting

Adviesvraag

Wat is op dit moment de stand van kennis over infectie van mannen en vrouwen met chlamydia? Is het zinvol om algemene screening te introduceren om chlamydia-infecties op het spoor te komen? En is screening bij een abortusbehandeling wenselijk, aangezien de combinatie van abortus en chlamydia tot complicaties kan leiden? Dat waren de vragen die de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport stelde aan de Gezondheidsraad. Ter beantwoording van deze vragen stelde de voorzitter de Commissie Chlamydia Trachomatis in.

Aantal infecties

Infectie met *Chlamydia trachomatis* is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening. Voor de hele wereld wordt het aantal nieuwe infecties per jaar geschat op 92 miljoen. Voor Nederland wordt het aantal jaarlijkse infecties geschat op 60 000, waarvan 35 000 bij vrouwen en 25 000 bij mannen. Het aantal infecties neemt nog steeds toe.

Over de percentages geïnfecteerden in verschillende bevolkingsgroepen is veel nog niet bekend. Vaak wordt aangenomen dat bij de groep seksueel actieve mannen en vrouwen beneden de 25 jaar ongeveer 3 procent besmet is. (In de grote steden is dit percentage naar verwachting hoger dan op het platteland.) Voor de leeftijdsgroep 15-40 jaar is

alleen voor Amsterdam bekend dat 3 tot 5 procent van deze bevolkingsgroep besmet is. Van de chlamydia-infecties bij vrouwen komt 65 procent voor onder de 24 jaar.

Een chlamydia-infectie geeft meestal geen symptomen. Zijn die er wel, dan zijn ze vaak mild en niet-specifiek. Ongeveer 50 procent van de geïnfecteerde mannen en 70 procent van de geïnfecteerde vrouwen is zich dan ook niet bewust van de infectie. En dat terwijl de complicaties ernstig kunnen zijn. Weten mensen niet dat zij geïnfecteerd zijn, dan kunnen zij de infectie ongemerkt doorgeven aan hun seksuele partners. Dit is een belangrijke factor in de verspreiding van de ziekte.

Gevolgen

Onopgemerkte en onbehandelde chlamydia-infecties kunnen leiden tot gezondheidsverlies, met als gevolgen aanzienlijk individueel leed en grote maatschappelijke kosten. De meest gevreesde complicaties komen voor bij de vrouw, te weten buitenbaarmoederlijke zwangerschap, verminderde vruchtbaarheid en onvruchtbaarheid. Dit komt doordat de infectie zich uitbreidt van de lagere naar de hogere geslachtsorganen. Dan ontstaat het beeld van de zogenaamde *pelvic inflammatory disease* (PID). Andere mogelijke gevolgen van infectie zijn chronische bekkenpijn en, na een voldragen zwangerschap, de geboorte van een geïnfecteerd kind.

Deze gevolgen treffen aanzienlijke aantallen geïnfecteerden. Het aantal nieuwe gevallen van PID door chlamydia-infectie wordt geschat op 5000-10 000 per jaar. Ongeveer 20 procent van de vrouwen met PID zou verminderd vruchtbaar of onvruchtbaar zijn. Veertig à 50 procent van alle buitenbaarmoederlijke zwangerschappen is het gevolg van een genitale chlamydia-infectie (200-400 gevallen per jaar).

Effectiviteit van screening

Om nieuwe infecties te voorkomen en bestaande infecties op te sporen zou landelijk screenen overwogen kunnen worden. Aan een aantal voorwaarden voor effectief landelijk screenen is inmiddels voldaan.

Behandeling is op dit moment goed mogelijk door een eenmalige dosis azitromycine of een zevendaagse kuur met doxycycline. De effectiviteit van die medicijnen is 95 procent. Ook is inmiddels een goede diagnostische test beschikbaar: nucleïnezuuramplificatietest op urinemonsters. De gevoeligheid daarvan is 90 tot 95 procent. Bij diagnostiek op zogenaamde ‘gepoolde’ monsters is er bovendien een laag percentage foutpositieve uitslagen (minder dan 1 procent), mede omdat er dubbel getest wordt.

Over de effectiviteit van screening voor het terugdringen van complicaties van chlamydia-infecties is echter nog weinig bekend. Wel laten twee onderzoeken zien dat

PID onder gescreende vrouwen 50-56 procent minder voorkwam dan onder niet-gescreende vrouwen.

Ook ontbreken nog belangrijke gegevens om te besluiten over de meest effectieve vorm van landelijke screening. Twee manieren van screenen zijn mogelijk: systematisch (iedereen die voldoet aan de criteria voor leeftijd en geslacht wordt schriftelijk uitgenodigd) en opportunistisch (mensen die vanwege een ongerelateerde klacht al contact hebben met de gezondheidszorg, en die tot de groep behoren die voor screening in aanmerking komt, worden uitgenodigd voor screening).

Beide screeningsmethoden, systematisch of opportunistisch, hebben voor- en nadelen. Er is echter nog niet voldoende kennis om deze goed te kunnen wegen. Zo is er onzekerheid over hoeveel mensen uit de doelgroep gehoor zullen geven aan een screeningsverzoek per post of via een contact met bijvoorbeeld een huisarts. Ook is nog niet duidelijk met welke frequentie screening herhaald moet worden. Herhaling is nodig, want besmetting kan steeds opnieuw plaatsvinden. Tenslotte is niet duidelijk of de capaciteit in de eerstelijns gezondheidszorg afdoende is. De huisarts is betrokken bij beide vormen van screenen: bij systematisch screenen als degene die behandelt na een positieve uitslag en bij opportunistisch screenen als degene die screening voorstelt aan de patiënt en die de patiënt daarna zonodig behandelt.

Proefonderzoek moet deze onzekerheden verminderen. Het proefonderzoek van de Stichting soa-bestrijding naar systematische screening zal op korte termijn meer inzicht geven in het vóórkomen van chlamydia-infecties. Daarnaast is echter ook proefonderzoek naar opportunistische screening wenselijk.

Kosteneffectiviteit van screening

Er zijn diverse modellen voor de schatting van de kosteneffectiviteit van chlamydiascreening. Het belangrijkste verschil betreft de termijn waarover het screeningsprogramma wordt geëvalueerd: kort (statisch model) of middellang (dynamisch model). De kosteneffectiviteit van screening is in beide gevallen afhankelijk van de prevalentie. Over die prevalentie is op dit moment echter nog te weinig bekend om tot een onderbouwd oordeel te komen. Zo weten we nog te weinig over het percentage geïnfecteerden in de verschillende delen van het land. Er kan namelijk een verschil bestaan tussen de grote steden en het platteland, of tussen bepaalde regio's.

Oordeel over screenen bij abortusbehandeling

Een specifieke adviesvraag is of vrouwen die een abortus ondergaan gescreend moeten worden op chlamydia. De combinatie van chlamydia met abortus geeft een extra risico van complicaties. In de abortusklinieken wordt daarom uit voorzorg aan alle vrouwen

antibiotica gegeven, overigens niet alleen om een eventuele chlamydia-infectie tegen te gaan, maar om allerlei micro-organismen te bestrijden.

De commissie beveelt aan om alle vrouwen die een abortus ondergaan deze medicatie te blijven geven, maar hen ook te testen op chlamydia. Dit is van belang omdat alleen op die manier partnerbehandeling mogelijk is en omdat alleen dan inzicht verkregen wordt in de prevalentie van chlamydia in deze groep. Op dit moment wijzen de gegevens in de richting van een hoger infectiepercentage in deze groep.

Oordeel over landelijk screenen

Op basis van de beschikbare gegevens zijn er op dit moment nog te weinig argumenten om een landelijke screening te starten bij alle mannen en/of vrouwen van een bepaalde leeftijdsgroep. Het is van belang dat het onderzoek in Nederland naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van screening wordt uitgebreid om ontbrekende kennis aan te vullen. Zo moet meer bekend worden over de regionale verschillen in infectiegraad en over de mogelijkheid om landelijke screening effectief middels GGD-en en huisartspraktijken gestalte te geven.

Een eventuele beslissing over landelijke screening kan pas genomen worden na kennisname van de resultaten uit langdurig proefonderzoek. Deze moeten vervolgens in verband gebracht worden met andere resultaten, zoals die uit het bijna afgeronde onderzoek van de Stichting soa-bestrijding. Pas daarna kan een afgewogen en gefundeerde beslissing genomen worden over de meest effectieve en kosteneffectieve screeningsvorm.

Het is van groot belang dat nieuwe onderzoeken op korte termijn beginnen. De commissie adviseert de overheid hierin een stimulerende rol te spelen. De mogelijk negatieve gezondheidseffecten van niet opgespoorde chlamydia-infecties, samen met het toenemend voorkomen van deze infecties in de populatie, maken dat het gebrek aan kennis over de optimale manier van screenen zo snel mogelijk moet worden opgeheven.

Zolang er niet tot landelijke screening besloten kan worden is het dringend gewenst om tot een actiever bestrijdingsbeleid over te gaan. Zo moeten hulpverleners alerter zijn op weinig in het oog springende symtomen, kunnen er regionaal meer initiatieven genomen worden om te screenen en die screening te evalueren, en kunnen groepen met een verhoogd risico beter bereikt worden door voorlichting via landelijke campagnes, scholen, buurthuizen en huisartsen. De selectieve screening in soa-poliklinieken moet gehandhaafd worden. Screening in abortusklinieken en poliklinieken voor vruchtbaarheidsproblemen is daarnaast ook gewenst.

Executive Summary

Health Council of the Netherlands. Screening for Chlamydia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/07

Request for advice

What is the current level of knowledge concerning Chlamydia infections in men and women? Would it make sense to introduce general screening for the purpose of detecting Chlamydia infections? Furthermore, would it be right to conduct screening in conjunction with an abortion procedure, since the combination of abortion and Chlamydia can lead to complications? These questions were addressed to the Health Council by the Minister of Health, Welfare and Sport. The Chairman of the Health Council has appointed a Committee to answer these questions.

Number of infections

Infection by *Chlamydia trachomatis* is the most common bacterial sexually transmitted disease. It is estimated that each year, throughout the world, there are 92 million new infections. In the Netherlands, the annual number of infections is estimated at approx. 60,000, of which 35,000 are in women and 25,000 in men. The number of infections is still increasing.

It is not known exactly how often Chlamydia infections occur. It is often assumed that Chlamydia infections occur in approx. 3% of sexually active men and women below the age of 25. (It is anticipated that this percentage will be higher in the major cities than in rural areas.) Data for Amsterdam alone shows that three to five percent of those in the

15-40 age group acquire new infections each year. Sixty-five percent of Chlamydia infections in women occur in individuals below 24 years of age.

Chlamydia infections frequently cause no symptoms at all. Where symptoms do occur, they are often mild and nonspecific. Accordingly, about 50% of infected men and 70% of infected women are unaware that they have an infection. Yet Chlamydia infections can lead to serious complications. Importantly, all infected individuals (which of course includes those who are unaware that they are infected) can unknowingly pass the infection on to their sexual partners.

Repercussions

Unnoticed and untreated Chlamydia infections lead to health impairment, at substantial cost to the individual in question and to society at large. The most distressing complications occur in women. These are ectopic pregnancies, reduced fertility and infertility. Such complications are caused by the infection spreading upwards along the reproductive tract. Next, a clinical picture known as pelvic inflammatory disease (PID) develops. Chlamydia infections can also result in chronic pelvic pain and, after a full-term pregnancy, the birth of an infected child.

Substantial numbers of infected individuals encounter problems of this kind. It is estimated that Chlamydia infections result in 5,000 to 10,000 new cases of PID per annum. About 20% of women suffering from PID are thought to have problems with subfertility or infertility. Forty to fifty percent of all ectopic pregnancies are caused by genital Chlamydia infections (200-400 cases per annum).

Effectiveness of screening

A national screening programme could be considered, in order tot prevent new infections and detect existing infections that would otherwise have gone unnoticed due to the absence of symptoms. Several preconditions for effective screening have already been met.

Infections can be effectively treated by a single dose of azithromycin or a seven-day course of doxycycline. These medicinal products are 95% effective. Reliable diagnostic tests are now also available, involving the use of nucleic acid amplification tests on urine samples. Double-testing results in a detection rate of 90% to 95%. The use of pooled samples for diagnosis results in a low percentage of false-positive results (less than 1%), partly due to double-testing.

However, little is known concerning the effectiveness of screening in terms of reducing the complications associated with Chlamydia infections. Nevertheless, two

studies have shown that the incidence of PID among screened women was 50-56% less than in nonscreened women.

Furthermore, important data are lacking to assess which type of national screening programme would be most effective. There are two ways in which such general screenings can be carried out. They can be either systematic (everybody within a certain age group receives a written invitation) or opportunistic (which involves screening individuals who have had dealings with the health service in relation to an unrelated complaint, and who belong to the group that is eligible for such screening).

Both the systematic and opportunistic screening methods have their pros and cons. However, some aspects are still too poorly understood for them to be properly evaluated. For example, there is still some uncertainty concerning response percentages when people are invited to participate in screening by written invitation or when invited by their GP. Another unresolved matter is what constitutes a suitable interval between screenings. Repeated screening is necessary, since there is always the possibility of reinfection. Finally, there are questions relating the capacity of the primary healthcare service. GPs are, after all, involved in both types of screening. They are involved in systematic screening, since they will treat any individuals who test positive. In the case of opportunistic screening, it is they who suggest to patients that they should consider undergoing screening, and they who subsequently treat those for whom this proves necessary.

Experimental studies may help to diminish the above-mentioned uncertainties. The current experimental study by the Dutch Foundation for STD control into systematic screening will provide a more accurate picture of the prevalence of Chlamydia infections. This study is now in the final stages. In addition, there is a need for experimental studies into opportunistic screening.

Cost effectiveness of screening

There are various types of models for estimating the cost effectiveness of Chlamydia screening. The most important difference concerns the period of time over which the screening programme is evaluated. Short periods are used for static models and medium-term periods for dynamic models. In both cases, the cost effectiveness of screening is dependent on the prevalence of infection. However, too little is known about the prevalence in different regions to reach a conclusion on cost effectiveness. Prevalence can vary between regions and also between cities and rural areas.

Conclusion on screening in conjunction with an abortion procedure

One specific issue is whether women undergoing an abortion procedure should be screened for Chlamydia. The combination of Chlamydia and abortion carries an additional risk of complications. For this reason, all women attending abortion clinics are given antibiotics as a precautionary measure. This is not targeted at possible Chlamydia infections specifically, but at a wide range of microorganisms.

The Committee recommends that all women undergoing an abortion should continue to receive this medication, but they should also be screened for Chlamydia. The importance of this approach is twofold. Firstly it is the only way to achieve partner treatment, and secondly it is the only means of determining the prevalence of Chlamydia in this group. The data that has been gathered to date tends to indicate a high level of prevalence.

Conclusion on national screening

On the basis of available data, there are still too few arguments to support a national screening programme for all men and/or women in a given age group. It is essential that research on effectiveness and cost effectiveness of screening in the Netherlands be extended, in order to rectify the gaps in our knowledge. More details are required concerning regional differences in levels of infection, and about the option of conducting an effective national screening programme via the Dutch Association of Municipal Health Services and GP practices.

A national screening programme can only be decided upon taking into consideration the results from studies carried out over an extended period of time. These results will have to be weighed against other results, such as those from the current experimental study by the Dutch Foundation for STD control. Only then will recommending the most effective and cost effective method of screening be possible.

It is vital that new studies be launched in the very near future. The Committee feels that it would be a great help if the minister was to take charge of steering matters in the right direction. Given the adverse health effects of undetected Chlamydia infections, together with the increased incidence of such infections in the population, it is vital that we find the best method of screening as soon as possible.

The Committee considers switching to a more active prevention policy as a matter of urgency, now that more research is required before a national screening programme can be decided upon. In the meantime, carers may be more vigilant, notably where mild and nonspecific symptoms are concerned. More regional screening programmes could be initiated and evaluated. Furthermore, high risk groups may be alerted through schools, GP’s and information campaigns. Selective screening in clinics treating patients

with sexually transmitted diseases should continue. Screening in abortion clinics and clinics treating patients with fertility problems is recommended.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Aanvraag

Op 22 maart 1999 vroeg de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om een 'state of the art' op het gebied van infecties met de bacterie *Chlamydia trachomatis* (Ct). Om een afgewogen beslissing te kunnen nemen over de vraag of screening op chlamydia-infecties wenselijk is, gaf de minister aan behoefte te hebben aan een betrouwbaar en valide inzicht in de nut-risicoverhouding van screening op chlamydia. De volledige tekst van de adviesaanvraag is als bijlage A toegevoegd.

In vervolg hierop zond de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op 14 februari 2000 een brief aan de voorzitter van de Gezondheidsraad met een aanvullende vraag over screening op chlamydia in het kader van zwangerschapsafbreking. De tekst van deze aanvullende adviesaanvraag is te vinden in bijlage B.

1.2 Commissie

Op 15 oktober 2001 installeerde de voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie die tot taak kreeg de twee aanvragen te beantwoorden en chlamydia-infectie en screening te bespreken op hun epidemiologische, medisch-inhoudelijke, gedragswetenschappelijke, juridisch-ethische, economische en uitvoeringstechnische aspecten. De samenstelling van de Commissie Chlamydia Trachomatis, hierna te noemen de commissie, is in bijlage C weergegeven.

1.3 Opzet van het advies

Het advies opent met een aantal hoofdstukken waarin de stand van kennis over chlamydia in kaart wordt gebracht. In hoofdstuk 2 wordt beschreven hoe infectie tot stand komt en wat het verloop is na besmetting. Hoofdstuk 3 handelt over diagnostische methoden die voor screening gebruikt kunnen worden, terwijl hoofdstuk 4 de mogelijkheden van behandeling met medicijnen weergeeft. De beschikbare gegevens over het aantal besmettingen in Nederland staan centraal in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 6 komen vervolgens de mogelijkheden voor preventie aan bod.

Vervolgens gaan de hoofdstukken specifiek over screening. Hoofdstuk 7 is gewijd aan de vraag wat uit onderzoek blijkt over de effectiviteit van verschillende screeningsmethoden. Vervolgens worden de mogelijkheden van screening getoetst aan gangbare criteria, het wettelijk kader, en formuleert de commissie een oordeel over de effectiviteit. In hoofdstuk 8 staat de kosteneffectiviteit van screening op chlamydia centraal, waarna in hoofdstuk 9 de psychosociale aspecten besproken worden. In hoofdstuk 10 beantwoordt de commissie de vraag van de minister naar de mogelijkheden van screening in het kader van abortusbehandeling. Hoofdstuk 11 geeft tenslotte de conclusies en aanbevelingen.

Hoofdstuk **2**

Chlamydia trachomatis

2.1 Infectie

Pathofysiologie

De bacterie *Chlamydia trachomatis* werd voor het eerst in 1907 beschreven. Deze bacterie, die vooral intracellulair leeft en zich ook binnen cellen vermenigvuldigt, heeft een voorkeur voor het cylindrisch epitheel van de baarmoedermond (cervix) bij de vrouw en de urinewegen (urethra) van zowel man als vrouw. Een chlamydia-infectie is dan ook een seksueel overdraagbare aandoening (soa).

De bacterie kleeft aan de epitheelcel van cervix of urethra en brengt een zogenaamd elementair lichaampje naar binnen. Dit lichaampje vermenigvuldigt zich vervolgens in de epitheelcel, waarbij het parasiteert op de energie van de gastheercel. Deze gaat daardoor uiteindelijk te gronde. Hierbij komen nieuwe bacteriën vrij, waardoor weer andere cellen geïnfecteerd kunnen worden. Als de infectie niet behandeld wordt, kan geleidelijk aan uitbreiding plaatsvinden naar andere, hoger gelegen delen van het lichaam, zoals bij de vrouw naar de adnexen (eileiders en/of ovaria). In dat geval wordt gesproken van een ‘opstijgende infectie’.

Vóórkomen

Chlamydia-infecties doen zich vooral voor op jong volwassen leeftijd (zowel bij de man als bij de vrouw) en beperken zich daarbij niet tot de meer klassieke risicogroepen voor

seksueel overdraagbare aandoeningen. Dit komt vooral doordat de infectie vaak niet tot symptomen leidt. Zijn er wel symptomen, dan zijn deze bovendien niet altijd specifiek (Bla97, Cat91, Rah86, Sch83, Tur02, Wes92, Zel95). Geïnfecteerden kunnen langdurig, dat wil zeggen meerdere jaren, drager zijn van *Chlamydia trachomatis* zonder klachten (McC79, Mor00, Rah 86). De infectie kan zich ook voordoen bij pasgeborenen in de vorm van oog- en luchtweginfecties (Heg81).

Transmissie

De twee belangrijkste transmissiemogelijkheden van chlamydia zijn die via seksueel contact en die tijdens de geboorte (Sch86).

Over de transmissiekans van een chlamydia-infectie door seksueel contact zijn slechts beperkt gegevens voorhanden. Daarbij is het goed onderscheid te maken in de overdrachtkansen per seksueel contact en per partner. De literatuur betreft in het merendeel van de gevallen de overdrachtskans per partner. Bij een andere seksueel overdraagbare ziekte, gonorroe, wordt de kans van transmissie per seksueel contact van man naar vrouw geschat op 50 tot 70% en die van vrouw naar man op 20-40% (Hol 70; Hoo 78, Sta 99, Was 91). De overdrachtskans per partner (respectievelijk 81 en 80%) is vanzelfsprekend hoger dan de overdrachtskans per seksueel contact. Bij een chlamydia-infectie lijken de overdrachtskansenen kleiner te zijn dan bij gonorroe (Lyc80, Qui96). De overdrachtskans tussen partners wordt in dat geval geschat op bijna 70%, zowel voor overdracht van man naar vrouw als van vrouw naar man (Qui96).

Voor de overdrachtskans van zwangere naar kind geven de onderzoekers percentages aan die variëren van 23 tot 70% (Heg81).

Incubatietijd en besmettelijkheid

De duur van de incubatietijd voor een acute urethritis als gevolg van een chlamydia-infectie bij mannen is gemiddeld 12 dagen en die voor een acute urethritis of cervicitis bij vrouwen gemiddeld 10 dagen. De duur varieert tussen de 7 en 21 dagen. Nadere precisering is moeilijk, omdat bij een belangrijk percentage van de geïnfecteerde personen de infectie met weinig of geen symptomen gepaard gaat. Het is onduidelijk of dergelijke asymptomatisch verlopende infecties even besmettelijk zijn als symptomatische infecties (Ram91).

Bescherming door vorige infectie

Herhaalde chlamydia-infecties komen veel voor. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat personen die meer dan eens zijn blootgesteld aan een infectie een zekere mate van

immuniteit verwerven. Soms kunnen antistoffen worden aangetoond, maar die duiden niet met zekerheid op immuniteit. Antistoffen zijn namelijk niet per definitie ook beschermende antistoffen.

Er zijn studies waaruit juist blijkt dat een tweede of derde infectie tot meer schade leidt dan de primaire infectie. Een retrospectieve studie van Hillis gaf aan dat het risico voor opname in een ziekenhuis voor de complicaties van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (of extra-uterine graviditeit, afgekort EUG) en *pelvic inflammatory disease* (PID) toenam met het aantal gerapporteerde chlamydia-infecties (Hil97). Weström en medewerkers hebben bij een prospectieve follow-upstudie een relatie gevonden tussen aantal en ernst van doorgemaakte PID-periodes en tubaire infertiliteit (Wes92).

Uit deze en andere studies is gebleken dat eerder doorgemaakte chlamydia-infecties nauwelijks bescherming geven tegen een nieuwe infectie.

Spontaan herstel

Uit meerdere studies is gebleken dat een (a)symptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* waarbij geen behandeling wordt ingesteld, na kortere of langere tijd kan verdwijnen. Er zijn dan geen bacteriën meer aan te tonen. De infectie is spontaan ‘geklaard’ (Ale77; McC79; Mor02a; Par97; Rah86; Sch75).

De meeste onderzoeken die hierover berichten hebben betrekking op vrouwen. Het aantal mannen bij wie naar spontaan herstel is gekeken is veel kleiner (Gol00). Dit komt doordat zowel het aantal studies als het aantal mannen per studie kleiner is. Bovendien is de follow-up in deze studies beduidend korter dan bij de vrouwen.

Uit (voornamelijk) prospectieve onderzoeken is gebleken dat bij ongeveer een kwart van de geïnfecteerde vrouwen de infectie na 1 à 3 maanden verdwenen is. Bij de helft van de vrouwen is na 1 jaar geen infectie meer aantoonbaar. Deze ‘spontane klaring’ geeft echter nog niet de zekerheid dat er ook geen complicaties zijn opgetreden die zich later in vruchtbaarheidsproblemen kunnen manifesteren. Er is dus geen zekerheid of dit spontaan herstel ook totaal herstel is.

2.2 Natuurlijk beloop

Asymptomatische infectie

De meeste personen met een ongecompliceerde chlamydia-infectie hebben geen klachten. Naar schatting verloopt 50% van de infecties bij de man en 70% van de cervicale infecties bij de vrouw zonder duidelijke klachten (Bla97; Bru02; Cat91; Rah86; Sch83; Tur02; Zel95). Door dit symptoomloos of symptoomarm beloop van de ziekte blijven

veel vrouwen en mannen onbehandeld. Dit resulteert in een reservoir van geïnfecteerde individuen die de infectie ongemerkt kunnen verspreiden naar hun seksuele partner(s) (Fen01). Een asymptomatische infectie kan zich evenals een symptomatische infectie uitbreiden naar endometrium en eileiders, en ook daar wel of geen klachten geven (Wes82).

Het is niet goed bekend hoe vaak (a)symptomatische chlamydia-infecties in Nederland voorkomen. De prevalentiecijfers zijn moeilijk met zekerheid vast te stellen en lopen sterk uiteen, al naar gelang de onderzochte populatie, de leeftijd, de aan- of afwezigheid van klachten, de aard van het materiaal dat wordt onderzocht en de wijze waarop dit is afgenomen. In twee screeningsonderzoeken onder vrouwen tussen 15 en 40 jaar in Amsterdam varieerde de prevalentie tussen de 2 en de 5% (Hoe99; Val99). Op basis van deze en andere onderzoeken wordt het percentage van personen met een door seksueel contact opgelopen chlamydia-infectie (asymptomatisch dan wel symptomatisch) gewoonlijk geschat op enkele procenten (maximaal 5%) in de bevolkingsgroep van 15-40 jaar.

Symptomatische infectie

Bij de man worden in eerste instantie de urinewegen geïnfecteerd, wat kan leiden tot urethritis. Als mannen klachten hebben, dan zijn dat een branderig gevoel bij het plassen en vooral ’s ochtend waterige tot pussige afscheiding. Ook kan het rectum worden geïnfecteerd (proctitis).

Bij de vrouw worden in de eerste instantie de cervix (cervicitis) en de urethra (urethritis) geïnfecteerd, en mogelijk ook het rectum. Cervix en urethra kunnen ook afzonderlijk geïnfecteerd zijn. Slechts een deel (ongeveer 30%) van de vrouwen bij wie Chlamydia trachomatis uit de cervix is geïsoleerd, heeft klachten zoals pijn of een branderig gevoel bij het plassen, vermeerderde vaginale afscheiding, bloedverlies tussen de menstruaties, of pijn of bloedverlies bij seksueel contact.Bij pasgeborenen van moeders met een besmet geboortekanaal wordt infectie geconstateerd in de vorm van conjunctivitis en pneumonie (Ale77; Bel92; Bel94; Heg81, Màr92; Pre89; San88; Sch 86).

Gecompliceerde infectie

Complicaties kunnen zich voordoen zowel in het beloop van een asymptomatische als van een symptomatische infectie. Een infectie bij mannen leidt in 1 tot 4% van de gevallen tot prostatitis en/of epididimitis. In dit laatste geval kan de infectie mogelijk leiden tot een verminderde vruchtbaarheid van de man (Nes97). Naar de rol van chlamydia-

infectie als bron van mannelijke infertiliteit/subfertiliteit is echter nog maar zeer beperkt onderzoek gedaan (Sta84b, Tru99).

Bij vrouwen kan een chlamydia-infectie zich vanuit de cervix en de urethra verder verspreiden naar de klieren van Bartholin (bartholinitis) en het endometrium (endometritis). De belangrijkste complicatie van een chlamydia-infectie bij vrouwen is het gevolg van opstijgen van de infectie naar de eileiders (wat leidt tot salpingitis, eventueel met tubo-ovarieel abces). Deze infectielocaties worden samengevat onder de naam *pelvic inflammatory disease* (PID). PID kan leiden tot een afsluiting van de eileider, met risico op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Een onbehandelde infectie tijdens de zwangerschap zou volgens sommigen een verhoogd risico geven op voortijdige weeën, vroegtijdig gebroken vliezen, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Hierover bestaat echter verschil van mening (Sev92). Meerdere onderzoekers vinden geen verband tussen een chlamydia-infectie en complicaties rond de geboorte (Heg81; Von89). Wel is duidelijk dat bij een geïnfecteerde vrouw na de bevalling een risico op een endometritis bestaat.

Voor hematogene verspreiding van chlamydia met als gevolg acute arthritis zijn geen aanwijzingen. Wel is bekend dat tijdens het ziekteproces een reactieve arthritis kan optreden. Men spreekt in dit geval ook wel van ‘sexually acquired reactive arthritis’ (SARA). Dit komt voor bij ongeveer 1% van de geïnfecteerden. Bij het syndroom van Reiter (urethritis, conjunctivitis, arthritis, balanitis circinata, psoriasiforme dermatitis en uveitis) moet ook gedacht worden aan een infectie met *Chlamydia trachomatis*.

Complicatie pelvic inflammatory disease (PID)

Pelvic inflammatory disease wordt voornamelijk gekenmerkt door onderbuiksklachten. Het percentage patiënten bij wie een chlamydia-infectie zich na verloop van tijd uitbreidt en tot PID leidt, varieert in de verschillende studies tussen 0 en 40% (Buh90, Hil97; Jon86; Mår92; Mor02a; Ost00; Paa80; Sch96; Wes 80).

De kans op opstijgen van de infectie is hoger bij vrouwen die een abortus hebben ondergaan (Bla93; Oss84; Sor94). Het opstijgen van de infectie wordt ook vergemakkelijkt tijdens de eerste drie weken na het inbrengen van een spiraaltje en tijdens de menstruatie, wanneer de barrière van de slijmprop in de cervix tijdelijk ontbreekt. De kans dat PID aangetroffen wordt als complicatie van de infectie lijkt groter te zijn bij bezoekers van een soa-poli dan bij vrouwen uit de open populatie.

De studies zijn echter nogal divers in uitkomsten, met name ook omdat de diagnose PID niet uniform af te bakenen is en de onderzoeksgroepen niet altijd vergelijkbaar zijn. Een andere reden is dat bij de oudere studies de diagnose chlamydia-infectie gesteld werd aan de hand van een positieve kweek, die in vergelijking met de recentere technieken voor nucleïnezuuramplificatie minder sensitief is.

Overigens is niet alleen *Chlamydia trachomatis* verantwoordelijk voor PID. Die aandoening kan, eenmaal ontstaan door een opstijgende infectie, blijven voortduren doordat ook andere micro-organismen zich vanuit de vagina naar het kleine bekken hebben verspreid.

De gevolgen van PID kunnen zijn: verminderde vruchtbaarheid of zelfs onvruchtbaarheid, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en (chronische) onderbuiksklachten. Over het algemeen wordt aangenomen dat PID in de helft van de gevallen symptoomloos of symptoomarm verloopt (Wes92).

Complicatie onvruchtbaarheid/verminderde vruchtbaarheid

Bij PID kunnen de trilhaarcellen van het tuba-epitheel beschadigd raken, waardoor het transport van de eicel kan worden verstoord, met het risico van een tubaire zwangerschap of verminderde vruchtbaarheid (Mol00). Daarnaast kan er bij meer langdurige infecties een ontstekingsinfiltraat met weefselschade in en rond de tubawand optreden. Hierdoor kunnen de eileiders verkleven en verstopt raken, met als gevolg verminderde vruchtbaarheid of volledige onvruchtbaarheid (tubaire infertiliteit) (Bru85, Cat91, Pav99, Sve81a, Sve83, Wes75, Wes 80). Uit de prospectieve cohortstudies beschreven door Weström (92) en Hillis (97) komt naar voren dat één enkele episode van een milde vorm van PID (door welk micro-organisme dan ook veroorzaakt) in 0.6% van de gevallen leidt tot onvruchtbaarheid. Wanneer de PID ernstiger verloopt en vaker optreedt, neemt deze kans toe. De kans kan uiteindelijk oplopen tot zo'n 40% na drie doorgemaakte PID-episoden. Tabel 1 geeft een overzicht van de cijfers.

Tabel 1 Vóórkomen van laparoscopisch bevestigde tuba-afwijkingen bij vrouwen met kinderwens in relatie tot leeftijd en anamnese voor *pelvic inflammatory disease* (PID): aantal episodes, ernst van de PID[a]. Bron: Weström (1992)

Leeftijd	< 25 jaar		> 25 jaar		Totaal	
aantal perioden van PID	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
Eén	7.7	(59/771)	9.1	(20/220)	8.0	(79/991)
mild	0.8	*(2/241)*	0.0	(0/71)	0.6	(2/312)
matig	6.4	(23/361)	5.6	(5/89)	6.2	(28/452)
ernstig	20.1	(34/169)	25.0	(15/60)	21.4	(49/229)
Twee	18.4	(29/158)	25.9	(7/27)	19.5	(36/185)
Drie of meer	37.7	(23/61)	75.0	(3/4)	40.0	(26/65)
Totaal	11.2	(111/990)	12.0	(30/251)	11.4	(141/1241)

[a] PID = pelvic inflammatory disease; n = totaal aantal vrouwen met tuba-afwijkingen; N = totaal aantal vrouwen met kinderwens dat geëvalueerd kon worden.

Ook als zich geen klinisch manifesterende PID heeft voorgedaan, kan infertiliteit optreden. Dit is in verschilende case-control studies aangetoond. Hoe sterk dit verband is, en hoe groot dus de kans op een dergelijke complicatie, is echter niet prospectief onderzocht. Dit is daarom moeilijk te schatten.

Complicatie buitenbaarmoederlijke zwangerschap

Weström heeft in 1981 in een prospectieve studie aangetoond dat er een duidelijk verband bestaat tussen PID en buitenbaarmoederlijke zwangerschap (of extra-uterine graviditeit, ook wel afgekort als EUG) (Wes81). De kans op EUG was in de PID-groep 1,9 per 1000 vrouwjaren. Dit was zes keer hoger dan in de controlegroep (0,3 per 1000 vrouwjaren). Daarbij vond Weström dat, net als de kans op infertiliteit, ook de kans op een extra-uterine graviditeit afhangt van de ernst van de PID en het aantal episoden van PID dat is doorgemaakt. De studie van Weström verschaft ons echter geen specifiek inzicht in de bijdrage van chlamydia als oorzaak van PID.

Verder is de relatie tussen chlamydia en buitenbaarmoederlijke zwangerschap alleen retrospectief onderzocht, vooral door middel van case-control studies (Egg98). Daarbij werd steeds gevonden dat onder vrouwen die een buitenbaarmoederlijke zwangerschap hebben doorgemaakt een hoger percentage personen met antistoffen tegen chlamydia werd gevonden dan in de controlegroep (meestal zwangeren met een intra-uterine zwangerschap). Kosseim en Brunham vonden daarbij significante verschillen (Bru85, Kos86). Chow en medewerkers kwamen tot een relatief risico van 2,4 (Cho90). Philips en medewerkers vonden daarentegen geen significante verschillen in percentages antistoffen tussen vrouwen met een extra-uterine of een intra-uterine zwangerschap. Hillis en medewerkers deden een studie waarbij zij wel een positieve relatie vonden tussen het aantal doorgemaakte chlamydia-infecties en de kans op een ziekenhuisopname voor een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (Hil97).

Er zijn geen prospectieve studies beschikbaar die ons kennis verschaffen over de kans op een extra-uterine zwangerschap na een chlamydia-infectie, en met name niet over het optreden daarvan na een asymptomatische infectie.

Hoofdstuk 3

Diagnostiek

3.1 Testmethoden in de jaren tachtig en negentig

Tot voor kort waren er voor chlamydia-infecties geen diagnostische methoden beschikbaar die zich leenden voor een betrouwbare en aanvaardbare screening, die behalve symptomatische ook asymptomatische infecties op kon sporen. Met name de beperkte betrouwbaarheid van de beschikbare tests en de wijze van afname van het testmateriaal stonden het opzetten van een screeningsprogramma in de weg.

Tot in de jaren negentig was de gouden standaard in de diagnostiek namelijk de celkweek. Deze methode had een aantal nadelen: hij was niet gevoelig, had strikte eisen voor het transport van het klinisch materiaal, was bijzonder arbeidsintensief en daardoor kostbaar, terwijl de uitslag enkele dagen tot een week op zich liet wachten (Mou98). Alternatieve methoden hadden weer als nadeel dat ze gemakkelijk toe te passen waren, maar minder betrouwbaar in hun uitkomsten. Het ging dan om de tests enzyme immunoassays (EIA), directe immunoflorescentie (DFA) en directe nucleïnezuurprobes (Bla97), die in de jaren tachtig in veel laboratoria werden ingevoerd.

Nucleïnezuuramplificatietechnieken, waaronder PCR, LCR, TMA en NASBA, hebben in de jaren negentig deze eerdere testmethoden grotendeels vervangen, vooral nadat ze als geïntegreerde testsystemen op de markt gebracht werden. Uit vergelijkend onderzoek is gebleken dat met deze amplificatietechnieken 20 tot 30% meer positieve uitslagen werden verkregen dan door celkweek, EIA of DFA (Sch99). De sensitiviteit van de huidige generatie amplificatietechnieken wordt geschat op 75 tot 96% en de specificiteit op 99 tot 100% (Goe97; Mou98).

3.2 Recente ontwikkelingen in testmethoden

Ondanks de geschetste vooruitgang ontbreekt op dit moment nog steeds een gouden standaard. Als praktische oplossing wordt in de meeste onderzoeken gebruik gemaakt van een combinatie van de resultaten van meerdere amplificatietesten, al dan niet met de uitslag van celkweek of DFA. Bij een prevalentie van chlamydia-infecties boven de 2% in de onderzoekspopulatie en een specificiteit van de test van 99,5%, blijkt de voorspellende waarde van een positieve uitslag van de test meer dan 75%.

Wat is de consequentie van de huidige voorspellende waarde? Is de uitslag foutpositief en wordt er geen bevestigingstest gedaan, dan betekent dit dat de persoon in kwestie onnodig met antibiotica wordt behandeld. Worden wel bevestigingstests uitgevoerd, dan is dat ongunstig voor de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma. De uitslagen worden echter wel betrouwbaarder.

Deze twee nadelen zijn met de zogenaamde pool-strategie te omzeilen. Het poolen van monsters is een strategie die bijvoorbeeld in de PILOT-Ct studie door de Stichting soa-bestrijding wordt toegepast. Het doel daarbij is om het aantal bepalingen in een screeningsprogramma terug te brengen en daardoor dus de kosten van het programma te verminderen. Daartoe wordt van de individuele monsters steeds een vaste hoeveelheid materiaal afgenomen. Vervolgens wordt het materiaal van bijvoorbeeld 5, 8 of 10 personen bijeen gevoegd, waarna deze pool wordt getest. Valt de test negatief uit, dan waren alle monsters negatief. Valt de test positief uit, dan worden de samenstellende monsters vervolgens afzonderlijk getest. Op deze wijze wordt een duidelijke beperking van het aantal tests bereikt, zonder dat positieve samples gemist worden (Mor02c).

Afhankelijk van de opzet van het screeningsprogramma kan op deze manier tot 60% van de kosten bespaard worden. Een ander voordeel van de pool-strategie is dat elk positief monster direct bevestigd wordt, eerst in de pool en daarna individueel. Dit kan de nadelen van een lagere voorspellende waarde in een laagprevalente populatie en onnodige antibioticabehandelingen ondervangen.

Er zijn ook ontwikkelingen in de wijze van afnemen van materiaal bij te testen personen. De sensitiviteit van de nucleïnezuuramplificatietesten wordt beïnvloed door het geslacht, het type monster (welk materiaal wordt verzameld) en de wijze waarop dit wordt verzameld, vervoerd, bewaard en bewerkt. In het algemeen is de sensitiviteit van tests bij mannen hoger (>90%) en volstaat urine als monster. Bij vrouwen ligt de sensitiviteit meestal lager (80-90%), tenzij meerdere monsters worden getest (urine en cervixmateriaal) (Mou98; Sch99).

Recent zijn bij vrouwen goede resultaten beschreven bij het gebruik van zelf afgenomen monsters van vaginaal vocht (vaginawat, vaginaspoelsel, tampon/verband), met

een sensitiviteit van 80-90% (Ala01; Dom00; Mou98; Tan00). Voor een screeningsprogramma zou deze waarneming van belang kunnen zijn, omdat zelfafname van genitaal materiaal de aanvaardbaarheid van de screening kan verhogen. De berichten hierover zijn echter nogal tegenstrijdig. In de meeste screeningsprogramma's wordt momenteel urine gebruikt (Pim03a; Pim03b).

Daarnaast is men op dit moment bezig met de verdere ontwikkeling van amplificatietesten, teneinde een sensitiviteit van meer dan 96% te behalen bij een specificiteit die boven de 99,5% blijft. De nieuwe systemen zijn echter nog niet gevalideerd voor urine en de vaginawat, al zal in de komende jaren waarschijnlijk een duidelijke voortgang worden geboekt.

Hoofdstuk **4**

Therapie

4.1 Behandeling

Cervicale of urethrale infecties met *Chlamydia trachomatis* worden bij voorkeur behandeld door een eenmalige orale toediening van 1 gram azithromycine. Het alternatief is een doxycyclinekuur van 1 maal daags 200 milligram, gedurende 7 dagen. In geval van zwangerschap wordt amoxicilline of erythromycine gegeven: 7 dagen lang 3 maal daags 500 milligram. Het is bij chlamydia-infecties van groot belang dat ook de seksuele partner(s) behandeld worden.

Bij de complicaties van chlamydia-infecties, zoals *pelvic inflammatory disease* bij de vrouw en epididimitis bij de man, wordt een langere kuur met meerdere antibiotica aangeraden. Omdat de veroorzaker van PID meestal niet bekend is, wordt vaak gekozen voor een combinatie van antibiotica waarmee de meest waarschijnlijke veroorzakers aangepakt worden, waaronder ook de anaerobe bacteriën.

Azithromycine behoort tot een relatief nieuwe generatie macroliden (de Nederlandse introductie vond plaats in 1994) met een beter farmacokinetisch profiel (betere darmresorptie, langere serumhalfwaardetijd, een wat breder werkingsspectrum en minder bijwerkingen) dan het klassieke erythromycine.

4.2 Bijwerkingen

De nieuwere macroliden, zoals azithromycine, worden in het algemeen goed verdragen. De belangrijkste bijwerkingen zijn diarree (4%), misselijkheid (3%) en buikpijn (3%).

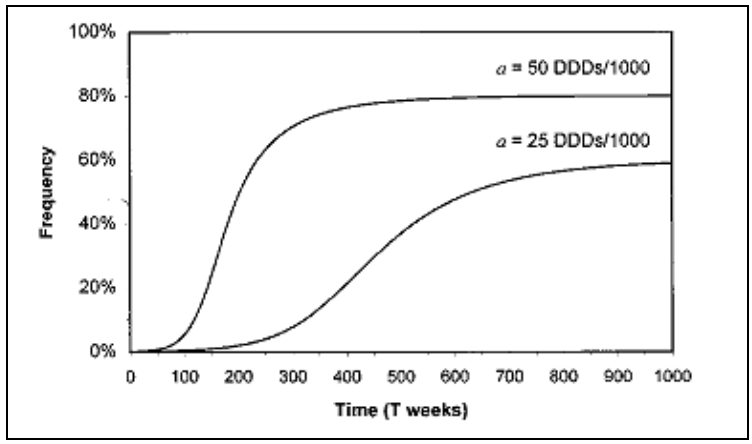
Hoofdpijn en duizeligheid wordt door 1% van de patiënten gerapporteerd. (Rub 01, Zuc00). Het gaat hier om relatief niet-ernstige bijwerkingen, die vanzelf weer overgaan.

4.3 Resistentie

Ontwikkelingen

Met het toenemend gebruik van macroliden, waaronder azithromycine, neemt ook de resistentie onder pathogene micro-organismen tegen deze stoffen toe. In de periode van 1994 tot 2001 verdubbelde het gebruik van macroliden in de huisartsenpraktijk. In deze periode is de macrolidenresistentie onder pneumokokkenisolaten gestegen van 2,5% naar 6,5% (Nee 01). Onder de *Staphylococcus aureus*-isolaten steeg macrolideresistentie van 3% in 1995 naar 7% in 2001 (SWAB03) Deze toename van resistentie is ook in andere Europese landen waargenomen. In Duitsland was in 1992 3% van de geïsoleerde pneumokokken macrolidenresistent en in 2000 was dit percentage toegenomen tot 15,3% (Rei 02). In een onderzoek in Spanje vond men dat 35% van de pneumokokken resistent was tegen macroliden.

Modelstudies hebben laten zien dat als gevolg van antibioticagebruik de toename van resistentie onder micro-organismen in de populatie niet lineair verloopt, maar een S-vormige curve volgt. Dit is te zien in figuur 1. De hoeveelheid gebruikte antibiotica bepaalt de snelheid waarmee de resistentie zich ontwikkelt en het uiteindelijke resistentieniveau dat wordt bereikt. Steeds is er een periode waarin de resistentie relatief snel toeneemt onder de selectiedruk van het betreffende antibioticum.



Figuur 1 Relatie tussen antimicrobiële consumptie (25 of 50 daily defined doses per 1000 personen) en resistentie (percentage) in relatie tot de tijd (bron: Aus99).

Macrolideresistentie onder pneumokokken en stafylokokken in Nederland vertoont de laatste vijf jaar een duidelijk stijgende lijn (SWAB03), maar is nog minder dan 10%. Indien door screening op chlamydia het gebruik van azithromycine verder stijgt, kan dat disproportioneel bijdragen aan de verdere groei van resistentie tegen macroliden onder veel voorkomende pathogene bacteriesoorten.

De resistentiedruk door het gebruik van azithromycine is relatief groot vanwege de extreem lange halfwaardetijd van dit antibioticum. De resistentie van pneumokokken, gonokokken, stafylokokken en streptokokken voor macroliden wordt door de commissie op dit moment geschat rond de 7%. Dit percentage zal door toenemend azithromycine-gebruik kunnen stijgen.

Macrolidenresistentie is tot op heden echter geen probleem geweest bij de behandeling van genitale chlamydia-infecties. Er werd tot nu toe aangenomen dat chlamydiabacteriën nog bijna volledig gevoelig zijn voor deze antibiotica, ook al worden ze in de praktijk zelden of nooit op hun in-vitro gevoeligheid voor antibiotica getest. Onlangs verscheen echter een publicatie waarin de eerste twee gevallen van chlamydiaresistentie tegen doxycycline en azithromycine werden beschreven (Som 00). Er is dus geen biologische reden om aan te nemen dat de chlamydiabacterie niet resistent kan worden tegen macroliden.

Invloed van screening

Indien chlamydiascreening in Nederland zou worden geïntroduceerd, zou dit leiden tot een verdere toename van het gebruik van azithromycine. Door een effectief screeningsprogramma voor heel Nederland zouden per jaar 30 000 genitaal geïnfecteerde personen kunnen worden opgespoord, verwacht de commissie. Dit betekent dat het jaargebruik aan azithromycine met 30 000 eenmalige toedieningen van 1 gram zou toenemen. Indien bij elke behandelde persoon ook een seksuele partner wordt meebehandeld, verdubbelt dit aantal.

Naarmate er meer chlamydia-infecties worden opgespoord en behandeld, nemen de snelheid en mate van resistentieontwikkeling onder belangrijke pathogene micro-organismen vermoedelijk toe. De gevolgen van toenemende resistentie tegen macroliden onder belangrijke soorten pathogene bacteriën anders dan chlamydia, zijn op dit moment echter moeilijk te kwantificeren.

Op een bepaald moment is er een omslagpunt. Afhankelijk van de mate waarin een screeningsprogramma effectief is, zal de incidentie van infecties geleidelijk aan afnemen. Hierdoor zal het aantal opgespoorde infecties in de daarop volgende jaren weer afnemen, en daarmee ook de resistentiedruk.

De commissie realiseert zich dat door effectiever opsporen van chlamydia-infecties en de daarbij gegeven therapie de ontwikkeling van resistentie verdergaat. Afwisseling in het gekozen antibioticum, bijvoorbeeld doxycycline in plaats van azithromycine, kan de snelheid van resistentieontwikkeling afremmen. In ieder geval is een goede surveillance noodzakelijk.

Hoofdstuk **5**

Aantal besmettingen in Nederland

5.1 Landelijke cijfers

Infectie met *Chlamydia trachomatis* is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening (soa). Door de Wereldgezondheidsorganisatie wordt het aantal nieuwe gevallen per jaar wereldwijd geschat op 92 miljoen. (WHO01) Het precieze aantal nieuwe chlamydia-infecties per jaar in Nederland is onbekend. Omdat veel infecties asymptomatisch verlopen wordt namelijk slechts een minderheid opgespoord.

Chlamydia is, net als de andere soa, geen meldingsplichtige ziekte; meldingsplicht geldt op dit moment alleen nog voor hepatitis B. Uit vergelijkende prevalentiestudies in diverse populaties bleek dat chlamydia in de periode 1996-1998 minimaal twee keer zoveel voorkwam als gonorroe; in sommige studies was dit zelfs 10 tot 16 keer zoveel (Laa00).

Het aantal gediagnosticeerde gevallen van chlamydia is in de afgelopen jaren gestaag toegenomen, enerzijds door gebruik van gevoeliger diagnostische methoden, anderzijds door een actiever testbeleid en reële toename van chlamydia. Bij de drempelvrije soa-poliklinieken is het aantal gediagnosticeerde infecties met chlamydia meer dan verdubbeld in de periode 1992-2001, met de sterkste toename sinds 1995 (Cai02). Ook in de soaregistratie bij GGD-en en twee poliklinieken (Rotterdam en Utrecht) is het aantal opgespoorde gevallen van chlamydia toegenomen, in 2000-2002 met 63% (Laa03).

In 1992 werd door het Instituut voor Maatschappelijke Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit (Rotterdam) een rapport over chlamydia gepubliceerd (Sev92). In

dit rapport werd op basis van extrapolatie van gegevens uit 1987 geschat dat in Nederland jaarlijks 91 000 personen een chlamydia-infectie doormaken, van wie 50 000 vrouwen. Vervolgens werd geschat, mede op basis van internationale ramingen, dat van die 50 000 vrouwen ongeveer 20% een *pelvic inflammatory disease* (PID) doormaakt. Als gevolg hiervan zouden jaarlijks 2000 vrouwen onvruchtbaar worden en circa 400 vrouwen een buitenbaarmoederlijke zwangerschap doormaken (Sev92).

Vanwege een daling in het aantal gediagnosticeerde infecties na 1987 is in 1996 door de Stichting soa-bestrijding een nieuwe schatting gemaakt. Jaarlijks zouden 60 000 chlamydia-infecties optreden, waarvan 35 000 bij vrouwen. Dit zou leiden tot 3500-7000 vrouwen met PID per jaar, en tot ruim 1000 gevallen van infertiliteit (Fact sheet 'Soa en soa-bestrijding in Nederland'; Stichting soa-bestrijding, Utrecht 1996) naast gevallen van buitenbaarmoederlijke zwangerschap. De 1000 gevallen van infertiliteit kunnen leiden tot 800 IVF-behandelingen, met als gevolg 100 prematuren en 200 meerlingzwangerschappen. De Nivel peilstations registreerden in 1993-1997 gemiddeld 7 gevallen van PID per 10 000 vrouwen (eenderde van de incidentie in Amsterdam), wat een jaarincidentie van 5000 gevallen van PID oplevert (Nivel Continue morbiditeitsregistratie peilstations in Nederland jaarverslag 1997, Utrecht 1998.)

5.2 Cijfers uit populatie-onderzoek Amsterdam

Regionale cijfers over het vóórkomen van infecties kunnen uit diverse bronnen worden verkregen. Zo leveren de resultaten uit twee Amsterdamse haalbaarheidsonderzoeken naar chlamydiascreening uit 1999 cijfers over prevalentie (Hoe99, Val99). Het betrof hier een onderzoek naar systematische en een naar opportunistische screening in 1996-1997, onder de algemene bevolking in Amsterdam, met behulp van de amplificatietechniek LCR in urinemonsters.

In de opportunistische screening onder bezoekers van 22 huisartspraktijken en gezondheidscentra in Amsterdam werden urinemonsters verzameld bij mannen en vrouwen tussen 15 en 40 jaar die een arts consulteerden, seksueel actief waren en geen klachten hadden die konden wijzen op een soa. De prevalentie van chlamydia was 4,7% bij de mannen en 4,9% bij de vrouwen.

In de systematische screening werden personen die tussen de 15 en 40 jaar oud waren via een aselecte steekproef uit de adressenbestanden van zes gezondheidscentra en 16 huisartspraktijken opgespoord. Aan deze personen werd gevraagd een urinemonster op te sturen. Van de deelnemende mannen en vrouwen was respectievelijk 2,3% en 2,9% geïnfecteerd met C*hlamydia trachomatis*. De prevalentie was het hoogst in de leeftijdsgroep 21-25 jaar.

Bij beide screeningsmethoden is echter de mogelijkheid van een bias in de populatie aanwezig, omdat personen die risico lopen zich misschien juist minder snel zullen laten testen.

5.3 Cijfers uit populatieonderzoek buiten Amsterdam

Inzicht in de omvang van het aantal infecties met chlamydia onder de algemene bevolking buiten Amsterdam ontbreekt op dit moment nog. In augustus 2001 is de Stichting soa-bestrijding in samenwerking met de GGD-en Oostelijk Zuid-Limburg, Rotterdam e.o, Groningen en Hart van Brabant een onderzoek gestart, met als doel inzicht te krijgen in prevalentie van chlamydia onder de 15- tot 29-jarigen in deze vier regio's. Tegelijk wordt nagegaan wat de haalbaarheid, acceptatie en (kosten)effectiviteit zijn van een screening waarbij de GGD-en een centrale rol vervullen, en waarbij de huisartsen alleen betrokken zijn bij de behandeling van positief bevonden deelnemers.

In de regio's van de participerende GGD-en zijn 21 000 personen schriftelijk benaderd (gewogen steekproef naar mate van verstedelijking, waarbij uitdrukkelijk ook plattelandsgebieden zijn vertegenwoordigd). Een vragenlijst en thuis zelf afgenomen urine worden in een speciale envelop per post teruggestuurd en geanalyseerd. Positief geteste personen krijgen advies zich te laten behandelen via de huisarts of bij een van de soa-poliklinieken of regionale laagdrempelige voorzieningen. Partnerwaarschuwing is onderdeel van de zorg. De resultaten van de PILOT worden in het voorjaar van 2004 verwacht.

5.4 Cijfers uit registratie van soa bij GGD-en en soa-poliklinieken

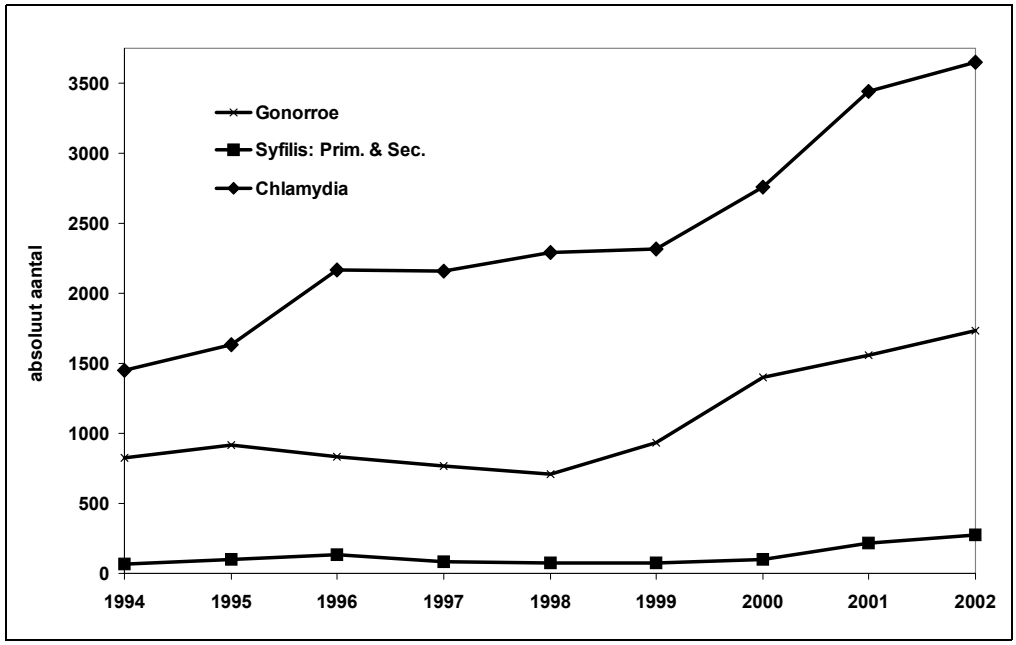
In 2002 registreerden 37 GGD-en en de soa-poliklinieken van Rotterdam en Utrecht in totaal 23 353 consulten (een stijging van 16% ten opzichte van 2001). Voor zowel mannen als vrouwen is chlamydia nog steeds de meest voorkomende soa. De diagnose chlamydia is 1847 keer gesteld; dit is een toename van 17% ten opzichte van 2001 (ter vergelijking: het aantal gevallen van gonorroe steeg met 22%). Sinds 2000 is het aantal diagnoses van chlamydia met 63% gestegen. Deze toename is in bijna alle regio's te zien. Meer dan 65% van de vrouwen met chlamydia is jonger dan 25 jaar. (Laa03). Uit de soa-registratie blijkt dat de toename sterk is voor zowel mannen als vrouwen: in 2000-2002 is chlamydia met 72% toegenomen bij vrouwen, 49% bij heteroseksuele mannen en 56% bij homo- en biseksuele mannen.

Bij de zes drempelvrije soa-poliklinieken is het aantal gevallen van chlamydia toegenomen van 1313 in 1995 tot 2917 in 2001 (toename van 120%) (Cai02). Ongeveer tweederde van deze gevallen wordt gezien op de soa-polikliniek van de GG&GD Amsterdam.

Figuur 2 toont de trend in het aantal gevallen van gediagnostiseerde chalmydia in de soa-registratie en de soa-polikliniek van de GG&GD Amsterdam. Het aantal diagnoses is de laatste jaren gestaag toegenomen, enerzijds door verbeteringen in de diagnostiek, anderzijds door een actiever testbeleid en toename in het aantal consulten. Het aantal diagnoses bij vrouwen en mannen is in deze registratie ongeveer gelijk; de man-vrouw-ratio schommelt tussen 0,8 en 0,9.

Opvallend is het aandeel van personen jonger dan 25 jaar. Bij de vrouwen was dit aandeel 64% in 2001 en 70% in 2002; voor mannen is dit percentage kleiner, respectievelijk 33% en 40%. Circa eenderde van de patiënten met chlamydia meldt zich vanwege klachten, circa 10% vanwege waarschuwing door de partner, en circa 25% vanwege eigen risicogedrag. Deze percentages zijn nagenoeg hetzelfde voor mannen en vrouwen. Van de mannen met chlamydia is circa 75-80% heteroseksueel; dit percentage is al jaren hetzelfde en relatief hoog in vergelijking met andere soa, zoals gonorroe (40-50%) en syfilis (18-35%).

Van de mannen met chlamydia is tussen 60 en 70% van Nederlandse afkomst en komt circa 15% uit Suriname, Aruba of de Antillen. Van de vrouwen met chlamydia is circa 70% van Nederlandse afkomst en komt circa 10% uit Suriname, Aruba of de Antillen. Bij gonorroe is het aandeel van personen afkomstig uit Suriname, Aruba of de Antillen groter, namelijk circa 20% voor beide geslachten.

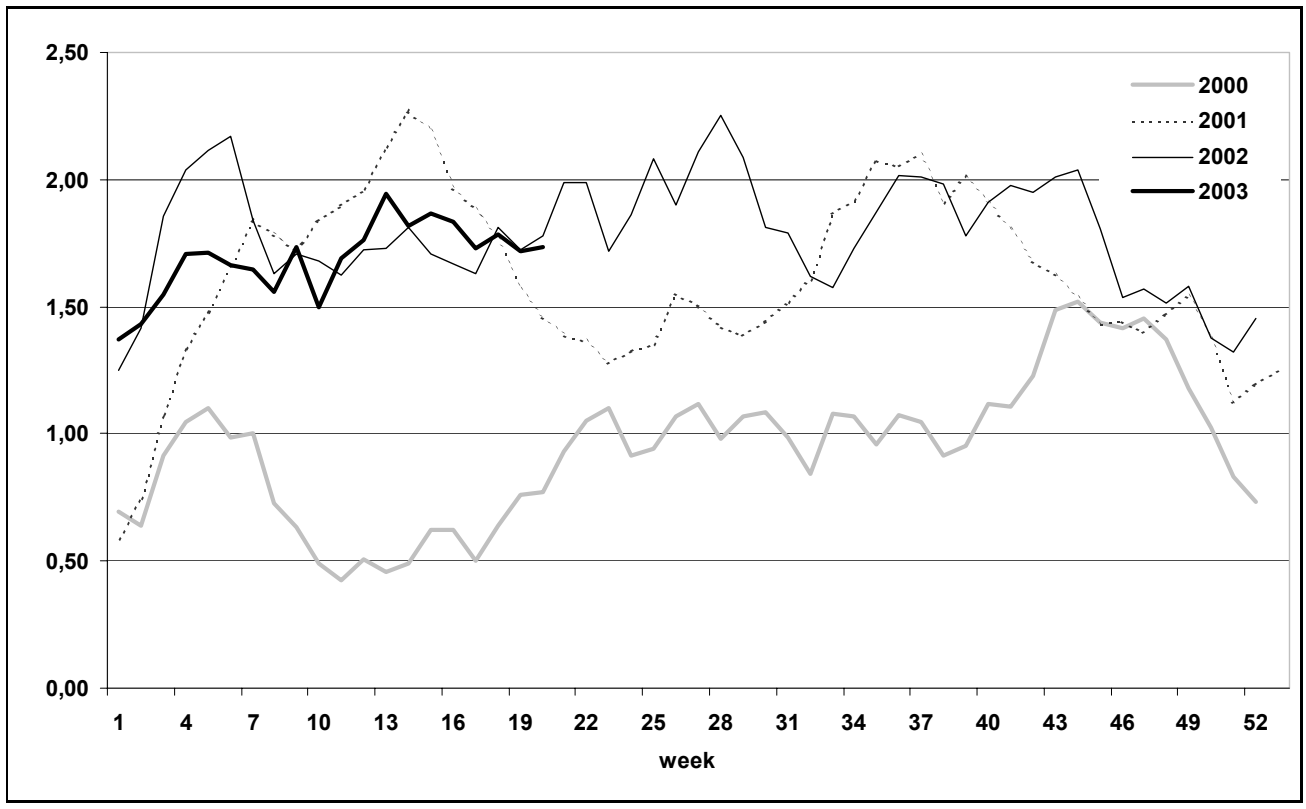


Figuur 2 Aantal diagnoses van chlamydia, gonorroe en vroege syfilis. Bron: jaarverslagen soa-registratie RIVM en soa-polikliniek GG&GD Amsterdam.

Indien we kijken naar de bekende risicofactoren voor soa, namelijk seksuele contacten tussen mannen, relatie met prostitutie, soa in de anamnese, en afkomst uit HIV-endemisch gebied, dan kan ongeveer 40-45% van de chlamydiagevallen verklaard worden. Voor de andere soa ligt dit percentage beduidend hoger: bij gonorroe 70%, bij syfilis en HIV 80%. Risicogroepen zijn derhalve voor chlamydia minder duidelijk aan te geven dan voor de andere soa, wat betekent dat chlamydia diffuser verspreid in de bevolking voorkomt.

5.5 Cijfers uit laboratoriumsurveillance

In het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) worden voor een aantal laboratoria alle uitgevoerde tests en de uitslagen daarvan geregistreerd. Begin 2003 waren er 11 laboratoria aangesloten met een totaal verzorgingsgebied van circa 3 miljoen inwoners. Van het totaal aantal aangevraagde tests voor chlamydia is 42% afkomstig van huisartsen. Figuur 3 toont de weekincidentie van het aantal gediagnosticeerde ziektegevallen van chlamydia per 100 000 inwoners over 2000-2003. De incidentie is berekend op basis van het aantal positieve tests en het verzorgingsgebied.



Figuur 3 Aantal gevallen van chlamydia per week, per 100 000 inwoners. Bron: RIVM ISIS laboratoriumsurveillance.

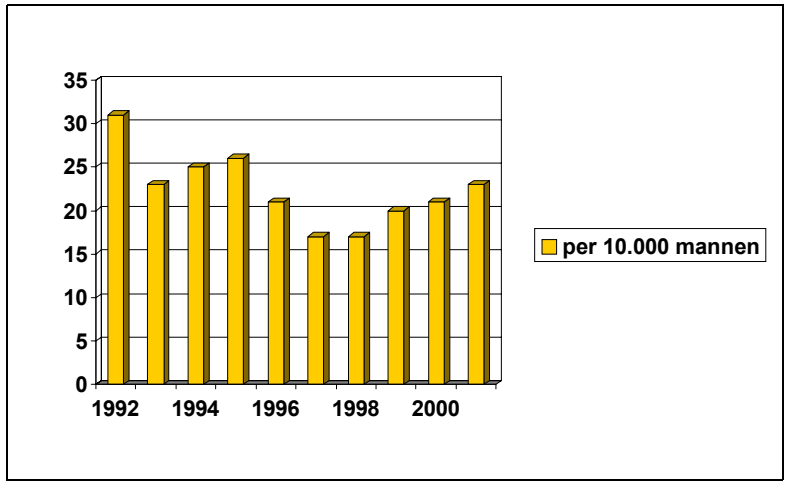
Het aantal infecties is in 2001 fors toegenomen en lijkt nu te stabiliseren op 1,8-2.0 per 100 000 inwoners. Bij de vrouwen zijn de meeste positieve uitslagen te vinden bij de 20-24-jarigen. Het percentage dat positief getest is, is het hoogst bij de 15-19-jarigen en het laagst bij vrouwen ouder dan 35 jaar – hoewel in die categorie de meeste tests worden gedaan. Ook hier blijkt dat 50% van de vrouwen met chlamydia jonger is dan 25 jaar.

De toename is niet uitsluitend te wijten aan een toename in het aantal testen. Het percentage positieven neemt namelijk ook toe. Maar het kan wel zo zijn dat de sensitiviteit van de gebruikte test groter is. De cijfers moeten dus met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. De trends zijn dan ook niet zonder meer te vertalen naar een reële verandering. ISIS is namelijk een relatief nieuw systeem zonder historische database. Het systeem moet zijn waarde krijgen door gebruik en vergelijking met andere surveillancesystemen.

5.6 Cijfers uit huisartsenpraktijken

Via registraties door huisartsen wordt getracht een inzicht te krijgen in consultaties over soa-gerelateerde vragen. Dit gebeurt onder andere via het huisartsenpeilstationproject van het Nivel, met een bereik van ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking.

De geregistreerde aandoeningen betreffen echter klinische diagnoses (urethritis, PID) en zijn zelden tot specifieke verwekkers terug te voeren. Toch zijn deze huisartsregistraties van belang, omdat de huisarts een belangrijke hulpverlener in de soa-zorg is. Uit gegevens van het Nivel peilstation blijkt dat urethritis bij 2,2 van de 100 000 mannen wordt gediagnosticeerd. Dit laatste lijkt de laatste jaren iets toe te neme, zoals te zien is in figuur 4 (Nivel jaarverslag 2002). PID werd in deze registratie van 1993 tot 1997 geregistreerd, met een incidentie van gemiddeld 0,7-0,8 per 100 000 vrouwen.



Figuur 4 Prevalentie urethritis bij de huisartsenpeilstations 1992-2001.

Uit de voorlopige resultaten van de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk van het Nivel blijkt dat de gemiddelde huisarts per jaar 10 patiënten met een soa en 7 met vragen over soa of HIV ziet. In grootstedelijke gebieden is dit vaker. Onderdeel van de studie was ook een enquête onder 10 000 personen van 18 jaar en ouder. In de groep van 18-24 jaar rapporteert 5% een soa-klacht te hebben gehad in het afgelopen jaar. Tweederde gaat hiermee naar de huisarts (Nivel ism SSB, mondelinge mededeling J van Bergen).

5.7 Cijfers uit specialistische poliklinieken en ziekenhuizen

Om inzicht te krijgen in aard en omvang van de chlamydiaproblematiek op de gynaecologische afdelingen van de academische en algemene ziekenhuizen is – op verzoek van de commissie – aan de leden van de Werkgroep Tuba-pathologie een brief verstuurd met een enquêteformulier.

De antwoorden (van de 29 formulieren zijn 22 teruggestuurd) maakten het uiteindelijk niet mogelijk een goed beeld te schetsen van de chlamydiaproblematiek die zich op de specialistische poliklinieken en in ziekenhuizen manifesteert. De commissie betreurt het te moeten vaststellen dat hierover geen goede gegevens beschikbaar zijn.

5.8 Conclusie

Wat zeggen al deze gegevens nu over het aantal besmettingen in Nederland? In de adviesaanvraag is uitgegaan van cijfers uit een rapport uit 1992. In paragraaf 5.1 zijn de gevens uit die studie opgenomen. In de volgende paragrafen werden recentere cijfers uit diverse bronnen besproken. De cijfers uit 1992 en de overige, recentere cijfers zijn echter niet goed met elkaar te vergelijken, omdat de diagnostiek inmiddels sterk is verbeterd.

Toch is er een aantal conclusies te trekken. De commissie gaat er globaal van uit dat er per jaar in Nederland 60 000 nieuwe infecties met chlamydia optreden, waarvan 35 000 bij vrouwen en 25 000 bij mannen. Bij vrouwen ontstaat in 5000 tot 10 000 gevallen een *pelvic inflammatory disease* (PID). Onvruchtbaarheid treedt jaarlijks op bij 1000 tot 2000 vrouwen. Een buitenbaarmoederlijke zwangerschap treedt bij 200 tot 400 vrouwen als complicatie op. Chlamydia-infecties komen vaker voor bij jonge personen (15-30 jaar). Chlamydia is verantwoordelijk voor minstens de helft van de gevallen van PID en daarmee ook voor de onvruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen als gevolg hiervan.

Hoofdstuk **6**

Voorkómen en vroege opsporing

6.1 Voorkómen van infectie

Vanwege de gezondheidsschade die een chlamydia-infectie kan veroorzaken, is het uiteraard als eerste van belang om te voorkomen dat infectie optreedt. Dit wordt ook wel primaire preventie genoemd. Het belang van primaire preventie is des te groter omdat de helft van de infecties die verder opstijgen in het genitaal orgaan geen symptomen geven. Secundaire preventie staat voor vroege opsporing van bestaande infecties, met als doel complicaties te voorkomen. Dit staat centraal in paragraaf 6.2.

Voor primaire preventie zijn diverse instrumenten beschikbaar. In de eerste plaats zijn er de algemene publiekscampagnes gericht op seksueel overdraagbare aandoeningen en veilig vrijen. Met deze voorlichting worden ook specifieke groepen bereikt, zoals jongeren, migranten, prostituées en hun klanten. Publieksvoorlichting draagt overigens ook bij aan secundaire preventie, dat wil zeggen het tijdig opsporen van bestaande infecties. Mensen worden immers aangemoedigd zich te melden bij verschijnselen of klachten (vage klachten in de onderbuik en in de urogenitale zone), al dan niet na onveilige seks.

Individuele voorlichting en counseling in de spreekkamer in het kader van anticonceptieadvies en gesprekken over seksualiteit dragen eveneens bij aan primaire preventie. Doel van deze voorlichting is naast informatieoverdracht (over risico's van onveilige seks, transmissiewijzen, veilig vrijen en condoomgebruik) ook ondersteuning te bieden voor gedragsverandering (veilig vrijen) en voor gedragsbehoud. Bij de individuele voorlichting en counseling is eigen verantwoordelijkheid een sleutelbegrip. Deze eigen ver-

antwoordelijkheid van de patiënt moet ondersteund worden door zakelijke, niet-moraliserende informatie over soa en veilig vrijen, zoals die in de brochures van de Stichting soa-bestrijding wordt gegeven.

6.2 Vroege opsporing

Belang

Gezondheidsschade voorkomen is ook het doel van de vroege opsporing van een al bestaande infectie, de zogenaamde secundaire preventie. Behandeling van een opgespoorde infectie reduceert immers het risico van korte- en langetermijncomplicaties. Daarnaast draagt behandeling bij aan inperking van de verspreiding, zeker als ook consequent partners gewaarschuwd worden.

Maar ook wanneer al een onopgemerkte *pelvic inflammatory disease* is opgetreden als complicatie, is het wel degelijk effectief om infectie te constateren en behandelen. Een nieuwe infectie heeft namelijk een grotere kans op 'opstijgen' naar bijvoorbeeld de eileiders. Bovendien is de kans op infertiliteit na een tweede episode met PID beduidend hoger dan na de eerste episode (Wes 92).

Vroege opsporing is relatief eenvoudig als de patiënt zich zelf bij de arts meldt met klachten. Lastiger is dit wanneer geen symptomen optreden. Omdat 70% van de chlamydia-infecties bij vrouwen en 50% van de infecties bij mannen asymptomatisch is, wordt meer dan de helft van de infecties niet opgespoord als er alleen op klachten wordt afgegaan.

Behandelen bij symptomen

Het is vanzelfsprekend dat een patiënt die met klachten de huisarts bezoekt, onderzocht wordt op chlamydia-infectie als de klachten daartoe aanleiding geven, of wanneer het klachtenpatroon zodanig is dat chlamydia-infectie in de differentieeldiagnostiek moet worden opgenomen. De toegenomen aandacht voor chlamydia heeft ertoe geleid dat artsen bij klachten zoals spotting en onverklaarde dysurie eerder aan een chlamydia-infectie zullen denken. Een nog actievere opstelling van artsen in dit opzicht kan een efficiënte extra bijdrage leveren aan de vroege opsporing.

Opsporen zonder symptomen

Als een behandelend arts zich richt op opsporing bij een patiënt die hem of haar raadpleegt voor iets anders, en zonder dat het klachtenpatroon daartoe aanleiding geeft, dan is dat 'case-finding'. Wanneer deze vorm van vroege opsporing planmatig plaatsvindt,

waarbij veel hulpverleners een zelfde protocol hanteren en dezelfde selectie van te onderzoeken personen toepassen, dan is dat screening. De opsporing is effectiever naarmate er meer asymptomatische chlamydia-infecties worden geconstateerd.

Om een zo groot mogelijke effectiviteit te waarborgen is het in de eerste plaats van belang de opsporing te richten op personen die bij een infectie een verhoogde kans hebben op complicaties bij zichzelf of (voor zwangeren) bij de pasgeborene (hogere incidentie van complicaties). Omdat de ernstige complicaties bij chlamydia zich voordoen bij vrouwen in de geslachtsrijpe periode, is dit een belangrijke doelgroep voor de opsporing.

In de tweede plaats moet vroege opsporing zich richten op groepen personen bij wie de infectie vaker dan gemiddeld wordt aangetroffen (hogere prevalentie). Behalve jonge leeftijd zijn er nog andere risicofactoren die geassocieerd zijn met een hogere prevalentie van chlamydia-infecties. Te denken valt aan etniciteit (Surinamers en Antillianen), wisselende seksuele contacten en onveilig vrijen. Het opsporen van chlamydia-infecties onder een aantal van deze groepen is op dit moment algemeen aanvaard en geschiedt conform een benadering die neergelegd is in de CBO-richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum (CBO02) (zie ook bijlage D). Het betreft hier dus geprotocolleerd medisch handelen voor:

- mannelijke en vrouwelijke bezoekers van soa-poliklinieken
- personen met veel wisselende seksuele contacten (prostituées en prostituanten)
- vrouwen die een abortus ondergaan
- bezoekers van poliklinieken voor fertiliteitsproblemen
- partners van Ct-positief bevonden personen
- moeders van Ct-positief bevonden pasgeborenen
- pasgeborenen van Ct-positief bevonden moeders.

Op onderzoek naar chlamydia-infectie bij vrouwen die een abortus ondergaan wordt in hoofdstuk 10 verder ingegaan, aangezien een van de vragen van de minister hierover gaat. Opsporing van infecties onder de andere hierboven genoemde groepen is in Nederland op dit moment een gangbare handelwijze. De uitvoering is meestal dan ook goed geregeld en is een vast onderdeel van 'goed medisch handelen' (*good clinical practice*). Daarnaast zal elke huisarts, afhankelijk van de eigen praktijksituatie, meer of minder actief zijn in het opsporen van chlamydia-infecties onder bijvoorbeeld jonge personen die een nieuwe seksuele relatie zijn aangegaan, of personen afkomstig uit Suriname of van de Antillen, of onder zwangere vrouwen.

Naarmate specifieke groeperingen systematischer worden benaderd, kan men spreken van selectieve screening. De te onderzoeken personen worden dan niet alleen bepaald door geslacht en leeftijd, maar daarnaast ook nog door andere mogelijke risicofactoren voor chlamydia-infectie. Het betreft daarbij vaak socio-demografische risico-

factoren; risicofactoren in verband met (seksueel) gedrag, en risicofactoren gecorreleerd aan lichamelijke klachten (Nel01). Risicoprofielen zijn vaak bepaald in hoogrisico-subgroepen van de bevolking (zoals zwarte Amerikanen, bezoekers van soa-klinieken), en zijn niet noodzakelijk geldig voor de algemene populatie. Pogingen om met deze profielen selectief te screenen zijn met wisselend succes ondernomen (Val00a, Val00b, Vuy99).

Van algemene screening is sprake wanneer daarvoor bevolkingsgroepen worden geselecteerd op basis van alleen leeftijd en geslacht. De adviesvraag van de minister betreft de mogelijkheden van deze algemene screening. Daarover gaat dan ook het volgende hoofdstuk.

Hoofdstuk 7

Effectiviteit van screening

7.1 Systematische en opportunistische screening

Algemene screening op chlamydia, met selectie van bevolkingsgroepen op alleen leeftijd en/of geslacht, kan op twee manieren aangepakt worden: systematisch en opportunistisch.

Systematische screening

Bij systematische screening wordt iemand opgeroepen omdat hij of zij behoort tot de geselecteerde leeftijdsgroep en/of het geselecteerde geslacht. Het verzoek om screening te ondergaan wordt schriftelijk gedaan aan iedereen die aan de vastgestelde groepskenmerken voldoet.

Systematische screening op chlamydia is op dit moment mogelijk door het per post toesturen van een kleine container waarin urine kan worden verzameld. De persoon in kwestie verzendt deze vervolgens naar de instantie die de diagnostiek verricht. Positief bevonden personen ontvangen van deze instantie bericht. Hen wordt verzocht contact op te nemen met de huisarts, waarna antibiotische behandeling kan plaatsvinden. Ook wordt medewerking gevraagd om de partner(s) te waarschuwen.

Opportunistische screening

Bij opportunistische screening wordt de uitnodiging tot screening gedaan wanneer de patiënt zich bij de huisarts meldt voor iets anders en dan blijkt dat de patiënt behoort tot de groep die voor screening in aanmerking komt. Het verzoek om mee te werken aan screening wordt dus gedaan in een direct contact tussen arts en patiënt. De term 'opportunistisch' geeft aan dat dit contact toevallig tot stand komt, in die zin dat de patiënt de huisarts niet bezoekt vanwege symptomen die gerelateerd zijn aan chlamydia, maar om een andere reden.

Naarmate de reden voor huisartsbezoek dichter het gebied van urologie en gynaecologie nadert, zullen de omstandigheden gunstiger zijn om het screeningsverzoek te formuleren. Het is dus zeker niet zo dat een huisarts bij elk consult een screening kan voorstellen als blijkt dat de zorgzoeker behoort tot de groep die voor screening in aanmerking komt. Het succes van de opportunistische screening is verder afhankelijk van de motivatie van de huisarts. Het screeningsverzoek behoeft overigens niet altijd door de huisarts zelf te worden gedaan. Door een zorgvuldige inschakeling van de praktijkassistente of praktijkverpleegkundige kan een grotere respons bereikt worden.

Omdat de complicaties van chlamydia-infecties bij de vrouw het ernstigst zijn, wordt screening vaak beperkt tot de vrouw. De psychologische bezwaren van screening die alleen aan vrouwen wordt aangeboden worden in hoofdstuk 9 verder besproken. De kosteneffectiviteit van screening van vrouwen is afhankelijk van de prevalentie van de infectie en van de gekozen leeftijdsgroep.

Screening van alleen mannen levert veel minder directe gezondheidswinst. In dat geval is vooral sprake van indirecte winst: het reservoir van chlamydia-infecties wordt gereduceerd en daardoor zal de kans dat een vrouw wordt geïnfecteerd afnemen. Onlangs werd in Zweden een screeningsprogramma opgezet waarbij mannen van 22 jaar werden gemotiveerd om aan screening deel te nemen door hen in staat te stellen via internet van de uitslag van de test kennis te nemen. Het deelnamepercentage was daarbij 38,5 % (Nov03).

Screening van mannen èn vrouwen heeft grote positieve effecten voor de volksgezondheid. Ook al is de kosteneffectiviteit van deze vorm van screening op korte termijn minder dan bij de screening van alleen vrouwen, op langere termijn is de gezondheidswinst het grootst.

7.2 Onderzoeksresultaten

Respons en bereik

Om de vraag te beantwoorden of bij het opsporen van een infectie onder de bevolking het beste systematische dan wel opportunistische screening opgezet kan worden, is het noodzakelijk een indruk te hebben van de respons en de overige factoren die de haalbaarheid van het onderzoek kunnen beïnvloeden.

Bij systematisch screenen wordt het in principe mogelijk gemaakt om alle personen die tot de doelgroep behoren te bereiken. Omdat de uitnodiging meestal schriftelijk geschiedt, is de respons in het algemeen echter matig. Een nadeel van systematische screening kan dus zijn dat de respons op de oproep lager blijft dan verwacht en dat degenen die reageren relatief vaker behoren tot de groepen waaronder geen hoge infectiedruk heerst. Dan worden de personen die risico lopen dus niet optimaal bereikt. Belangrijk is dat de uitnodigingsbrief niet te ambtelijk mag zijn.

Bij opportunistische screening wordt het verzoek mondeling gedaan. De huisarts kan zo gemakkelijk toelichting geven of het belang van deelname onderstrepen, wat de respons kan verhogen. In theorie kan bij opportunistische screening ook een hoge respons bereikt worden indien het onderzoek niet binnen een korte tijdspanne moet worden afgerond. Bij een afweging over screening is het van belang te weten dat 95% van de seksueel actieve jonge vrouwen binnen drie jaar een of meermalen een bezoek aan de huisarts brengt (Nivel-gegevens). Het voordeel van opportunistische screening is dat vrouwen die risico lopen relatief sterker vertegenwoordigd zullen zijn, aangezien ze vermoedelijk vaker naar een arts gaan en daardoor bereikbaar worden voor opportunistische screening.

Op basis van deze overwegingen is het lastig een afweging te maken over de gewenste vorm van screening. Daarvoor zijn dan ook onderzoeksresultaten nodig. Die worden hieronder besproken.

Uitkomsten van onderzoek

Wat leert onderzoek over de effectiviteit van de twee screeningsvormen? Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten van twee onderzoeken naar screening in Amsterdam en omgeving, gehouden in 1996-1997. In het ene onderzoek stond systematische screening naar chlamydia-infecties centraal, terwijl in het andere onderzoek de opportunistische modaliteit gekozen was.

Door onderzoeker Van Valkengoed, indertijd werkzaam aan de Vrije Universiteit van Amsterdam, werd een onderzoek naar systematische screening uitgevoerd. Daartoe

werden 11.500 mannen en vrouwen in de leeftijdscategorie 15-40 jaar schriftelijk uitgenodigd om een vragenlijst in te vullen en te retourneren, en urine op te sturen voor nader onderzoek (Val99). Het betrof hier personen die aselect gekozen werden uit het bestand van 16 huisartsen en 6 gezondheidscentra. De deelname onder de uitgenodigde personen betrof 50% voor de vrouwen en 33% voor de mannen. Onder de onderzochte vrouwen bleek de prevalentie van chlamydiabesmetting 2,9% te zijn, bij de mannen was deze 2,3%. De prevalentie was het hoogst in de leeftijdsgroep 21-25 jaar. De geïnfecteerde personen werd verzocht contact op te nemen met de huisarts, die hierop een therapie kon instellen en die zoveel mogelijk partners van de besmette personen probeerde te bereiken voor onderzoek en zonodig behandeling. Aan alle geïnfecteerde personen die behandeld werden werd een jaar later opnieuw een uitnodiging gestuurd om zich te laten testen. Van degenen die hierop reageerden bleek niemand in de tussenliggende periode opnieuw besmet te zijn.

Door onderzoeker Van den Hoek, werkzaam bij de GG&GD van Amsterdam, werd een opportunistische screening opgezet waaraan 22 huisartspraktijken en gezondheidscentra deelnamen (Hoe99). Het onderzoek was gericht op het bereiken van mannen en vrouwen in de leeftijdscategorie 15-40 jaar. Van de 3689 personen die voor het onderzoek werden uitgenodigd deed 94% mee. De gevonden prevalentie van chlamydia-infectie was bij de vrouwen 4,7% en bij de mannen 4,9%.

Bij beide screeningsmethoden is de mogelijkheid van een bias in de populatie aanwezig geweest. Qua respons was er duidelijk verschil tussen de methoden. Het opportunistische screeningsonderzoek had een hoge respons, maar vormde voor de huisarts een grotere belasting. Bij de systematische screening was de respons lager. Voordeel van deze methode was weer dat in korte tijd een groot aantal patiënten kon worden gescreend, terwijl de belasting van de huisarts relatief laag bleef.

De uitvoerders van deze twee Amsterdamse onderzoeken kwamen na bewerking van de resultaten tot verschillende standpunten over systematisch of opportunistisch screenen op chlamydia. Valkengoed bewerkte de resultaten van haar onderzoek in Amsterdam tot een proefschrift (Val01a), waarin zij stelt dat de lage prevalentie een van de redenen moet zijn om nog niet over te gaan tot een landelijke screening op chlamydia. Bovendien was haar conclusie dat de kans op complicaties in de literatuur aanzienlijk overschat wordt en dat daarmee ook de kosteneffectiviteit in de internationale literatuur te gunstig wordt voorgesteld. Van den Hoek daarentegen concludeert op basis van haar gegevens dat het aan te bevelen is om een opportunistische screening uit te breiden tot alle huisartspraktijken in Amsterdam (Hoe 99).

Een belangrijke reden voor het verschil in de conclusies van deze onderzoekers ligt in de onzekerheid over de precieze prevalentie van chlamydia-infecties onder jonge volwassenen. Beide onderzoeken maken aannemelijk dat de prevalentie binnen de leeftijdsgroep 14-40 jaar in Amsterdam ligt tussen de 2,5% en 5%. Het is echter aannemelijk

gebleken dat buiten grote steden zoals Amsterdam de prevalentie van chlamydia-infecties lager is. Waar de kosteneffectiviteit van screening afhankelijk is van de prevalentie van de aandoening, is er duidelijk behoefte aan nader inzicht in de precieze prevalentie in de verschillende grootstedelijke, kleinstedelijke en overige gebieden van Nederland.

Over de prevalentie is echter nog weinig met zekerheid bekend. De gegevens zijn vrij fragmentarisch en voor zover beschikbaar soms niet erg recent. Zo werd in 1992 een onderzoek afgerond naar chlamydia-infectie bij vrouwen in de leeftijdsgroep 18-35 jaar in Groningen, Oosterwolde en Deventer. De gevonden prevalentie daarbij was 3,5%. Eind 2001 startte de Stichting soa-bestrijding een grootschaliger onderzoek, waarbij de GGD'en de centrale uitvoerders zijn. Deze PILOT-Ct betreft systematische opsporing, enerzijds in Rotterdam en anderzijds in drie regio's met een gemengd verstedelijkte omgeving, te weten Tilburg, Heerlen en Groningen. Voor dit onderzoek zijn mannen en vrouwen aangeschreven in de leeftijdsgroep 15-29 jaar. Het onderzoek is gericht op het vaststellen van de prevalentie in de betreffende gebieden en verder op de haalbaarheid en kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma onder deze leeftijdsgroep.

De verwachting is dat van de 12 000 vrouwen en 9000 mannen die worden opgeroepen 6000 vrouwen en 3000 mannen zich zullen laten testen. Die verwachting is gebaseerd op de responspercentages die eerder in Amsterdam verkregen werden. Bij afsluiting van het onderzoek zal ook gerapporteerd worden over de evaluatie van de voorlichting en de samenwerking met de huisartsen die in de verschillende gebieden door de GGD'en werden ondersteund. Bij de eindrapportage wordt ook het effect van de partnernotificatie meegenomen. In een begeleidend project wordt aandacht gegeven aan de psychosociale aspecten van deze screening. De deelnemers is gevraagd daarover te rapporteren. De resultaten van het onderzoek zullen van belang zijn voor verdere besluitvorming over screening. Er is echter ook nog meer en langduriger onderzoek nodig.

7.3 Toetsing aan de criteria van Wilson en Jungner

Aan welke criteria moet voldaan zijn om te kunnen spreken van een effectieve algemene screening? Als in de toekomst personen die aan bepaalde selectiecriteria voldoen een onderzoek aangeboden krijgen zonder dat zij klachten hebben die daartoe aanleiding geven, dan moet aan een aantal eisen van zorgvuldigheid voldaan worden.

Op dit moment is algemeen aanvaard dat screeningsonderzoek getoetst moet worden aan de tien criteria die in 1968 werden geformuleerd door Wilson en Jungner, in hun door de Wereldgezondheidsorganisatie uitgegeven publicatie (Wil68).

Hieronder wordt de eventuele invoering van screening op chlamydia getoetst aan de tien criteria van Wilson en Jungner. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de bevindingen uit de voorafgaande hoofdstukken.

1 De ziekte in kwestie moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn.

Uit Amsterdams onderzoek blijkt dat binnen de leeftijdgroep 15-40 jaar ongeveer 2 à 5% van de seksueel actieve personen besmet is met chlamydia. Weliswaar is een belangrijk deel van deze infecties asymptomatisch (bij mannen 50%, bij vrouwen 70%), maar ook deze asymptomatische infecties kunnen – evenals de symptomatische infecties – leiden tot ernstige complicaties. Bij vrouwen zijn dit: *pelvic inflammatory disease* (ongeveer 5000 nieuwe gevallen per jaar), buitenbaarmoederlijke zwangerschap (geschat aantal 200-300 gevallen per jaar), en verminderde fertiliteit en infertiliteit (geschat aantal 1000 per jaar). De complicaties infertiliteit en verminderde fertiliteit zijn (in theorie) ook mogelijk na chlamydia-infectie bij de man. Deze zijn dan het gevolg van een epididimitis. Sub- en infertiliteit vormen een belangrijk gezondheidsprobleem. In Nederland wordt het percentage paren dat lijdt aan subfertiliteit geschat tussen 12% en 17% (Bonsel94). Daarvan berust ongeveer 15% op een stoornis in de eileiders. De helft van dat aantal is toe te schrijven aan chlamydia-infectie (Val01a).

2 Er moet een aanvaarde behandeling bestaan voor de ziekte.

De behandeling van chlamydia-infectie door eenmalig 1 gram azithromycine toe te dienen is een algemeen aanvaarde therapie, die de voorkeur heeft boven therapievormen zoals doxycycline gedurende 7 dagen – met name omdat in het laatste geval een gebrek aan therapietrouw de effectiviteit kan beïnvloeden. Deze behandelingen zijn beide zeer effectief voor het bestrijden van de chlamydia-infectie. Tot welk percentage met behandeling complicaties worden voorkomen is minder duidelijk. Waarschijnlijk wordt ongeveer de helft van het aantal complicaties voorkomen (Sch96). Resistentievorming is bij grootschalig behandelen in het kader van screening overigens geen denkbeeldig gevaar.

3 Er moeten faciliteiten bestaan van diagnose en behandeling.

In principe kan er voldoende capaciteit beschikbaar gemaakt worden voor de diagnostiek in het kader van screening (monsterverzameling en diagnostische apparatuur). De diagnostiek zou kunnen worden verricht via de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD). De personen bij wie een infectie wordt geconstateerd krijgen dan schriftelijke informatie, met daarbij de oproep om contact op te nemen met hun huisarts. Afhankelijk van de locale situatie (grote stad of platteland) zal het aantal nieuwe behandelingen voor

chlamydia dat per jaar door een huisarts moet worden ingezet verschillen. Bij algemene screening zullen in sommige delen van Nederland de huisartsen zwaarder belast worden dan in de rest van Nederland.

4 Er moet een detecteerbare asymptomatische of vroegsymptomatische fase bestaan.

Meer dan de helft van alle chlamydia-infecties verloopt asymptomatisch. Een asymptomatische infectie is met dezelfde betrouwbaarheid op te sporen als een symptomatische infectie.

5 Er moeten een betrouwbare test voorhanden zijn.

Er zijn op dit moment goede diagnostische tests voor chlamydia-infecties beschikbaar, zowel voor symptomatische als voor asymptomatische infecties.

6 Het testen moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.

Voor de meest gangbare tests van dit moment wordt urine als testmateriaal gebruikt. De urine wordt thuis geproduceerd en via de post verzonden naar het laboratorium of afgegeven in de huisartsenpraktijk. Hierdoor is deze test bijzonder gebruiksvriendelijk. Onderzoek heeft uitgewezen dat de test bovendien zodanig betrouwbaar is dat de uitslagen niet sterk beïnvloed worden door de tijd tussen het inzenden van het materiaal en het inzetten van de test. Enige dagen speling is namelijk geen probleem. Verzending via openbare postbedrijven is dus goed mogelijk, wat de publieksvriendelijkheid ten goede komt. Al met al is testen met urine een aanvaardbare methode.

Naast tests op urine zijn er ook tests op cervix- of urethramateriaal mogelijk. De aanvaardbaarheid van deze tests is duidelijk lager, omdat het materiaal door een professional en middels inwendig onderzoek moet worden afgenomen. Vaginaal materiaal zou eventueel ook wel door de vrouw zelf kunnen worden afgenomen, maar er is weinig informatie over hoe vrouwen het zelf afnemen van vaginale swabs ervaren en of dit daadwerkelijk drempelverlagend werkt of niet. Verder is er nauwelijks informatie over de incidentie en over de mate waarin zich psychosociale problemen voordoen indien ander lichaamsmateriaal dan urine moet worden verzameld. Mogelijk is dit echter geen probleem of zou dit probleem weg kunnen vallen tegen de somatische gezondheidswinst.

7 Het natuurlijk beloop van de ziekte, met name hoe de asymptomatische fase in echte ziekte overgaat, moet voldoende bekend zijn.

Hoewel over het natuurlijk beloop veel bekend is, blijken er over de incidentie van complicaties na infectie nog een aantal kwantitatieve onzekerheden te bestaan. Zo wordt er nog gezocht naar immunologische en genetische factoren die de progressie naar een zich uitbreidende, 'opstijgende' infectie beïnvloeden. Om ethische redenen zal het onmogelijk zijn om in de toekomst definitieve antwoorden te krijgen over het natuurlijk beloop. Toch is er over het natuurlijk beloop reeds zoveel literatuur dat hier naar het oordeel van de commissie de term 'voldoende' gebruikt kan worden.

8 Er moet consensus bestaan over wie men als patiënt zal behandelen.

Zowel symptomatische als asymptomatische chlamydia-infecties kunnen leiden tot de complicatie vrouwelijke (en mogelijk ook mannelijke) infertiliteit, en bij zwangere vrouwen tot een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Het is duidelijk dat daarom elke opgespoorde infectie ook daadwerkelijk moet worden behandeld.

9 De kosten om geïnfecteerde mensen op te sporen en te behandelen moeten economisch in evenwicht zijn met de uitgaven voor gezondheidszorg als geheel.

De kosteneffectiviteit van screening op op chlamydia wordt in een apart hoofdstuk besproken.

10 Geïnfecteerde personen opsporen moet een continu proces zijn en geen eenmalige activiteit.

Behandeling van bewezen chlamydia-infecties leidt tot een snel verdwijnen van de bacterie en van bacteriële antigenen uit het lichaam van de patiënt. Na enkele weken (afhankelijk van de halfwaardetijd van het gebruikte antibioticum) is echter een nieuwe besmetting mogelijk. Dit betekent dat een effectieve behandeling van een aangetoonde infectie niet de garantie geeft voor een hierop volgende lange chlamydiavrije periode. Ook in die gevallen waarin de (a)symptomatische infectie op een natuurlijke wijze is verdwenen ('de infectie is op natuurlijke wijze geklaard'), is herinfectie mogelijk. Het is dan ook duidelijk dat het screenen op infectie met *Chlamydia trachomatis* een continu proces moet zijn.

Om de continuïteit van het proces te waarborgen is medewerking van huisartsen aan screeningsprojecten van belang. Over die medewerking zijn op dit moment echter alleen korte studies bekend. Ook is meebehandelen van de huidige seksuele partner(s) van groot belang om de kans op herinfectie te verkleinen.

Indien besloten wordt tot screening, is het noodzakelijk om duidelijkheid te krijgen over de vraag met welke regelmaat screening plaats zou moeten vinden. Van belang is

dat screening zich niet moet beperken tot het afnemen van materiaal, het meedelen van de uitslag en het zonodig behandelen van een chlamydia-infectie. Deze activiteiten moeten gecombineerd worden met een zorgvuldige counseling over seksueel overdraagbare aandoeningen en veilig vrijen.

Na zo de criteria van Wilson en Jungner te hebben toegepast op de situatie van de opsporing van chlamydia-infecties, kan het volgende oordeel gegeven worden. De commissie is van mening dat in theorie voldaan wordt aan de criteria 1 (gezondheidsprobleem is van belang), 2 (aanvaarde behandeling voorhanden), 4 (detecteerbare vroege fase), 5 (betrouwbare test), 7 (bekend natuurlijk beloop), 8 (consensus over bereik behandeling) en 9 (kosteneffectief). Aan de criteria 3 (voldoende capaciteit), 6 (aanvaardbaar voor bevolking) en 10 (continu proces) zal een nadere invulling gegeven moeten worden, afhankelijk van de aard van de screening die wordt voorgestaan. In principe moet het mogelijk zijn om screening zo in te richten dat ook aan deze drie criteria van Wilson en Jungner voldaan wordt. Met name als het gaat om criterum 7 (bekend natuurlijk beloop) wijst de commissie op het belang van uitbreiding van de kennis over het natuurlijk beloop.

7.4 Wettelijke toetsing

Met screening van een of meer afgegrensde groepen uit de bevolking komen we op het terrein van het bevolkingsonderzoek. Is screening vergunningplichtig?

Sinds enige jaren is er wetgeving die hierop betrekking heeft. Volgens de Wet Bevolkingsonderzoek (WBO), gepubliceerd op 01-12-1992, wordt onder bevolkingsonderzoek verstaan: “Een geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve van of mede te behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde riciso-indicatoren”.

Sommige bevolkingsonderzoeken zijn vergunningplichtig en mogen slechts geschieden na verkregen toestemming van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Het betreft hier onderzoeken die vallen binnen de categorieën

- bevolkingsonderzoek met behulp van ioniserende straling,
- bevolkingsonderzoek naar kanker, of
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is.

Op grond van deze criteria is screening op chlamydia niet vergunningplichtig.

7.5 Beoordeling van mogelijkheden voor screening

Belang van screenen

Gezien de stijgende incidentiecijfers van chlamydia-infecties en de daarmee samenhangende hoge ziektelast, met name door de complicaties bij vrouwen, zoals *pelvic inflammatory disease*, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en subfertiliteit of infertiliteit, acht de commissie een actief volksgezondheidsbeleid voor deze ziekte dringend gewenst. Ongeveer 60 procent van de infecties doet zich immers voor zonder klachten, terwijl zich ook bij de asymptomatische infecties ernstige complicaties kunnen voordoen (Bla97; Bru02; Cat91; Rah86; Sch83; Tur02; Zel95).

De commissie vindt dan ook dat opsporing van symptomatische chlamydia-infecties naar aanleiding van bestaande klachten niet genoeg is. De commissie bepleit daartoe een actievere opsporing van asymptomatische infecties. Ook al wordt nog niet aan alle tien criteria van Wilson en Jungner optimaal voldaan, toch ziet de commissie redenen genoeg om het middel van screening actiever aan te wenden.

Op dit moment bestaan reeds verschillende vormen van selectieve screening op chlamydia. De commissie vindt het van belang dat deze vormen van screening worden geïntensiveerd. Het gaat dan om screening bij bezoekers van soa-poliklinieken, bij bezoekers van poliklinieken voor vruchtbaarheidsproblemen en seksuele gezondheidszorg, en screening in een aantal abortusklinieken.

Keuze voor screeningsmethode

Moet er ook besloten worden tot algemene screening, in aanvulling op de al bestaande selectieve screening? Een zorgvuldige beoordeling van de wenselijkheid van systematische of opportunistische algemene screening is op dit moment naar de mening van de commissie nog niet mogelijk. Weliswaar is er een redelijke evidentie voor de gunstige efffecten van screening op het voorkómen van complicaties van chlamydia-infecties op korte termijn, maar het aantal publicaties is nog klein.

Honey en Templeton publiceerden in 2002 een *systematic review* om de effectiviteit van de screening van asymptomatische jonge vrouwen te onderzoeken voor de parameters PID, tubaire infertiliteit en ectopische zwangerschap (Hon02b). Uit de omvangrijke literatuur konden slechts twee gerandomiseerde, gecontroleerde trials (Gie87, Sch96), twee ecologische cohortstudies (Egg98, Kam96) en een case-control studie (Coh99) worden verzameld.

De gecontroleerde interventiestudies die aanwezig zijn, zijn zeer beperkt. In feite is alleen de studie van Scholes uit 1996 bruikbaar (Sch96). Zelfs deze gerandomiseerde,

gecontroleerde studie heeft echter zijn methodologsiche beperkingen. Zo werden in deze studie getrouwde vrouwen uitgesloten. De voor dit onderzoek uitgenodigde vrouwen in de leeftijd 18-34 jaar werden verdeeld over een groep 'screening en behandeling' en een groep 'gewone zorg'. Gedurende het onderzoek (oktober 1990-mei 1992) bleek dat in de screeningsgroep het risico van PID met 56% afnam (Sch96). In de twee cohortstudies in Zweden deed screening op chlamydia het aantal extra-uterine zwangerschappen drastisch dalen, en werd eveneens een daling van het aantal gevallen van PID beschreven (Egg98, Kam96). Overigens noemen de meeste interventiestudies een afname van de prevalentie/incidentie van chlamydia-infecties als einddoel, maar geven zij slechts zelden zekerheid over de invloed op de incidentie van PID, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en onvruchtbaarheid op iets langere termijn (Nel01).

Bij mannen is nog niet gedocumenteerd dat screening het aantal complicaties vermindert (complicaties zijn overigens zeldamer bij mannen). Screenen en behandelen van mannen is theoretisch echter wel nuttig voor het voorkomen van transmissie van de infectie en voor het voorkómen van complicaties bij vrouwen. Of de screening effect heeft op de prevalentie van ongecompliceerde infecties in de algemene polulatie is, bij gebrek aan studies met een representatieve steekproef, nog niet duidelijk. Daling van de prevalentie in gescreende subgroepen van de bevolking werd wel vastgesteld.

Samenvattend is het aannemelijk dat screening bij vrouwen en bij mannen de indicidentie van PID doet dalen. Screening is ook geassocieerd met een daling van de prevalentie van chlamydia, zij het voorlopig alleen in ongecontroleerde studies.

Op grond van dit alles acht de commissie het op dit moment nog niet wenselijk tot algemene screening van jonge personen over te gaan. Als zowel systematische als opportunistische screening landelijk zijn getest in een pilot die gegevens oplevert over de verdeling van chlamydia-infecties over Nederland en over ervaringen die de opzet van landelijke screening kunnen vergemakkelijken, is een veel betere advisering over landelijke screening mogelijk dan op dit moment.

De commissie is dan ook van mening dat vooralsnog een landelijke screening niet voorgesteld kan worden. Op dit moment is niet zeker of de effectiviteit groot genoeg zal zijn in vergelijking met de benodigde inspanningen.

Op basis van het beperkte onderzoek zou ook nog geen frequentie kunnen worden voorgesteld waarmee chlamydiascreening moet worden herhaald. Herhaalde chlamydia-infecties verhogen het risico op PID en buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Recidiverende infecties zijn frequent. Mogelijk spelen immunologische mechanismen een rol bij de (vatbaarheid voor) herinfectie. Onderzoek in hoogrisicogroepen en in de VS vond een recidieffrequentie tussen 6 en 15% in een follow-up periode van 1 jaar (Coh99, Bur98, Ric99). Waarschijnlijk is deze frequentie lager in de algemene populatie. Een onderzoek in de huisartspraktijk in Nederland vond geen enkele herinfectie na een periode van 1 jaar (Val02a), maar daarbij werd maar 61% van de oorspronkelijk geïnfec-

teerde patiënten opnieuw gescreend. Kennis van de recidieffrequentie is belangrijk om te bepalen hoe vaak screening moet worden herhaald. Deze vraag blijft dus voorlopig onbeantwoord.

Belang van proefonderzoek

Factoren die nog onvoldoende bekend zijn, zijn de prevalentie van chlamydia-infecties (symptomatisch én asymptomatisch) in verschillende delen van Nederland onder de open bevolking en onder specifieke groepen met een vermoed hoger risico op infecties. Is er een brede verspreiding van infecties of is besmetting een probleem van de grote steden?

Alvorens een landelijke screening op te zetten, zal een beter inzicht verkregen moeten worden in de prevalentie van chlamydia-infecties in de verschillende delen van Nederland. De commissie acht het van belang om gegevens die uit het in 2001 gestarte onderzoek naar systematische screening zullen komen, te kunnen leggen naast de resultaten van voortgezet onderzoek waarbij onder vergelijkbare omstandigheden een screening wordt uitgevoerd in enkele andere groot- en kleinstedelijke gebieden. Voordat screening op landelijk niveau kan worden overwogen dienen dus nog nieuwe gegevens verzameld te worden, vindt de commissie. Daarom wordt verder en langer durend proefonderzoek aanbevolen.

Doelgroep voor het geadviseerde voortgezette proefonderzoek naar opportunistische screening is de groep mannen èn vrouwen van 15 tot en met 29 jaar. Met name dient het onderzoek naar de spreiding van de prevalentie van chlamydia-infecties in Nederland en dat naar de haalbaarheid en kosteneffectiviteit voor de Nederlandse situatie te worden uitgebreid.

De commissie pleit ervoor om de bruikbaarheid van dit onderzoek te vergroten door op korte termijn nog in enkele andere delen van Nederland onderzoek te doen dan in de PILOT-Ct gebeurt, ten einde duidelijk te krijgen wat de opbrengst kan zijn vormen van van opportunistische screening. Bij dit onderzoek (bij mannen en vrouwen in de leeftijd van 15 tot 29 jaar) zou dan met name onderzocht moeten worden in hoeverre de organisatorische aspecten (administratief en logistiek) kunnen worden behartigd door GGD'en. Verder kan onderzocht worden of bij deze vorm van screening praktijkondersteuners zoals praktijkverpleegkundigen ingeschakeld kunnen worden. De therapeutische afronding kan door de eigen huisarts geschieden. Met name zal aan counseling en psychosociale aspecten aandacht gegeven moeten worden. Van belang is ook te onderzoeken hoe opportunistische screening in de huisartsenpraktijk kan worden ingebouwd.

Daarnaast zou ook systematische screening landuriger onderzocht moeten worden. In het algemeen is bovendien verder onderzoek gewenst voor het valideren van selectieve screeningscriteria. Centrale vraag is daarbij: wat zijn valide risicofactoren?

Het wachten is dus op het moment waarop de resultaten uit langduriger proefonderzoek naar systematisch en opportunistisch screenen beschikbaar zijn en naast elkaar gelegd kunnen worden. Pas daarna kunnen conclusies getrokken worden over een eventuele landelijke screening.

Hoofdstuk **8**

Kosteneffectiviteit van screening

8.1 Typen analyses

De kosteneffectiviteit van screening op chlamydia is een verdere overweging die voor de besluitvorming over implementatie van belang is (Dun99; Pos01; Gen96; Hon02a; How98; Pos02a; Pos02b; Pos03; Wel00, Wel01). Voor de Nederlandse situatie zijn de laatste jaren diverse kosteneffectiviteitanalyses verschenen. In deze analyses zijn twee screeningstypes op hun kosten, baten en gezondheidswinst beoordeeld: systematische en opportunistische screening.

In deze kosteneffectiviteitanalyses wordt gebruik gemaakt van modellen om de financiële en gezondheidsconsequenties van wel en niet screenen te kunnen inschatten. Deze modellen worden vaak ontworpen in de vorm van een beslisboom, waarbij gebruik wordt gemaakt van kennis over de kosten van behandeling en de maatschappelijke gevolgen van complicaties. In de beslisbomen wordt gewerkt met veronderstelde kansen op optreden van complicaties (PID, infertiliteit, extra-uterine zwangerschap, chronische buikpijn en neonatale aandoeningen) en door screenen te voorkómen complicaties. Tabel 2 op de volgende bladzijde geeft een overzicht van deze kansen.

Bij kosteneffectiviteitanalyses van screening op *Chlamydia trachomatis* is de belangrijkste parameter de mate waarin ernstige complicaties kunnen worden voorkomen door het opsporen en behandelen van de infectie (Pos02b). Het gaat daarbij dus om de mate waarin bijvoorbeeld PID, extra-uterine zwangerschap en infertiliteit kunnen worden voorkomen door screening. In het algemeen is de ‘preventable PID’ (een PID die nog te voorkomen is door behandeling) de belangrijkste en meest onafhankelijke

parameter. De mate waarin buitenbaarmoederlijke zwangerschapppen en infertiliteit te voorkomen zijn, is direct afhankelijk van deze ‘preventable PID’.

Tabel 2 Kansen als gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse van chlamydia-screening.

PID	10-20%
Daarvan te voorkómen door screening	50%
Chronische buikpijn	18% van PID
EUG	8% van PID
Infertiliteit	11% van PID
Neonatale conjunctivitis	30% van Ct-geïnfecteerde moeders
Neonatale pneumonie	15% van Ct-geïnfecteerde moeders
Symptomatische urethritis	50% van Ct-geïnfecteerde mannen
Epididymitis	2% van asymptomatisch geïnfecteerde mannen

De tot op heden toegepaste modellen voor Nederland zijn te onderscheiden in statische en dynamische. In het laatste geval wordt de invloed van screenen (en behandelen) op de prevalentie van chlamydia in de populatie in de tijd in het model betrokken.

Statische modellering conform de klassieke beslisboomaanpak is internationaal gezien de norm voor farmaco- en gezondheidseconomische evaluaties, ook voor chlamydiascreening (Pos02b, Wel01, Hon02a). De commissie merkt op dat deze aanpak voor niet-infectieuze ziekten zeer acceptabel is, maar voor infectieziekten zoals chlamydia mogelijk niet optimaal is (Pos02a, Wel01). Welte en medewerkers ontwikkelden daarom een dynamisch model voor de analyse van chlamydiascreening (Wel00, Wel02).

Toepassing van het dynamische model geeft de mogelijkheid alle baten van screening mee te wegen: naast het directe effect van genezing zijn er bijvoorbeeld tevens indirecte effecten op de prevalentie van chlamydia in de bevolking. De commissie is van mening dat de resultaten na toepassing van het dynamische model het meest relevant zijn. Wel wordt het aantal aannames dan groter (bijvoorbeeld ten aanzien van seksueel gedrag), wat weer andersoortige problemen met zich meebrengt.

In de volgende paragraaf wordt eerst de toepassing van het statische model besproken, met name omdat dit internationaal de norm is en beslissingen om tot implementatie over te gaan – bijvoorbeeld in delen van de Verenigde Staten (Wel01) – erop gebaseerd zijn. In paragraaf 8.3 staat vervolgens de dynamische modellering centraal.

Alle beschikbare analyses hebben gemeen dat de implementatie via de huisartspraktijk geschiedt en het daarbij de Amsterdamse regio betreft. De epidemiologische en economische uitgangspunten van de verrichte studies komen redelijk overeen, waardoor vergelijking van de diverse uitkomsten valide is. De economische uitgangspunten omvatten onder andere de inclusie van zowel de directe medische kosten als indirecte

niet-medische kosten van productieverlies, conform de recentelijk verschenen Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek (CvZ99).

8.2 Uitkomsten bij statische modellering

Met name bij statische modellering van de kosteneffectiviteit is gebleken dat de uitkomsten erg gevoelig zijn voor de aanname over de kans dat PID bij chlamydia-infectie voorkomen wordt (de kans op PID bij infectie maal de kans op voorkómen van PID door screening). De laatste kans zal bijvoorbeeld afhankelijk zijn van de periode tussen besmetting en screening. Voor de kans op PID bij chlamydia-infectie gaat de commissie hieronder verder uit van 10% en 20%, op basis van de literatuurreviews elders in dit advies. Voor de kans op voorkómen van PID door screening wordt uitgegaan van 50% (Sch96). Voor specificatie van alle exacte kansen op complicaties wordt verwezen naar de originele publicaties (Pos99a, Pos99b, Wel00, Wel01).

Van Valkengoed et al (Val01b) schatten eerder met de statische modellering de nettokosten per voorkómen ernstige complicatie op € 11 100 – 15 800. In een gevoeligheidanalyse werd een brede *range* van € 6380 – 28 300 per voorkómen ernstige complicatie gevonden.

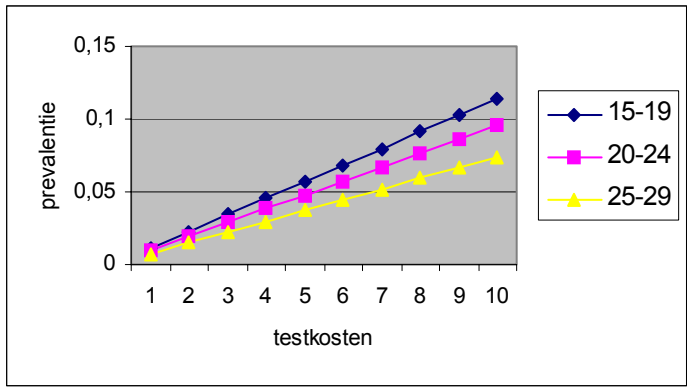
Directe vergelijking met statische modellering van systematische en opportunistische screening leert dat de kosteneffectiviteit van het tweede type in het algemeen gunstiger is dan van het eerste type (Pos02a). Bij een kans van 20% op PID bij chlamydia-infectie, zijn de geschatte bedragen bij screening van 15- tot 25-jarige Amsterdamse vrouwen € 5300 per voorkómen ernstige complicatie voor systematische screening en € 1700 voor opportunistische screening (respectievelijk, € 11 100 en € 4100 bij 10% kans op PID en € 2000 en € 500 bij poolen van testen).

De voornaamste oorzaak voor het betere farmaco-economische profiel van opportunistische screening in vergelijking met systematische screening is dat bij opportunistische screening een voorselectie plaatsvindt. Daardoor is de uiteindelijke prevalentie van asymptomatische chlamydia in de gescreende populatie hoger dan bij de systematische aanpak. (Hierbij werd uitgegaan van een testprijs van € 15,88 (fl 35) en een vergoeding van € 4,54 (fl 10) voor de huisarts in het kader van de opportunistische screening.)

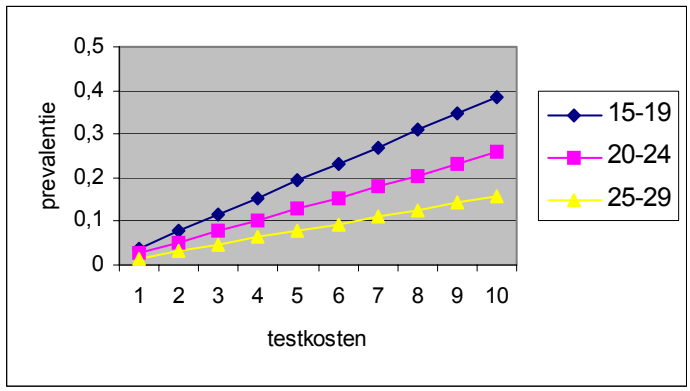
Duidelijk is dat verlaging van de testkosten per deelnemer (afhankelijk van de testprijs en de verdere procedure, bijvoorbeeld poolen) tot kostenbesparing kan leiden (Mor02c; Pee98). Dergelijke lage testkosten per deelnemer kunnen bereikt worden door (reeds waargenomen) prijsverlagingen van PCR/LCR-testen, nieuwe testmethoden (dipstick) en poolen van samples.

De uitvoering van de screening, systematisch of opportunistisch, heeft consequenties voor de farmaco-economische analyse. De discussie over de optimale implementatie

verstoort mogelijk een helder beeld op de resultaten van de farmaco-economische analyse. Ter toelichting is een analyse verricht waarin dit expliciete onderscheid wegvalt.

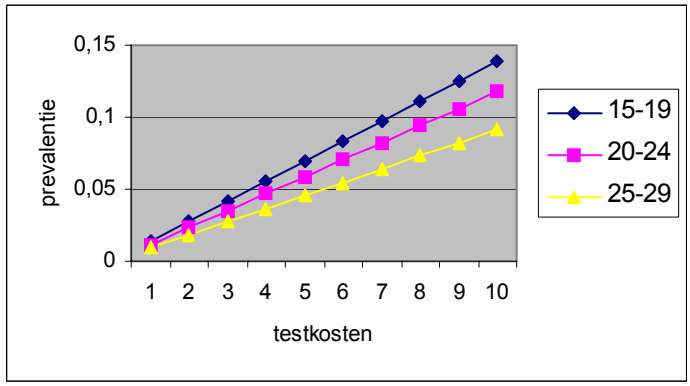


Figuur 5 Break-even testkosten bij diverse prevalenties van asymptomatische CT en bij drie leeftijdscategoriën vrouwen (aanname: 20% kans op PID).



Figuur 6 Break-even testkosten bij diverse prevalenties van asymptomatische CT en bij drie leeftijdscategoriën vrouwen (aanname:10% kans op PID).

Figuren 5 en 6 tonen de (totale) testkosten in combinatie met de prevalentie van asymptomatische chlamydia-infecties, waarbij de kosten exact tegen de baten opwegen. Het onderzoek is dan dus kostenneutraal ('break-even'). De (totale) testkosten omvatten de testprijs en de laboratoriumkosten, en eveneens de vergoeding aan de huisarts/apotheker waar de systematische/opportunistische screening plaatsvindt (Ber03; Pos01; Pos03). Figuur 5 toont dat bij een prevalentie van asymptomatische chlamydia rond 5% de testkosten minder dan € 4,5–7,0 moeten bedragen om de baten tegen de kosten te doen opwegen, ervan uitgaande dat de kans op PID 20% is (verschillen tussen leeftijds-



Figuur 7 Testkosten voor drie leeftijdsgroepen vrouwen bij diverse prevalenties van asymptomatische CT zodanig dat de netto kosten per voorkomen PID €1000 bedragen (aanname: 10% kans op PID).

groepen ontstaan met name door verschillen in indirecte kosten van productieverlies). Figuur 6 geeft eenzelfde type *range* van circa € 1,5-4,0 aan, bij een kans op PID van 10%. Ervan uitgaande dat het voorkómen van PID netto 'wat mag kosten' toont figuur 7 de maximale testkosten wanneer per voorkomen PID netto niet meer dan € 1000 'geïnvesteerd' wordt (*range* voor testkosten: € 3,5-6,0).

8.3 Uitkomsten bij dynamische modellering

Dynamische modellering (Wel02) geeft aan dat screening van vrouwen potentieel kostenbesparend is (zowel voor 15-25-jarige als voor 15-30-jarige vrouwen en bij 20% kans op PID). Toevoegen van mannen aan het screeningsprogramma kost circa € 1000 per vermeden ernstige complicatie voor 15- tot 25-jarige mannen en € 1500 voor 15- tot 30-jarige mannen (bij 20% kans op PID). Verlaging van de PID-kans naar 10% of minder resulteert in een situatie waarin screening van vrouwen niet meer kostenbesparend is, maar nog wel 'goedkoop': € 1100 voor 15- tot 25-jarige vrouwen en € 1400 voor 15- tot 29-jarige vrouwen bij een kans op PID van circa 7,5%. Kostenbesparing wordt weer bereikt bij geringe verlaging van de testkosten: met 40% bij screening van 15- tot 25-jarige vrouwen en met 45% bij screening van 15- tot 30- jarige vrouwen. Dit zijn zeer haalbare verlagingen, zoals al is opgemerkt, bijvoorbeeld in het kader van poolen (Mor02c).

8.4 Conclusie

Het statische model laat zien dat een relevante verlaging van de testkosten per deelnemer aan de screening (bijvoorbeeld door poolen) een gunstig farmaco-economisch pro-

fiel mogelijk maakt. Deze bevinding in combinatie met (verdere) potentiële kostenbesparingen op de langere termijn, zoals die gesuggereerd worden door het dynamische model, rechtvaardigen implementatie van chlamydiascreening vanuit farmacoeconomisch perspectief. De toepassing van het dynamische model is echter vooralsnog uitsluitend gebaseerd op de Amsterdamse situatie en gaat uit van de opportunistische aanpak. Ontbreken van prevalentiegegevens maakt toepassing op andere locaties vooralsnog dan ook onmogelijk. De resultaten van het dynamische model gelden eveneens voor andere regio's met vergelijkbare prevalenties als in Amsterdam.

Hoofdstuk **9**

Psychosociale aspecten van screening

9.1 Soorten problemen

Een onderzoek naar infectie bij klachten dient een voor iedereen duidelijk doel: het opheffen van de klachten en het voorkomen van (ernstige) complicaties. Ook indien de op te sporen infectie in het algemeen geen klachten geeft maar asymptomatisch verloopt, zal afhankelijk van de frequentie en ernst van de mogelijke complicaties het onderzoek in het algemeen goed geaccepteerd worden. Tot zover zou er voor de acceptatie van chlamydiascreening geen probleem zijn.

Er doet zich echter een speciale situatie voor bij infecties veroorzaakt door C*hlamydia trachomatis,* omdat deze infectie seksueel overdraagbaar is. Het betreft daarbij een infectie die zowel bij mannen als bij vrouwen voorkomt. Hieronder zal nader ingegaan worden op de psychologische aspecten die van belang kunnen zijn wanneer screening bij mannen en/of vrouwen wordt ingesteld.

Omdat de meest gevreesde complicaties van chlamydia-infecties optreden bij de vrouw, wordt bij een beslissing over screening vaak in eerste instantie alleen gedacht aan het screenen van vrouwen, overigens wel met medebehandeling van de mannelijke seksuele partner(s). Een soa-screeningsaanbod dat uitsluitend gericht is op vrouwen vraagt echter wel om aandacht voor mogelijke ongewenste seksespecifieke effecten. Ook deze seksespecifieke aspecten worden hierna besproken.Tenslotte worden nog enkele opmerkingen gemaakt over de invloed op veilig vrijen en over de psychosociale aspecten van screening in het algemeen.

9.2 Algemene problemen met screenen op chlamydia

Geconstateerd moet worden dat slechts weinig onderzoek gedaan is naar de psychosociale aspecten van screenen op chlamydia-infecties. Een literatuursearch leverde drie artikelen op: Duncan (Dun99; Dun01) en France (Fra01). Het betrof bij deze studies kleinschalige onderzoeken. Uit deze onderzoeken komt een aantal psychosociale aspecten naar voren die een rol spelen bij chlamydiascreening.

Stigma en zelfbeeld. Seksueel overdraagbare aandoeningen hebben een andere maatschappelijke en persoonlijke impact dan andere ziekten. Het hebben van een soa wordt verondersteld iets te zeggen over het seksueel gedrag van de betrokkene. Deze persoon heeft zich seksueel 'onverantwoordelijk' gedragen. Dit kan leiden tot een negatief zelfbeeld en (verwachte) stigmatisering door anderen.

Schuld en schaamte. De diagnose van chlamydia kan tot schuldgevoelens leiden over het eigen seksuele gedrag (inclusief partnerkeuze en gebruik van condooms) of dat van de partner. Dit kan ook leiden tot schaamte over het eigen seksuele gedrag. Deze gevoelens van schuld en schaamte kunnen mensen ervan weerhouden een beroep te doen op hulp. Hierdoor kunnen zij in een isolement raken, waardoor de problemen kunnen verergeren.

Consequenties voor de seksualiteitsbeleving. De diagnose van een soa kan soms leiden tot een gevoel van walging over het eigen lichaam en negatieve gevoelens ten opzichte van seksualiteit.

Consequenties voor de relatie. Indien mensen een relatie hebben worden zij, bij diagnose van een soa, geconfronteerd met hun eigen gedrag of dat van hun partner, en de consequenties daarvan. Er kan angst zijn om dit met de partner te delen of er ontstaat verontwaardiging over het gedrag van de partner. Dit kan tot ernstige relatieproblemen leiden.

Zorgen over reproductie. Mensen kunnen zich na een diagnose 'chlamydia' grote zorgen gaan maken over de mogelijkheden van het krijgen van kinderen. Deze onzekerheid kan zelfs nog groeien, omdat hier geen definitief uitsluitsel over gegeven kan worden.

Er is op dit moment geen informatie beschikbaar over de frequentie en ernst waarmee deze psychosociale problemen zich voordoen na het stellen van de diagnose van een infectie met *Chlamydia trachomatis*.

9.3 Seksespecifieke problemen met screenen op chlamydia

Chlamydiascreening richt zich vaak voornamelijk op vrouwen, om verschillende redenen. Jonge vrouwen maken frequenter gebruik van het gezondheidssysteem dan mannen, en zijn dan ook beter bereikbaar. Bij vrouwen komen ook de meeste en ernstigste complicaties voor. Computersimulaties wijzen uit dat screening van vrouwen en mannen een vergelijkaar effect heeft op de prevalentie in de populatie, maar dat voornamelijk screenen van vrouwen kostenbesparend is omdat zo gecompliceerde infecties worden vermeden. Bij een beperkt gezondheidsbudget richt men zich dan ook eerder op vrouwen. Deze modellen gaan er wel van uit dat partners van geïnfecteerde vrouwen mee behandeld worden.

Wat zijn de psychosociale gevolgen van soa-screening die zich op vrouwen richt? Daarover is weinig bekend. Wel is er onderzoek gedaan naar de gevolgen van screening op het cervixcarcinoom. Uiteraard richt die zich uitsluitend op vrouwen en gaat het niet om een soa (Cam88, Kav97, Koo01, Ler91, Wil90). De resultaten zijn echter ook relevant voor chlamydiascreening.

De studies van Posner en McKie laten zien dat afwijkende uitstrijkjes door de betreffende vrouwen geassocieerd worden met een gevoel van besmettelijkheid en dat zij een negatieve invloed hebben op het gevoel van aantrekkelijkheid en de beleving van seksualiteit (McK93, Pos98). Vrouwen denken bij een afwijkend uitstrijkje aan promiscuïteit en afwijkend seksueel gedrag. Screenen leidt, volgens deze auteurs, ook tot het stigmatiseren van vrouwen, wat nog versterkt wordt door het totaal buiten beeld blijven van de bijdrage van mannen aan de pathogenese van het cervixcarcinoom. “Er wordt volledig gefocussed op vrouwen als leverancier en transmittor van virussen, om vervolgens publiekelijk, door screening, hun cervices nauwlettend in de gaten te houden en hun seksuele activiteiten te controleren” (Dun01). Het opvangen van de nadelige gevolgen van de (mannelijke) heteroseksualiteit blijft zo een zaak van vrouwen. Duncan en Hart concluderen dan ook dat een van de gevolgen van de cervixscreening is dat de verantwoordelijkheid van heteroseksuele mannen voor seksualiteit en reproductie wordt geminimaliseerd.

Bovenstaande bevindingen lijken sterk van toepassing op een screeningsprogramma op chlamydia bij jonge vrouwen. Seksualiteit wordt verbonden met het ongemerkt kunnen oplopen van infecties, vooral bij vrouwen. De geslachtsorganen worden geassocieerd met besmetting en onreinheid. Bovendien worden vrouwen verantwoordelijk gemaakt om zich te laten screenen en het proces van verspreiding van de ziekten te doorbreken. Vervolgens worden vrouwen geacht hun (ex-)partners te waarschuwen. Duncan en Hart melden in een kwalitatieve studie bij vrouwen met een positieve kweek op chlamydia (niet in het kader van screening) dat vrouwen zich gestigmatiseerd en

schuldig voelden en bang waren voor de reactie van hun partner (Dun98). Dit alles geldt vooral als alleen vrouwen worden gescreend.

9.4 Effecten van screening op veilig vrijen en hulpzoeken

Er zitten nog andere aspecten aan het screenen van een soa als chlamydia. Terwijl er effectieve primaire preventieve maatregelen (leefstijl, condoom) bestaan, zou door het inzetten van screening de boodschap van de primaire preventie kunnen worden ondergraven. Er wordt toch gescreend, dus is veilig vrijen minder noodzakelijk. Ditzelfde valse gevoel van veiligheid kan versterkt worden als de patiënt bij klachten besluit niet naar de dokter te gaan, omdat hij of zij toch regelmatig wordt gescreend. Ook de noodzaak voor een nauwgezette contactopsporing kan minder dwingend worden. Sommigen denken dat eenzelfde gedragsverandering gedurende de laatste jaren is opgetreden in het veilig vrijen toen aids, door het beschikbaar komen van een effectievere medicatie, van een dodelijke naar een chronische ziekte transformeerde. Deze hypothese is overigens niet op onderzoek gebaseerd. Ook het omgekeerde kan namelijk het geval zijn: men wordt zich door screening méér bewust van het risico van een soa en gaat veilig vrijen.

Screening op chlamydia zal gevolgen hebben voor de inhoud van de voorlichting over soa. Er is na een positieve uitslag extra aandacht nodig voor effectieve vormen van counseling, gericht op veilig vrijen. Het verder maximaliseren van de preventieboodschap in afzonderlijke groepen moet ervoor zorgen dat primaire en secundaire preventie elkaar versterken.

9.5 Algemene problemen met screenen

Tot slot zijn er psychosociale aspecten die bij elke vorm van screening een rol spelen; dus niet specifiek alleen bij die op seksueel overdraagbare aandoeningen.

Ongevraagde inmenging en onverwachte uitslag

Eén aspect is dat screening ongevraagd wordt aangeboden. Een eventuele positieve uitslag zal in de meeste gevallen onverwachter komen dan bij mensen die zich als onderdeel van gerichte diagnostiek – op aanraden van een arts – op chlamydia laten onderzoeken.

Vrijwilligheid van deelname

Van screeningsprogramma's kan impliciet een dwingend karakter uitgaan. Mensen kan gemakkelijker onverantwoordelijk gedrag verweten worden als zij zich niet aan deze

programma's onderwerpen. Het is de vraag welke gevolgen dit medisch imperatief heeft voor de beleving van de seksualiteit en van de gezondheid.

Selectie

Indien slechts aan een beperkte groep personen screening wordt aangeboden, zal dit een vraag naar de selectiecriteria kunnen uitlokken. Alleen leeftijd lijkt een selectiecriterium dat weinig discussie zal oproepen, maar voor andere selectiecriteria, zoals het behoren tot bepaalde bevolkingsgroepen, ligt dat vermoedelijk moeilijker. Gelet op de beeldvorming rondom soa, zal de vraag om deel te nemen bij mensen vragen kunnen oproepen over het discrimineren en stigmatiseren van bepaalde groepen.

Houding ten opzichte van ziekte

Screening leidt ook tot verandering in het denken over ziekten, oorzaken en verantwoordelijkheden. Een van de belangrijkste gevolgen van screening is dat de gedachte kan postvatten dat de meeste ziekten te voorkomen en te genezen zijn als men er maar vroeg genoeg bij is.

9.6 Conclusie

De commissie erkent het belang van de hierboven besproken psychosociale aspecten. Wordt chlamydiascreening overwogen, dan moet daaraan aandacht gegeven worden. De commissie benadrukt dat screeningsprogramma's de perceptie van de vrouwelijke seksualiteit niet negatief moeten beïnvloeden en de verantwoordelijkheid niet alleen bij vrouwen moeten leggen. Zij pleit er daarom voor pilot-studies naar screenen te richten op vrouwen én mannen. Onbekend is nog hoe sterk de in theorie denkbare bezwaren de praktijk van de uitvoering zullen belasten.

Sommigen zijn daarnaast bang voor verdere medicalisering als screening wordt overwogen voor infecties waarvoor primaire preventie (veilig vrijen) mogelijk is of voorzien onrust als tot ruimere screening wordt overgegaan. Indien meer systematisch tot screening wordt besloten dient zorgvuldig bezien te worden of dit van invloed is op de houding van bevolking en artsen ten opzichte van andere vormen van primaire preventie. Het is bekend dat huisartsen op dit moment weinig mogelijkheden hebben om nieuwe preventieve taken op zich te nemen.

Er heeft nog weinig onderzoek plaatsgevonden waarbij specifiek gekeken is naar de frequentie, duur en ernst van psychosociale problemen van mannen en vrouwen die kunnen optreden na de diagnose 'chlamydia'. Er is bovendien geen onderzoek verricht naar diverse etnische bevolkingsgroepen en hun beleving van chlamydia. Er zou dan ook

meer onderzoek gedaan moeten worden om de betekenis hiervan goed in kaart te brengen. Zeker is dat niet voorbij gegaan kan worden aan de negatieve psychosociale consequenties die screening op chlamydia kan hebben.

In dit verband is het goed melding te maken van een project ter begeleiding van het in september 2002 gestarte Pilot-onderzoek Ct-screening onder coördinatie van de Stichting soa-bestrijding. In het kader van dit project worden met name de volgende items – middels vragenlijsten – aan de orde gesteld:

- Hoe ervaren aangeschreven deelnemers de screening: is deze aanvaardbaar?
- Wat zijn de psychosociale gevolgen van een positieve dan wel van een negatieve screeningsuitslag?
- Hoe verloopt de partnerwaarschuwing bij de Ct-positief bevonden personen?

De resultaten van dit onderzoek kunnen belangrijke informatie opleveren over de psychosociale kant van screening.

Hoofdstuk **10**

Chlamydiascreening bij abortusbehandeling

10.1 Huidige situatie

In vervolg op de adviesvraag over de waarde van chlamydiascreening voor te onderscheiden doelgroepen vroeg de minister in tweede instantie ook om het standpunt van de Gezondheidsraad over de al bestaande situatie dat door een aantal abortusklinieken in het kader van de abortusbehandeling ook screening op chlamydia wordt uitgevoerd. Deze screening vindt plaats op basis van een advies van de Inspectie voor de Gezondheidszorg uit 1996. De minister vraagt nu of de Gezondheidsraad van mening is dat chlamydiascreening een zinvol onderdeel vormt van de abortusbehandeling in een abortuskliniek.

10.2 Antibioticaverstrekking versus screening

Het totale aantal abortussen neemt in Nederland sinds 1997 toe. In totaal werden in het jaar 2000 33 345 zwangerschapsonderbrekingen uitgevoerd. In 1990 bedroeg het abortuscijfer per 1000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd 5,2. In het jaar 2000 was dit 8. Door deze toename is Nederland wereldwijd niet meer het land met het laagste abortuscijfer.

Bezoekers van een abortuskliniek worden gerekend tot hoogrisicogroepen voor soa. Recente gegevens over de prevalentie van chlamydia bij vrouwen in Nederlandse abortusklinieken zijn echter niet gepubliceerd. In het verleden bedroeg de chlamydiaprevalentie in abortusklinieken in Amsterdam, Den Haag en Arnhem ongeveer 10% (Ble96).

De combinatie van een abortus met een chlamydia-infectie levert risico's op. Onbehandeld kan het risico van post-abortus *pelvic inflammatory disease* (PID) bij een infectie met chlamydia oplopen tot 40%. Behandeling kan dit risico sterk reduceren tot slechts enkele procenten (Sor92, Sor94, Str91). Naast (selectief) screenen en behandelen is er als andere optie de universele profylactische toediening van antibiotica zonder voorafgaande screening. Een meta-analyse, opgenomen in de Cochrane Library, geeft aan dat bij een abortus het risico of een post-abortusinfectie met de helft gereduceerd kon worden door alle vrouwen een antibiotische profylaxe te geven (Saw96). Over het meest adequate antibiotische regime is echter geen eenduidigheid. Cefalosporines, doxycycline en metronidazol worden wisselend al dan niet in combinatie gebruikt.

In Nederland lijkt universele profylaxe de meest gevolgde handelwijze; soort en duur van het antibiotisch regime zijn echter niet eenduidig. Het nadeel van de universele profylaxe is dat niet bekend wordt of er sprake is van een soa. Dat betekent dat de persoon later opnieuw geïnfecteerd kan worden door een besmette partner. Tevens vinden counseling en partnerbehandeling dan niet plaats.

Een kosteneffectiviteitstudie met betrekking tot de universele profylaxe is in Nederland niet verricht. Blackwell rapporteert dat met de invoering van universele profylaxe het percentage post-abortus PID verminderde van 63 naar 11 procent en dat jaarlijks minimaal 20 000 Engelse ponden werden bespaard in de aangesloten ziekenhuizen (Bla99).

10.3 Conclusie

Er is een redelijke mate van bewijs om universele profylaxe bij instrumentele abortus aan te raden, concludeert de commissie. Het is echter onduidelijk wat de beste combinatie van medicatie hiervoor is en hoelang deze dient te worden verstrekt. Er zijn argumenten om voorafgaande aan de antibiotische profylaxe een soa-screening te doen, om patiënten met chlamydia-infecties en gonorroe op te sporen (Bla93). De commissie beveelt dit dan ook aan.

Hoofdstuk 11

Conclusies en aanbevelingen

11.1 Conclusies

Alle bevindingen in dit advies wijzen op de noodzaak van een actiever beleid voor het bestrijden van infectie met *Chlamydia trachomatis*. Er wordt de laatste jaren een toename van het aantal gevallen van soa en met name van infecties met *Chlamydia trachomatis* vastgesteld. Terugdringen van de daarmee gepaard gaande ziektelast acht de commissie gewenst.

Dat kan bereikt worden wanneer (huis)artsen alerter zijn op klachten die op een chlamydia-infectie zouden kunnen wijzen, door het verlagen van de drempel om personen zelf om een test te laten vragen en door actieve opsporing van asymptomatische gevallen. Primaire preventie door het stimuleren van veilig vrijen blijft een belangrijk speerpunt. Aandacht voor primaire preventie en een actiever beleid voor vroegtijdige herkenning en behandeling zullen elkaar versterken.

In veel landen zijn de stijgende prevalentiecijfers aanleiding geweest voor het stimuleren van screeningsactiviteiten. Ook als er een marge wordt aangenomen voor de mate waarin na een chlamydia-infectie complicaties optreden, kan screening van de bevolking in de leeftijdsklasse met het hoogste risico kosteneffectief zijn. De kosteneffectiviteit is daarbij wel afhankelijk van de prevalentie van asymptomatische chlamydia-infecties in de te screenen populatie.

Oordeel over systematisch screenen

Het effect van screening van alle personen in de leeftijdsklasse met het hoogste risico is in Nederland nog onvoldoende onderzocht. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het percentage personen dat positief reageert op een oproep bij systematische screening laag is. Onduidelijk daarbij is of personen met een hoog risico eerder wel of niet reageren.

Het gebrek aan inzicht in het natuurlijk beloop, de onzekerheid over de prevalentie van asymptomatische chlamydia-infecties buiten Amsterdam en de te verwachten lage respons op een algemene screeningsoproep maken dat er op dit moment niet geadviseerd kan worden om over te gaan tot een algemene, systematische screening van alle personen in de leeftijdsklasse met het hoogste risico.

Oordeel over opportunistisch screenen

Een andere vorm van screening is het benaderen van personen uit de leeftijdsklasse met een hoog risico, wanneer zij zich met een gezondheidsprobleem melden bij de huisarts: opportunistische screening. Uit onderzoek blijkt dat het percentage dat positief reageert op de vraag van de eigen huisarts of diens praktijkassistente om zich te laten screenen hoog kan zijn. Er zijn daarbij twee vormen mogelijk:

- Actieve opsporing tijdens consulten in de spreekkamer. Het ene consult, bijvoorbeeld over anticonceptie, leent zich daarvoor echter veel beter dan het andere, bijvoorbeeld over een verstuikte enkel.
- Actieve opsporing door inschakeling van de praktijkassistente of praktijkondersteuner. Aan alle patiënten uit de bedoelde leeftijdscategorie wordt persoonlijk de mogelijkheid van screening aangeboden. Bij deze vormen van screening zouden andere organisaties, zoals GGD'en, de centrale coördinatie kunnen verzorgen.

Deze vormen van screening zijn echter op dit moment nog moeilijk toepasbaar in de Nederlandse situatie. Met de eerste mogelijkheid is slechts beperkte en met de tweede is nog geheel geen ervaring opgedaan.

Voorwaarde voor slagen is een systematisch beleid in de huisartspraktijk, dat langdurig voortgezet en gemonitord kan worden. Het is onduidelijk of dat in de huidige situatie wel praktisch mogelijk is. Op dit moment is maar in dertig procent van de huisartspraktijken een praktijkondersteuner werkzaam.

Oordeel over selectief screenen

Tot nader order dient de selectieve screening die nu plaatsvindt in soa-poliklinieken gehandhaafd te worden. Daarnaast is selectieve screening aangewezen bij vrouwen die

een abortus ondergaan en bezoekers van poliklinieken voor fertiliteitsproblemen. Het is ook wenselijk de huidige standaarden in de medische praktijk regelmatig te bezien op actualiteit. De richtlijnen *Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en herpes neonatorum* van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gepubliceerd in 2002, dient op dit moment de geaccepteerde standaard te zijn. Deze richtlijn is te vinden in Bijlage E.

11.2 Aanbevelingen

Algemene aanbevelingen

Er dient meer aandacht te zijn voor de vroege diagnostiek van chlamydia-infecties. Hulpverleners dienen alerter te zijn op het diagnostiseren van symptomatische infecties. Vooral bij niet direct in het oog vallende verschijnselen zoals *spotting* (bloedverlies) bij pilgebruik is het zinvol om eerder diagnostiek in te zetten op chlamydia.

De commissie stelt voor regionaal initiatieven te (laten) nemen om vormen van screening in de huisartspraktijk uit te zetten en te evalueren. De eerstelijns gezondheidszorg kan een belangrijke rol spelen bij het effectief opsporen van chlamydia-infecties als deze de doelgroep van jonge, seksueel actieve personen voldoende kan bereiken.

Het is aan te bevelen om via voorlichting aan het publiek de groep aan te spreken met een verhoogd risico op chlamydia en de drempel om zich te laten testen zo laag mogelijk te maken. Overwogen kan worden om hierbij andere organisaties in te schakelen, zoals scholen en apotheken. De ervaring leert dat een gecombineerde actie met algemene publieksvoorlichting door de overheid, voorlichting gericht op specifieke groepen zoals in scholen en buurthuizen en individuele voorlichting door bijvoorbeeld huisartsen de beste resultaten zal opleveren.

De commissie stelt voor om registratie van chlamydia-infecties en van daarmee gerelateerde complicaties zoals PID, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en infertiliteit zowel in de huisartspraktijk als in de tweede lijn te verbeteren.

Het welslagen van een chlamydiascreening en elke vorm van actieve opsporing van chlamydia-infecties is tevens afhankelijk van het behandelen van de seksuele partner. Partnerwaarschuwing is daarvoor een ‘must’, om uitbreiding van chlamydia-infecties in de populatie en zogenaamde ‘ping-pong infecties’ te voorkomen.

Het is van belang dat er aandacht is voor ondersteuning van mensen aan wie onderzoek of screening wordt aangeboden. Dit geldt zowel voor als na het onderzoek. Screening op chlamydia mag de aandacht niet afleiden van de beschikbare effectieve maatregelen om besmetting te voorkomen.

Informatievoorziening dient versterkt te worden zowel aan artsen als aan het publiek. Het is wenselijk dat onder andere door publiciteitscampagnes de beleving van

seksueel overdraagbare aandoeningen een minder negatieve lading krijgt. De opsporing van deze ziekten zal daardoor vergemakkelijkt worden. Er moet meer gedaan worden om gevoelens van gestigmatiseerd zijn en schaamte bij een seksueel overdraagbare aandoening te verminderen.

Aanbevelingen voor onderzoek

Omdat er op veel gebieden nog onvoldoende gegevens zijn, heeft de commissie een aantal aanbevelingen voor verder onderzoek.

- De commissie beveelt aan een onderzoek te doen naar verschillende vormen van chlamydiascreening, zowel vanuit de GGD als in de vorm van opportunistische screening in de huisartspraktijk.
- Dergelijk onderzoek zou bij voorkeur uitgevoerd moeten worden in een gebied met een voldoende hoge prevalentie van *Chlamydia trachomatis*. Indien mogelijk zouden daarbij zowel stedelijke als rurale gebieden betrokken moeten worden. De voorkeur gaat uit naar een screening van seksueel actieve mannen en vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot 29 jaar. Bij de evaluatie dient ook aandacht te worden gegeven aan de psychosociale aspecten van chlamydiascreening, het percentage patiënten dat behandeld wordt en de doeltreffendheid van de contactopsporing.
- Ook is voortgezet prevalentie-onderzoek wenselijk om een beter inzicht te krijgen in de omvang van het aantal chlamydia-infecties en van het aantal complicaties van chlamydia-infecties in verschillende doelgroepen, waaronder allochtonen. Blijvende en intensievere surveillance is van groot belang.
- Hoewel het op ethische gronden niet mogelijk is om meer inzicht te krijgen in het natuurlijke beloop van een onbehandelde infectie, kan hierin door nauwkeurige monitoring en registratie wel meer inzicht verkregen worden.
- Er moet meer aandacht komen voor de psychosociale aspecten van screening op seksueel overdraagbare aandoeningen, in het bijzonder indien deze screening alleen vrouwen betreft en mannen dus niet het primaire onderwerp van screening zijn. Bij voorlichtingcampagnes over soa (waaronder chlamydia-infecties) moet aandacht besteed worden aan verschillen tussen jongens en meisjes en aan interculturele verschillen in de beleving van seksualiteit.
- Aandacht is ook nodig voor onderzoek naar logistieke aspecten, zoals het poolen van testen, het materiaal dat voor de test moet worden afgenomen (urine, uitstrijkje, vaginale wat) en de persoon die het monster afneemt (zelfafname of afname door een gezondheidszorgmedewerker). Een zeer belangrijke vraag is hoe een optimale uitvoering gerealiseerd kan worden: ofwel via de huisarts ofwel in eerste instantie door de GGD, waarna positief bevonden personen worden doorverwezen naar de

huisarts. Buitenlandse initiatieven om screening aan te bieden via internet kunnen ook voor Nederland interessant blijken.

- Verder moet de gewenste frequentie van screening onderzocht worden.
- Blijvende aandacht is nodig voor studies naar kosteneffectiviteit van chlamydia-screening.
- Vaccinatie tegen chlamydia-infecties zal wellicht in de toekomst mogelijk blijken (Bru00). Verder onderzoek moet dit uitwijzen.
- Onderzoek is tenslotte gewenst naar de criteria die bij een selectieve screening gehanteerd kunnen worden.

Literatuurlijst

Ala01 Alary M, Poulin C, Bouchard C, e.a. Evaluation of a modified sanitary napkin as a sample self-collection device for the detection of genital Chlamydia infection in women; J Clin Microbiol 2001; 39: 2508-12

Ale77 Alexander ER, Chandler J, Pheifer TA, e.a. Prospective study of perinatal chlamydia trachomatis infection. In: Hobson D, Holmes K, eds. Non-gonococcal urethritis and related infections. Washington: American Society for Microbiology, 1977, 148-52

Aus99 Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM; The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance; Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:1152-6

Bel92 Bell TA, Stamm WE, Wan SP, e.a. Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants, JAMA 1992; 267: 400-2

Bel94 Bell TA, Stamm WE, Kuo C, e.a. Risk of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis by mode of delivery, J Infect 1994; 29: 165-9

Ber01 Bergen van JEAM, Aberson CA, Heerde MH van, e.a. Actieve opsporing van Chlamydia-infecties in samenwerking met de apotheek, SOA Bulletin 2001; 22: 8-9

Bla93 Blackwell AL, Thomas PD, Wareham K, e.a. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy; Lancet 1993; 342: 206-10

Bla97 Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Clin Microbiol Rev 1997; 160-84

Bla99 Blackwell AL. Universal profylaxis for chlamydia trachomatis and anaerobic vaginosis in women attending for suction termination of pregnancy: an audit of short term health gains. Int J STD AIDS 1999; 10: 508-13

Ble96 Bleker OP. Abortus en soa. SOA-bulletin 1996; 17; 1: 13-15

Bon94 Bonsel GJ, Maas PJ van der. Aan de wieg van de toekomst. Scenario's voor de zorg rond de menselijke voortplanting 1995 – 2010. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1994

Bru00 Brunham RC, Zhang DJ, Yang X, e.a. The potential for vaccine development against chlamydial infection. J Infect Dis 2000; 181: S538-43

Bru02 Brule AJC van den, Ch Munk, Wither JF, e.a. Prevalence and persistence of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in urine specimens from Danish male military recruits. Int J STD AIDS 2002, 13 suppl 2: 19-22

Bru85 Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW. Chlamydia trachomatis: its role in tubal infertility. J Infect Dis 1985; 152(6):1275-82

Buh90 Buhaug H, Skjeldestad F, Halvoeren LE, e.a. Should asymptomatic patients be tested for Chlamydia trachomatis in general practice? Br J Gen Pract 1990; 40: 142-5

Bur98 Burstein GR, Gaydos CA, Diener-West M, e.a. Incident Chlamydia trachomatis infections among inner-city adolescent females. JAMA 1998; 280: 521-6

Cai02 Cairo L. Consulten en diagnosen van dermatologische SOA poliklinieken 1991-2001, SOA Bulletin 2002; 23(3): 18-22

Cam88 Campion MJ, Brown JR, McCance DJ e.a. The psychosexual trauma of an abnormal cervical smear. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 175-81

Cat03 Catchpole M, Robinson A, Temple A. Chlamydia screening in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2003; 79: 3-4

Cat91 Cates W, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae, Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1771-81

CBO02 CBO Richtlijn, Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum 2002

Cho90 Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, e.a. The association between Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy. JAMA 1990; 263: 3164-7

CMO98 Chief Medical Officer's Expert Advisory group. Main report of the CMO's expert advisory group on Chlamydia trachomatis. London Department of Health, 1998

Coh99 Cohen DA, Nsuami M, Martin DH, e.a. Repeated school based screening for sexually transmitted diseases: a feasible strategy for reaching adolescents. Pediatrics 1999; 6: 1281-5

CvZ99 College voor Zorgverzekeraars (CvZ). Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: CvZ 1999

Dom00 Domeika M, Drulyte O. Use of PCR for the detection of genital Chlamydia trachomatis infection on selfobtained mailed vaginal sample. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 570-5

Dun01 DuncanB, Hart G, ScoularA e.a. Qualitative analysis of psychosocial impact of diagnosis of Chlamydia trachomatis: implications for screening. BMJ 2001; 322: 195-9

Dun98 Duncan B, Hart G. Screening for Chlamydia trachomatis: a qualitative study of women's views. Prevenir 1998 (suppl 24): 229

Dun99 Duncan B, Hart G. Sexuality and health: the hidden costs of screening for Chlamydia trachomatis. BMJ 1999; 318; 931-3

Egg98 Egger M, Low N, Smith D, e.a.. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. BMJ 1998; 316: 1776-80

Fen01 Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, e.a. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infection. Lancet 2001; 358: 1851-4

Fra01 France CH, Thomas K, Slack R, e.a. Psychosocial impacts of chlamydia testing are important. BMJ 2001; 322:1245

Gen96 Genc M, Mårdh PA. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. Ann Int Med 1996; 124: 1-7

Gie87 Giertz G, Kallings I, Nordenvall M, e.a. . A prospective study of Chlamydia trachomatis infection following legal abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 107-9

Goe97 Goessens WHF, Mouton JW, Meijden WI van der, e.a. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of Chlamydia trachomatis in first-void urine. J Clin Microbiol 1997; 35: 2628-33

Gol00 Golden MR, Schillinger JA, Markowitz L e.a. Duration of untreated genital infections with Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis 2000; 27: 329-37

Heg81 Heggie AD, Lumicao GC, Stuart LA, e.a. Chlamydia trachomatis infection in mothers and infants. A prospective study. Am J Dis Child 1981; 135: 507-11

Hil97 Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, e.a. Recurrent chlamydia infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory diseases. AM J Obstet Gynecol 1997; 176: 103-7

Hoe99 Hoek van den JAR, Coutinho. Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. I. Meer dan 90% deelname en bijna 5% prevalentie. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 668-72

Hol70 Holmes KK. An estimate of risk of men acquiring gonorhoea by sexual contact with infected females. Am J Epidemiol. 1970; 91:170-4

Hon02a Honey E, C Augood C Templeton A e.a. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. Sex Transm Infect 2002; 78: 406-12

Hon02b Honey E, Templeton A; Prevention of pelvic inflammatory disease by the control of C trachomatis infection; J Gyn Obstet 2002; 78: 257-61

Hoo78 Hooper R. Cohort study of venereal disease. The risk of gonorhoea transmission from infected women to men. Am J Epidemiol 1978; 108: 136-44

How98 Howell MR, Quinn TC. Screening for chlamydia trachomatis in asymptomatic women attending family planning clinics. Ann Intern Med 1998; 128: 277-84

Jon86 Jones RB, Mammel JB, Shepard MK, e.a. Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium of women at risk for chlamydial infection. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 35-9

Kam96 Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, e.a. Decreasing incidences of gonorhoea- and chlamydia- associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. Sex Transm Dis 1996; 23: 384-91

Kav97 Kavanagh AM, Broom DH. Women's understanding of abnormal cervical smear test results: a qualitative interview study. BMJ 1997; 314: 1388-91

Koo01 Lagro-Janssen T, Schijf C. Abnormal smears. Views of the patients. Accepted in J Psychosom Obst Gyn. 2004.

Kos86 Kosseim M, Brunham RC. Fallopian tube obstruction as a sequela to Chlamydia trachomatis infection. Eur.J.Clin.Microbiol. 1986; 5 : 584-590

Laa00 Laar van de MJW, Beuker RJ, Rijlaarsdam J, e.a. SOA en AIDS in Nederland. RIVM rapport 441500 011; 2000.

Laa03 Laar MJW van de, Veen, Coenen AJJ; Jaarverslag 2002; RIVM rapport 441500015; 2003

Ler91 Lerman C, Millller SM, Scarborough R, e.a. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening; Am J Obstet Gynecol 1991; 165 (3): 658-62

Low02 Low N, Egger M, What should we do about screening for genital chlamydia, Int J Epidemiol 2002; 31: 891-3

Lyc80 Lycke E, Löwhagen GB, Hallhagen G, e.a. 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

Mår92 Mårdh PA. Natural history of genital and allied chlamydial infections. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 12-7

McC79 McCormack WM, Alpert S, McCourts DE, e.a. Fifteen-month follow-up study of women infected with Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 1979; 300: 123-5

McK95 McKie L. The art of surveillance or reasonable prevention> Social health Illness 1995; 17: 441-57

Mol00 Mol BWJ. Hoe vaak komen tuba afsluiting door Chlamydia-infecties voor en hoe kunnen ze worden opgespoord? Vademecum (2000)

Mor00 Morré SA, Meijer CJLM, Rozendaal L, e.a. A follow-up study of men and women with asymptomatic Chlamydia trachomatis infection, detected by PCR in urine specimens: prevalence and clearance. International congres of SexuallyTransmitted Diseases in a Changing Europe, 13-15 April 2000, Rotterdam, The Netherlands 2000: abstract 95

Mor02a Morré SA, Van den Brule AJC, Rozendaal L, e.a. 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, suppl 2: 12-8

Mor02b Morré SA, Munk C, Winther JF, e.a. Prevalence and persistence of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in urine specimens from Danisch male military recruits. Int J STD & AIDS, 2002, suppl 2: 19-22

Mor02c Morré SA, Welte R, Postma MJ; Major improvements in cost effectiveness of screening women for Chlamydia trachomatis using pooled urine specimens and high performance testing. Sex Transm Inf 2002; 78: 74-5

Mou98 Mouton JW. Diagnostiek van Chlamydia trachomatis: wat is de gouden standaard?. Infectieziekten Bulletin 1998; 10: 241-5

Nee01 Neeling AL de, Overbeek BP, Horrevorts AM e.a. Antibiotic use and resistance of *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands during the period 1994-1999. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 441-4

Nel01 Nelson HD, Helfand M. Screening for Chlamydial infection. Am J Prev Med 2001; 20: 95-107

Nes97 Ness RB, Markovic N, Carlson CL. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. Fertil Steril 1997; 68: 205-13

Nov03 Novak DP, Edman AC, Jonsson M, e.a. The internet, a simple and convenient tool in Chlamydia trachomatis screening of young people. Eurosurveillance 2003; 8: 171-6

Oss84 Osser S, Persson K. Postabortal pelvic infection associated with Chlamydia trachomatis and the influence of humoral immunity. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 699-703

Ost00 Ostergaard L, Anderson B. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. Clin Infect Dis 2000; 31: 951-7

Paa80 Paavonen J, Kousa M. Treatment of nongonococcal urethritis with trimethoprim-sulphadiazine and with placebo. Br J Vener Dis 1980; 56: 101-4

Par97 Parks KS, Dixon PB, Richey CM, e.a. Spontaneous clearance of Chlamydia trachomatis infection in untreated patients. Sex Transm Dis 1997; 24: 229-35

Pav99 Pavletic AJ, Wölner-Hanssen P, Paavonen J, e.a. Infertility following pelvic inflammatory disease. Infec Dis Obstet Gynecol 1999; 7: 145-52

Pee98 Peeling RW, Toye B, Jersamine P, e.a. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for Chlamydia trachomatis control programmes. Sex Transm Infect 1998; 74: 66-70

Pim03a Pimenta JM, Catchpole M, Rogers PA, e.a. Opportunistic screening for genital chlamydial infection. I: Acceptability of urine testing in primary and secondary healthcare settings. Sex Transm Infect 2003; 79: 16-21

Pim03b Pimenta JM, Catchpole M, Rogers PA, e.a. Opportunistic screening for genital chlamydial infection. II: Prevalence among healthcare attenders, outcome, and evaluation of positive cases. Sex Transm Infect 2003; 79: 22-7

Pos99a Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, e.a. Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. II. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 677-81

Pos99b Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, e.a. Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. III. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen uitgebreid met de rol van herinfectie en partnermeebehandeling. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 2383-5

Pos01 Postma MJ, Welte R ea. Cost-effectiveness of partner pharmacotherapy in screening women for asymptomatic infection with Chlamydia trachomatis. Value in Health 2001; 4: 266-75

Pos02a Postma MJ, Welte R, Hoek van den JAR, e.a. Comparing cost effectiveness of screening women for Chlamydia trachomatis in systematic and opportunistic approaches. Sex Transm Infect 2002; 78:73-4

Pos02b Postma MJ, Welte R, Morré SA, Cost-effectiveness of widespread screening for Chlamydia trachomatis, Expert Opin Pharmacother 2002; 3: 1443-50

Pos03 Postma MJ, Welte R, Morre S. Pharmaco-economics of Screening Young Women for *Chlamydia trachomatis*; scenarios on combinations of break-even prevalences and test costs in the Netherlands. (submitted)

Pos98 Posner T, Vessey M. Prevention of cervical cancer : the patient's views. London: King's Edward's Hospital Fund for London, 1998

Pre89 Preece PM, Ades A, Thompson RG. Chlamydia trachomatis infection in late pregnancy: a prospective study. Paediatr Perinat Epidemiol 1989; 3: 268-77

Rah86 Rahm VA, Belsheim J, Gleeruup A, e.a. Asymptomatic carriage of Chlamydia trachomatis-a study of 109 teenage girls. Eur J Sex Trans Dis 1986; 3: 91-4

Ram91 Ramstedt K, Forssman L, Giesecke J, e.a.. Epidemiologic characteristics of two different populations of women with Chlamydia trachomatis infection and their male partners. Sex Transm Dis 1991; 18: 205-10

Rei02 Reinert RR, Al-lahman A, Lemperie M e.a. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 61-8

Ric99 Richey CM, Macaluso M, Hook EW. Determinants of reinfection with Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis 1999; 26: 4-11

Rub01 Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: S 71-6

San88 Sandström I, Kallings I, Melen B. Neonatal Chlamydial Conjunctivitis. Acta Pediatr Scand 1988; 77: 207-13

Saw96 Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, e.a. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal profylaxis based on a meta analysis. Obstet Gynecol 1996; 87; 5: 884-90

Sch75 Schachter J, Hanna L, Hill EC, e.a. Are chlamydial infections the most prevalent venereal disease? JAMA 1975; 231: 1252-5

Sch83 Schachter J, Cles LD, Ray RM, e.a. Is there immunity to Chlamydia infections of the human genital tract. Sex Transm Dis 1983; 10: 123-5

Sch86 Schachter J. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986; 255: 3374-7

Sch96 Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, e.a. Prevention of inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 1996; 334: 1362-6

Sch99 Schachter J. Which test is best for Chlamydia? Curr Opin Infect Dis 1999; 12: 41-5

Sev92 Severijnen AJ. Chlamydia trachomatis als volksgezondheidsprobleem: prevalentie, complicaties, kosten en screening. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg 1992; 1-130

Som00 Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, e.a. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. J Infect Dis 2000; 181: 1421-7

Sor92 Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, e.a. A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammtaory disease after first trimester abortion. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99: 434-8

Sor94 Sorensen JL, Thranov I, Hoff G. Early-and late- onset pelvic inflammatory diseases among women with cervical Chlamydia trachomatis infection at the time of induced abortion-a follow-up study. Infection 22 1994: 242-6

Sta84 Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, e.a. Chlamydia trachomatis urethral infections in men. Ann Intern Med 1984; 100: 47-51

Sta99 Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In Holmes KK e.a., eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill 1999; 407-22

Str91 Stray-Pedersen B, Bjornstad J, Dahl M, e.a. Induced abortion: microbiological screening and medical complications. Infection 1991; 5: 305-8

Sve81 Svensson L, Weström L, Mardh PA. Acute salpingitis with Chlamydia trachomatis isolated from the fallopian tubes: clinical, cultural, and serologic findings. Sex Transm Dis 1981; 8: 51-5

Sve83 Svensson L, Mardh PA. Infertility after acute salpingitis with special reference to Chlamydia trachomatis. Fertil Steril 1983; 40: 322-30

SWAB03 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands; SWAB NethMap 2003

Tan00 Tanaka M, Nakayama H, Sagiyama K, e.a.. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of Chlamydia trachomatis in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. J Clin Pathol 2000; 53: 350-4

Tru99 Trum JW. Male accessory gland infection and subfertility, a diagnostic challenge (proefschrift), Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1999

Tur02 Turner CF, Rogers SM, Miller HG, e.a.. Untreated gonococcal and chlamydia infection in a probability sample of adults. JAMA 2002; 287: 726-33

Val00a van Valkengoed IG, Boeke JP, Morre SA, e.a.. Disappointing performance of literature-derived selective screening criteria for asymptomatic Chlamydia trachomatis infection in an inner-city population. Sex Transm Dis 2000; 27: 504-7

Val00b van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ, e.a.. Low diagnostic accuracy of selective screening criteria for asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in the general population. Sex Transm Infect 2000: 375-80

Val01a van Valkengoed IGM. Asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: should we screen? Vrije Universiteit 2001 (proefschrift)

Val01b van Valkengoed IGM, Postma-MJ, Morré SA, e.a. Cost effectiveness analysis of a population based screening programme for asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in women by means of home obtained urine specimens. Sex Transm Infect 2001; 77: 276-82

Val02 van Valkengoed IGM, Morré SA, Brule van den AJC e.a. Follow-up, treatment and reinfection rates among asymptomatic Chlamydia trachomatis cases in general practice. Br J Gen Pract, 2002; 52: 623-7

Val99 van Valkengoed IGM, Boeke AJP, van den Brule AJ, Morré SA. Dekker JH, 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 Geneeskd 1999; 143: 672-6

Ver00 Verkooyen R. Chlamydia trachomatis. RIVM rapport SOA in Nederland; 2000: 71-89.

Ver03 Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, e.a. Actieve opsporing van Chlamydia trachomatis in de huisartsenpraktijk. Antwerpen: Universiteit van Antwerpen, 2003.

Von89 Vonsée HJ, Urogenital micro-organisms in pregnancy (proefschrift). Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1989

Vuy99 Vuylsteke B, Vandenbruaene M, Vandenbalcke P, e.a.. Chlamydia trachomatis prevalence and sexual behaviour among female adolescents in Belgium. Sex Transm Infect 1999; 75: 152-5

Was91 Wasserheit JN, Aral SO, Holmes KK. Research issues in human behavior and sexually transmitted diseases in the aids era. Washington: American Society of Microbiology, 1991. Pag 14

Wel00 Welte R, Kretzschmar M, Leidl R, e.a. Cost-effectiveness of screening programs for Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis, 2000; 27: 518-28

Wel01 Welte R, Jager H, Postma MJ. Cost-effectiveness of screening for genital Chlamydia trachomatis. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2001; 1(2): 145-6

Wel02 Welte RF, Kretzschmar M, Jager JC, e.a. Opportunistische screenig op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking van Amsterdam. IV. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening uitgebreid met het oog op de specifieke dynamiek van een infectieziekte. Ned Tijdschr Geneeskd 2002, 146: 514-7

Wes75 Weström L. Effect of acute PID on fertility. Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 707-13

Wes80 Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol 1980; 138; 880-92

Wes81 Weström L, Bengtsson LPH, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women, BMJ 1981; 282: 15-8.

Wes92 Weström L, Joesoef R. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. Sex Transm Dis 1992; 19: 185-92

WHO01 World Health Organisation. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001

Wil68 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. (Public Health Paper no 34) Geneve: WHO, 1968.

Wil90 Wilkinson C, Jones JM, McBride J. Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial, BMJ 1990; 300: 440-2

Zel95 Zelin JM, Robinson AJ, Ridgeway GL. Chlamydial urethritis in heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic: prevalence, symptoms, condom usage and partner change. Int J STD AIDS 1995; 6: 27-30

Zuc00 Zuckerman JM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 449-62

A	Adviesaanvraag (brief dd 22 maart 1999)
B	Adviesaanvraag (brief dd 14 februari 2000)
C	Commissie
D	Chlamydia-screening in het buitenland
E	Richtlijn met betrekking tot Chlamydia trachomatis-infecties

Bijlagen

Bijlage **A**

Adviesaanvraag (brief dd 22 maart 1999)

Brief van 22 maart 1999 (kenmerk GZB/GZ 99-996) van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad:

Overeenkomstig het door mij goedgekeurde Werkprogramma 1999 zult u een advies uitbrengen over infectie met chlamydia trachomatis (CT). In het bijzonder denkt u daarbij aan screening op CT-infectie. Naar inschatting leidt CT tot 60 000 nieuwe infecties per jaar. Chlamydia is vooral voor vrouwen verraderlijk. Ruim 60 % van de vrouwen die chlamydia hebben, merkt daar (vrijwel) niets van. Een belangrijke overweging voor agendering van het onderwerp uwerzijds vormen de gevolgen van CT-infectie: wanneer chlamydia niet tijdig wordt behandeld, kan dat bij ca. de helft van de vrouwen leiden tot ongewenste onvruchtbaarheid. Jaarlijks overkomt dat ca. 1000 vrouwen. Andere gevolgen kunnen zijn: chronische buikpijn, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en verminderde vruchtbaarheid. De gevolgen zijn vermijdbaar indien CT wordt behandeld in het asymptomatische stadium. Ik ben van mening dat het een relevant volksgezondheidsprobleem betreft, waarover ik graag nader geïnformeerd word op geleide van een gerichte adviesvraag mijnerzijds. Deze treft u aan verderop in deze brief.

Bijstelling van beleid inzake preventie van SOA?

Bestrijding van (de gevolgen van) SOA vormt een blijvend aandachtspunt binnen het preventiebeleid van de rijksoverheid, en omvat vooral preventiemethoden als goede voorlichting over veilig vrijen en condoomgebruik, opsporing via case-finding (dus passief, als de gelegenheid zich voordoet), tijdige behandeling en partnerwaarschuwing. Via deze maatregelen worden zowel algemeen publiek als risicogroepen en de individuele patiënt bereikt. Laagdrempelige onderzoeks- en behandelfaciliteiten, surveillance, deskundigheidsbe-

vordering en toepassingsgericht onderzoek ondersteunen de bestrijding. Met een zekere regelmaat wordt de suggestie gedaan om hieraan grootschalige preventie in de vorm van bevolkingsonderzoek, ook wel screeningsprogramma's genaamd, toe te voegen. Bij het reageren op deze suggestie is het van belang om na te gaan aan welke voorwaarden dient te zijn voldaan om tot een verantwoord screeningsaanbod te komen. Verantwoord wil mijns inziens zeggen dat het te verwachten nut van de screening niet alleen ruim opweegt tegen de risico's daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen, maar ook tegen de financiële inspanningen die zijn vereist. Het kader hiervoor wordt geschetst in de op 1 juli 1996 in werking getreden Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en het in dat verband door u geformuleerde toetsingskader voor vergunningaanvragen. Voor de goede orde meld ik dat het hier overigens geen vergunningplichtige aandoening betreft.

Ondanks de vereenvoudiging van de diagnostiek van CT-infectie de afgelopen jaren, waren deskundigen in NWO- en RGO-verband het er in 1996 vooralsnog over eens dat de epidemiologische en klinische hiaten in de kennis nog te groot waren om over te gaan tot een weliswaar doelgerichte, maar uit psychosociaal en financieel oogpunt zeer belastende maatregel als screening van bijvoorbeeld seksueel actieve jongeren op chlamydia trachomatis. Dit was mede een gevolg van het asymptomatisch beloop van de acute infectie en het ontbreken van goede registratiesystemen.

In de Strategienota 1996-2001 van het Gebiedsbestuur Medische Wetenschappen van NWO werd gesteld dat om het eventuele nut van screening op infecties met chlamydia trachomatis te bepalen, er eerst nader inzicht zal moeten bestaan in de prevalentie van de infectie en het natuurlijke beloop. Hieruit vloeide de aanbeveling voort om epidemiologische onderzoek uit te voeren naar de prevalentie, incidentie, spreiding, het natuurlijke beloop en de benadering van risicogroepen.

De RGO stelde in zijn advies Prioriteiten voor preventieonderzoek dat de screening van bepaalde groepen op SOA (waaronder chlamydia trachomatis) omstreden is, onder andere vanwege de schijnveiligheid die het zou opleveren. Onderzoek zou gewenst zijn om de incidentie en prevalentie van SOA beter in kaart te brengen, vooral buiten de bekende risicogroepen, omdat dit inzicht onvoldoende is. Ook zou meer inzicht nodig zijn in de frequentie van complicaties van SOA. Bovendien zijn er andere effectieve preventiemethoden beschikbaar. Vandaar dat er ook mijns inziens onvoldoende grond was om over te gaan tot screening, en optimalisering van het bestaande beleid de voorkeur heeft.

Inmiddels heeft er zowel in buiten- als binnenland aanvullend onderzoek plaatsgevonden op het gebied van CT, onder andere door de Vrije Universiteit te Amsterdam, de GG&GD Amsterdam en het RIVM. Daaruit komen indicaties naar voren voor een actiever beleid wat betreft screening. Ik wijs ook op recente ontwikkelingen in het buitenland, met name Engeland, waar inmiddels wordt aanbevolen om CT-testen aan te bieden aan alle symptomatische mannen en vrouwen, alle bezoekers van SOA- klinieken, en vrouwen met een abortuswens, alsmede case finding uit te voeren bij alle seksueel actieve vrouwen onder de 25 jaar en bij

vrouwen ouder dan 25 jaar met nieuwe sekspartners in de afgelopen 12 maanden. Concluderend ben ik met u van oordeel dat een nieuwe 'state of the art' op dit moment gebied zinvol is.

Adviesvraag

Met het oog op een afgewogen beslissing om tot screening (op geleide van algemene uitgangspunten) over te gaan heb ik behoefte aan een betrouwbaar en valide inzicht in de nut-risicoverhouding ervan. Betrouwbaar en valide houdt dan vooral in: wetenschappelijk onomstreden. De vraag naar (haalbaarheid van) de juiste strategie vergt ten minste nader inzicht in de volgende epidemiologische, medisch-inhoudelijke, gedragswetenschappelijke, juridisch-ethische en uitvoeringstechnische aspecten:

Prevalentie (zowel van CT als van de complicaties) risicofactoren en natuurlijk beloop
- Resistentievorming
- Samenhang met (screening op) andere SOA
- Kosteneffectiviteit van de aanbevolen screening per gedefinieerde doelgroep
- Bereidheid en compliantie met testen en therapie per doelgroep en aan de zijde van zorgaanbieders
- Organisatie, uitvoering en kwaliteitsbewaking van het geadviseerde beleid
- Psychosociale en maatschappelijke implicaties van screening
- Effecten van screening op veilig vrije- en hulpzoekgedrag
- Gevolgen voor voorlichting en contactopsporing
- Evaluatie en monitoring van het geadviseerde beleid

Speciale aandacht vraag ik voor medicalisering: het gaat daarbij de bestrijding van SOA immers, anders dan dat het geval is bij bijvoorbeeld borstkanker, om via primaire preventie (veilig vrijen, spuitomruil) goed te voorkomen aandoeningen. Zeker in zo'n geval moet de beslissing om tot zwaardere interventies over te gaan niet secundaire preventie? Waar ligt het omslagpunt om over te gaan tot secundaire preventie? Welke overwegingen en criteria liggen hieraan ten grondslag? Tevens vraag ik uw bijzondere aandacht voor ervaringen en ontwikkelingen in het buitenland. Tot slot wijs ik erop dat beantwoording van onderhavige adviesaanvraag de inschakeling van brede deskundigheid vergt.

Met het oog op eventueel te starten proefprojecten zie ik uw advies graag binnen 6 maanden tegemoet.

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E Borst-Eilers

Bijlage **B**

Adviesaanvraag (brief dd 14 februari 2000)

Brief van 14 februari 2000 (kenmerk GZB/GZ 2.041.471) van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad:

Graag vraag ik uw aandacht voor het volgende.

Bij brief van 22 maart 1999 verzocht ik de Gezondheidsraad mij te adviseren over de waarde van chlamydiascreening voor te onderscheiden doelgroepen.Recent attendeerde het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) mij erop dat in het kader van de uitvoering van de Regeling Ziekenfondsraad abortusklinieken 1992 bij AWBZ-verzekerden een aantal abortusklinieken in het kader van de abortusbehandeling de cliënten is gaan screenen op chlamydia. Dit op basis van een advies van de Inspectie voor de Gezondheidszorg inzake genitale infecties met chlamydia trachomatis uit 1996. Naar aanleiding van deze ontwikkeling heeft het CVZ mij onder meer gevraagd of ook ik van mening ben dat chlamydiascreening onderdeel vormt van de abortusbehandeling in een abortuskliniek. Voor mijn oordeelsvorming zou ik ter zake graag het oordeel van de Gezondheidsraad vernemen. Ik verzoek u dit aandachtspunt expliciet mee te nemen in het bijpassende, reeds in gang gezette adviestraject rond chlamydiascreening.

Tot slot wijs ik u erop dat in mijn brief van 22 maart verzocht werd om een advies binnen zes maanden na dagtekening. Deze termijn is inmiddels ruimschoots verstreken.

Graag verneem ik wanneer u verwacht uw advies daadwerkelijk uit te kunnen brengen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
w.g. dr E Borst-Eilers

Bijlage **C**

Commissie

- prof. dr WJHM van den Bosch, *voorzitter*
  hoogleraar huisartsgeneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
- JEAM van Bergen, arts
  huisarts, epidemioloog en projectleider Chlamydia Stichting SOA bestrijding; Utrecht
- dr AJP Boeke
  huisarts; Amsterdam
- prof. dr RA Coutinho
  hoogleraar epidemiologie en bestrijding van infectieziekten; Universiteit van Amsterdam
- dr JJE van Everdingen
  dermatoloog; Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht
- dr ir MJW van de Laar
  projectleider SOA/AIDS; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof. dr ALM Lagro-Janssen,
  huisarts, hoogleraar vrouwenstudies en geneeskunde; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- dr WI van der Meijden
  dermato-venereoloog; Erasmus MC, Rotterdam
- dr SA Morré
  moleculair bioloog; Vrije Universiteit, Amsterdam

- dr MJ Postma
  farmaco-econoom; Rijksuniversiteit, Groningen
- prof. dr HA Verbrugh
  hoogleraar medische microbiologie; Erasmus MC, Rotterdam
- drs O de Zwart
  hoofd afdeling Algemene Infectieziekten; GGD, Rotterdam
- drs J Sekhuis, arts, secretaris
  Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële assistentie: mevrouw TME Smith-Mets
Layout: mevrouw J van Kan

Bijlage **D**

Chlamydia-screening in het buitenland

In Australië en het Verenigd Koninkrijk werden onlangs nationale aanbevelingen voor chlamydia-screening opgesteld (CMO98). De aanbevelingen zijn gebaseerd op consensus en moeten hun validiteit nog bewijzen.

In België verscheen onlangs een rapport inzake actieve opsporing van chlamydia-infectie in de huisartsenpraktijk (Ver03). Daarin wordt als conclusie gegeven:

"Op basis van de huidige evidentie kan systematische screening op Chlamydia trachomatis nog niet verdedigd worden. Er zijn wel solide aanwijzingen dat opportunistische screening van jonge vrouwen het aantal complicaties van screening drastisch kan doen dalen. Risicogedrag is de meest constante predictor voor infectie. Opportunistische screening van vrouwen op Ct doet het aantal complicaties dalen.

Opportunistische screening kan – conform het Belgische rapport –, bij consensus, worden aangeboden aan:

- Vrouwen < 35 jaar met meer dan 1 partner het laatste jaar of met recent (<6 maanden) een nieuwe partner
- Vrouwen bij wie een zwangerschapsonderbreking wordt gepland.

Verder is actieve opsporing voor chlamydia aan te raden bij vrouwen met één of meer van de volgende klachten en/of risicofactoren:

- klachten van postcoïtaal of intermenstrueel bloedverlies
- dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitis-behandeling
- partner met dysurieklachten en bij mannen met dysurie of urethritisklachten."

Na publicatie van de resultaten van de gecontroleerde trial van Scholes (1996) is her en der gestart met opportunistische screening. Een indruk van de ontwikkelingen in het buitenland geven de publicaties van Low en Egger (Low02). Een belangrijke ontwikkeling is dat de verschillende Europese Ct-onderzoeksgroepen in 2002 in Bristol een meeting hebben georganiseerd waar onderzoeksresultaten zijn uitgewisseld, discussie is gevoerd en onzekerheden werden uitgesproken. Een vervolgmeeting in het voorjaar 2004 in Nederland wordt voorbereid door de Stichting soa-bestrijding.

Bijlage **E**

Richtlijn met betrekking tot Chlamydia trachomatis-infecties

opgesteld door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2002)

- Bij urethritis is microbiologisch onderzoek op infectie met *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* geïndiceerd. Vervolgens dient meteen gestart te worden met azitromycine (1 g eenmalig) of doxycycline (2 dd 100 mg gedurende zeven dagen). Dubbelbehandeling met anti-gonorroïsche medicatie is slechts aangewezen indien er geen (snel-)diagnostiek wordt verricht en/of er een risico bestaat dat de patiënt niet voor follow-up verschijnt. Indien er verdenking bestaat op een infectie met *N. gonorhoeae* (purulente afscheiding uit penis, snel optreden van klachten (2-6 dagen) en/of een hogere a-priori-kans (bijvoorbeeld seksueel contact met prostituee, anonieme homoseksuele contacten) kan gestart worden met dubbelbehandeling voordat de uitslag van microbiologisch onderzoek bekend is.
- Bij alle patiënten die worden verdacht van een PID moet materiaal worden afgenomen voor diagnostiek op *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* vóór aanvang van de antibiotische behandeling. Na afname van materiaal dient onmiddellijk begonnen te worden met orale behandeling: ofloxacine 2 x 400 mg per os plus metronidazol 2 x 500 mg per os,beide gedurende 14 dagen.
- Testen op *C. trachomatis* en behandelen (bij positieve test) wordt geadviseerd bij:
  - partners van C. trachomatis-positieve personen;
  - bezoekers van SOA-poli's;
  - vrouwen die een abortus ondergaan;
  - moeders van pasgeborenen met een *C. trachomatis*-conjunctivitis of -pneumonitis;
  - personen bij wie de seksuele anamnese daar aanleiding toe geeft.

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

  - jonge personen (< 30 jaar) van Surinaams-Antilliaanse afkomst;
  - jonge vrouwen (< 25 jaar) met name indien recentelijk een nieuwe seksuele relatie is aangegaan.
- Implementatie en evaluatie van bevolkingsonderzoek op *C. trachomatis* wordt geadviseerd in Amsterdam. Voor andere gebieden in Nederland is eerst prevalentieonderzoek nodig.
- Afhankelijk van de setting waarin diagnostiek op *C. trachomatis* wordt verricht en de beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten, wordt in het kader van screening geadviseerd nucleïnezuuramplificatietechnieken op urine te kiezen en in het kader van diagnostiek een cervix- en urethra-uitstrijk bij vrouwen en een urethra-uitstrijk of FirstVoid Urine (FVU) bij mannen. Voor infertiliteitsonderzoek van vrouwen wordt serologisch onderzoek aanbevolen.
- Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie:
  - 1e keus: azitromycine 1 dd 1000 mg per os eenmalig;
  - alternatief: doxycycline 2 dd 100 mg per os gedurende zeven dagen.
- Behandeling van een ongecompliceerde genitale *C. trachomatis*-infectie bij een zwangere:
  - 1e keus: amoxycilline 3 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen;
  - alternatief: erytromycine 4 dd 500 mg per os gedurende zeven dagen.
- Een controletest (na drie weken) is niet geïndiceerd, tenzij het een zwangere betreft, de klachten persisteren of her-infectie mogelijk is.
- De terugrekenperiode voor partnerwaarschuwing bij een *C. trachomatis*-infectie dient te worden uitgebreid tot zes maanden.