

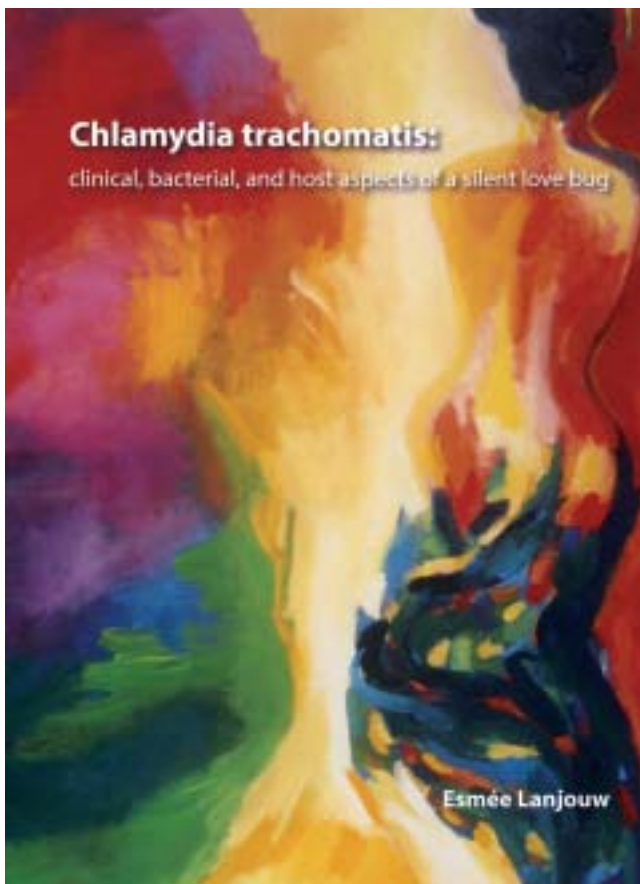


Chlamydia trachomatis

Clinical, bacterial and host factors of a silent love bug

E. Lanjouw

Op 17 maart 2017 promoveerde Esmée Lanjouw aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Chlamydia trachomatis: clinical, bacterial and host factors of a silent love bug*. Haar promotor was prof. dr. S.A. Morré en haar copromotoren waren dr. S. Ouburg en dr. J. Spaargaren.



Het natuurlijk beloop van de seksueel overdraagbare infectie *Chlamydia trachomatis* (CT) is tot op heden nog steeds niet voldoende in kaart gebracht om te voorspellen wie late complicaties krijgt na een doorgemaakte infectie en wie de infectie complicatieloos kan klaren. In dit proefschrift worden verschillende factoren gepresenteerd over veelal asymptomatisch verlopende CT-infecties, met de nadruk op zowel klinische als biologische aspecten waaronder gastheerreacties. Ten eerste hebben we serologische responsen bestudeerd die door het pathogeen CT tijdens urogenitale infecties worden opgewekt,

om serovars in associatie met IgG-serumconcentraties in kaart te brengen. Ten tweede hebben we gastheer-genetische variaties onderzocht die de immunologische reactie op CT bepalen, die op hun beurt worden beïnvloed door genetische variatie in de genen die betrokken zijn bij herkenning van CT en de daaropvolgende immunologische reactie. We bestudeerden de bovengenoemde aspecten van CT-infecties bij een aantal doelgroepen in Nederland.

HOOFDSTUK 1

In hoofdstuk 1, de introductie van dit proefschrift, wordt een overzicht gegeven van de epidemiologie, klinische en structurele kenmerken, complicaties, diagnostiek en behandeling, pathogenese, immuunrespons en immunogenetica van CT-infecties. Dit is gedeeltelijk gebaseerd op de 2010 Europese richtlijn voor de behandeling van urogenitale CT-infecties.

HOOFDSTUK 2

In hoofdstuk 2 wordt het achtergrondartikel voor de 2015 Europese richtlijn voor de behandeling van CT-infecties gepresenteerd. Europese richtlijnen worden gemaakt om medisch wetenschappelijk handelen door alle professionele partijen te stimuleren die bij seksuele gezondheidszorg betrokken zijn. Het doel is om het overdragen van CT-infecties en daarmee de kans op complicaties zoals PID (een ontsteking in het kleine bekken ten gevolge van verspreiding van micro-organismen vanuit de vagina en de baarmoederhals) en onvruchtbaarheid te verminderen.

De belangrijkste updates zijn: ruimere indicaties voor het testen en behandelen van CT-infecties; duidelijkere aanbevelingen ten aanzien van het exclusief gebruiken van NAAT-testen (specifiek nucleïnezuur amplificatietesten) die uitsluitend gevalideerd en kwalitatief hoog-sensitief en -specifiek zijn; advies over CT-hertesten; aanbevelingen voor uitgebreidere testafnames bij soa-poli's en GGD's om de incidentie van eileiderontsteking te verminderen en blootstelling aan opstijgende infectie te voorkomen; en aanbevelingen CT-varianten te identificeren, te controleren en te rapporteren. Details met betrekking tot de etiologie, de transmissie, klaring, epidemiologie en

Dermatoloog, polikliniek de Blaak, Rotterdam

taxonomie van CT, klinische kenmerken, aanbevolen diagnostiek (met inbegrip van kwaliteitswaarborging), advies voor patiënten geïnfecteerd met CT, indicaties voor behandeling, aanbevolen en alternatieve behandelingen voor urogenitale en extragenitale CT-infecties, het opsporen en behandelen van seksuele contacten, en het rapporteren van nieuwe CT-infecties zijn inbegrepen.

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 wordt een opmerkelijke casus beschreven van een jongeman met visusklachten en obstipatie met bloederige anale afscheiding sinds een jaar. Hij rapporteerde onbeschermde passieve anale seksuele contacten met mannelijke partners. Bij het lichamelijk onderzoek werd een annulaire plaque gezien op het zachte gehemelte, perianale huiddefecten en tevens perianale fistels. Aanvullend onderzoek toonde positieve NAAT-resultaten op rectaal materiaal voor *N. gonorrhoeae* en CT-serotypering bevestigde een L-serotype CT oftewel een LGV-infectie. Aanvullende laboratoriumtesten bevestigden secundaire syfilis, hetgeen correspondeerde met de klinische presentatie van uveïtis anterior en een annulaire laesie op het gehemelte dat een condyloma latum voorstelde. Hiv- en hepatitis C-virustesten waren negatief. Dit gevorderde stadium van LGV-infectie kan klinisch gelijkenis vertonen met de ziekte van Crohn. Een adequate seksuele anamnese is behulpzaam in het opstellen van de differentiële diagnose. In seksueel actieve MSM met rectale symptomen zou LGV altijd moeten worden overwogen, ook als hiv-testen negatief zijn. Omdat het aantal rectale LGV-infecties met name in MSM nog steeds toeneemt, wordt aanbevolen om positieve rectale monsters altijd aanvullend te genotyperen op LGV.

HOOFDSTUK 4

In hoofdstuk 4 worden de resultaten beschreven die zijn verkregen door het Nederlands Chlamydia Trachomatis Referentielaboratorium in de periode 2010-2015. Dit laboratorium is een initiatief van de Epidemiologie & Surveillance Unit, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, van het Nationaal Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het VU medisch centrum, Afdeling Medische Microbiologie en Infectie Preventie. De twee belangrijkste taken van dit laboratorium zijn: 1) het verrichten van CT-screening in verschillende geografische regio's in Nederland. Dit wordt gedaan door CT-positieve en CT-negatieve monsters van mannen en vrouwen te verzamelen van alle representatieve anatomische lokalisaties. Het doel is surveillance; met andere woorden in een zo vroeg mogelijk stadium het optreden van CT-varianten opsporen, net zoals destijds de Zweedse variant, om de betrouwbaarheid van detectie van CT in Nederland te kunnen waarborgen, 2) te fungeren als een informatiecentrum voor het beantwoorden van vragen over onder andere diagnostische problemen met inbegrip van mogelijke CT-varianten. Voor de eerste taak worden ieder kwartaal 25 CT-negatieve en 10 CT-positieve monsters, met een jaarlijkse minimum van 500 monsters uit zes geografische locaties in Nederland gescreend. Het resultaat tot nu toe is dat binnen deze studie 1,9% afwijkende monsters werden gevonden, ten opzichte van de bepalingen van de deelnemende centra. Degradatie van het materiaal in combi-

natie met zeer lage hoeveelheden CT (load) waren de belangrijkste redenen van dit resultaat. Zeven plasmidevrije stammen werden geïdentificeerd met de nieuw ontwikkelde PCRs. Aangezien dit een laag percentage betreft en de meeste commerciële testen ofwel RNA als target hebben of een dubbel targetsysteem (plasmide én chromosoom), heeft deze discrepantie geen groot effect op de detectiegraad. Voor de tweede taak is het referentielaboratorium benaderd door diverse partijen dat heeft geresulteerd in de identificatie van een Zweedse variant in Nederland en ook de eerste rectale lymfogranuloomstam L2b in een vrouw.

HOOFDSTUK 5

We analyseerden in hoofdstuk 5 de serologische immunoglobuline (Ig) G-serumconcentraties in CT-geïnfecteerde patiënten, aangezien antilichamen zijn geassocieerd met het klaren van CT-infecties, maar ook met de aanwezigheid van tubapathologie bij vrouwen. We hebben urogenitale swabs en serum onderzocht van 718 Nederlandse positieve CT-patiënten die een soa-polikliniek bezochten in Den Haag of Amsterdam. Detectie van DNA van CT in swabs werd uitgevoerd met behulp van twee verschillende PCR-technieken. Genotypering van serovars werd uitgevoerd met de CT-DT-assay (Labo Biomedical Products BV, Rijswijk, Nederland) die gebaseerd is op de reverse hybridisatie assay (RHA) methodologie en via PCR-gebaseerde *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP)-analyse. Bepaling van CT-IgG-niveaus in het serum van alle patiënten werd gedaan middels een specifieke *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA)-test die kwantitatieve resultaten genereert op basis van *Optical Density* (OD)-waarden om zo IgG-titers te kunnen berekenen. Onze resultaten tonen aan dat de meest voorkomende urogenitale serovars van serogroep B, serovars D en E, de hoogste IgG-serumconcentraties induceren, en de minst voorkomende serovars uit groep C de laagste concentraties induceren in zowel mannen als vrouwen. Deze resultaten geven iets meer inzicht in de immunologische respons tegen een CT-infectie zowel op serogroep- als op serovarniveau.

HOOFDSTUK 6

Genetische variaties in genen die coderen voor het immuunsysteem van de gastheer zijn betrokken bij het verloop van infecties. Een single nucleotide polymorfisme (SNP) is een genetische variatie in één nucleotide die optreedt op een bepaalde plaats in het genoom. Recente studies hebben een positief effect van vitamine D op de regulering van het immuunsysteem aangetoond. Onderzoek naar polymorfismen in genen van de vitamine D-biopathway in relatie tot CT-infecties is beschreven in hoofdstuk 6 om verschillen in gevoeligheid voor urogenitale CT-infecties in mensen te onderzoeken. Een analyse van polymorfismen met ofwel een bewezen ofwel een theoretisch functioneel effect (ofwel aminozuurverandering, of invloed op eiwitexpressie) en/of *haplotype tagging* (het vinden van een set van zogenaemde tagging-SNPs) werd uitgevoerd. We onderzochten SNPs uit de volgende genen: VDR (rs1544410 G > A, rs2228570 C > T), CYP27B1 (rs10877012 G > T), DHCR7 (rs7944926 G > A, rs3829251 G > A), GC (rs3755967) en CYP2R1 (rs10741657 G > A, rs2060793 G > A).



Esmée Lanjouw met echtgenoot Dirk bij het verlaten van de aula.

Alle polymorfismen werden gegenotypeerd door LGC Genomics met gebruikmaking van competitieve allel-specifieke PCR (KASP). In ons soa-cohort van Nederlandse blanke vrouwen (n = 574), worden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de genotypeverdelingen van de acht polymorfismen. VDR-, CYP27B1-, DHCR7-, GC-, en CYP2R1-polymorfismen lijken dus geen belangrijke rol te spelen bij de gevoeligheid voor CT-infecties zoals ze blijktbaar wel doen bij

bepaalde andere ziekten. Echter, genen in de vitamine D-bio-pathway vertonen een pleiotrope rol in het immuunsysteem, dus de rol van vitamine D moet nog niet direct verworpen worden voor het gehele klinische beloop van CT-infecties en vereist verder onderzoek met focus op late complicaties zoals onvruchtbaarheid. Dit kan van waarde zijn voor het implementeren van gastheer-genetische markers in klinische toepassingen in de toekomst om vrouwen die vatbaar zijn voor tubapathologie te onderscheiden.

HOOFDSTUK 7

Hoofdstuk 7 is de discussie over het gepresenteerde werk. Dit proefschrift draagt onder andere bij aan het optimaliseren van interventiestrategieën om CT-infecties onder controle te krijgen. Klinische richtlijnen zijn nuttig voor professionals en tegenwoordig is deze informatie voor het behandelen van urogenitale CT-infecties gemakkelijk (online) toegankelijk. Verbetering van zowel de kwaliteit en kwantiteit van CT-gerelateerde klinische trials bevordert het niveau van wetenschappelijk bewijs.

Ten tweede dient de identificatie van vrouwen die risico lopen op het ontwikkelen van tubapathologie en dus onvruchtbaarheid te worden vereenvoudigd. Idealiter wordt een niet-invasieve voorspellende tool ontwikkeld voor de triage van subfertiele vrouwen met potentieel tubapathologie. Deze tool zou bestaan uit een tweeledige assay met serologische markers én gastheer-genetische markers die gezamenlijk kunnen bijdragen aan het beter voorspellen van al dan niet opgetreden late complicaties bij vrouwen na een CT-infectie. Onnodig invasieve en kostbare procedures, zoals laparoscopieën, zouden dan grotendeels kunnen worden voorkomen.

Het volledige proefschrift is te downloaden via de link: <http://www.gildeprint.nl/flippingbook/3272-chlamydia-trachomatis/>

CORRESPONDENTIEADRES

Esmée Lanjouw

E-mail: Esmee@polikliniekdeblaak.nl

Oproep

Voor de rubriek *Tips & Tricks*: praktische tips die u graag met uw collega's deelt.

Voor de rubriek *Dermatologie met een knipoog*: bijvoorbeeld een verwijfsbrief 'uit de oude doos'.

Heeft u een bijdrage voor een van deze rubrieken, stuurt u deze dan naar l.fritschy@nvdv.nl

Bij voorbaat dank!