

Toename van Lymfogramuloma venereum onder mannen die seks hebben met mannen; het belang van routinematig testen

Increase of Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men proves need for more testing

N.H.N. de Vrieze¹, M. van Rooijen, MSc², dr. H.J.C. de Vries³

Samenvatting

Lymfogramuloma venereum is een seksueel overdraagbare infectie die in het verleden alleen in tropische gebieden werd gezien en in Nederland sporadisch voorkwam als een geïmporteerde ziekte. Dit veranderde in 2003, toen de eerste gevallen van endemisch verworven Lymfogramuloma venereum-proctitis werden gemeld onder voornamelijk hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen. In dit overzichtsartikel wordt de recente epidemie van Lymfogramuloma venereum onder mannen die seks hebben met mannen in de westerse maatschappij en de bijbehorende risicofactoren van Lymfogramuloma venereum besproken. Bovendien worden de kliniek, diagnostiek en behandeling belicht. Een vroege diagnose is belangrijk om onomkeerbare late complicaties te voorkomen en verdere transmissie in de gemeenschap te stoppen. Gezien de stijgende trend is de Lymfogramuloma venereum-epidemie duidelijk niet onder controle. Daarom moet gerichte screening verder geïntensiveerd worden.

(*Tijdschr Infect* 2013;8(5):145-150)

Summary

Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted infection which in the past was only seen in tropical regions. In The Netherlands it sporadically occurred as an imported sexually transmitted infection. This changed in 2003 when the first cases of endemically acquired Lymphogranuloma venereum proctitis were reported among primarily HIV positive men who have sex with men. In this review article, the recent epidemic of Lymphogranuloma venereum in Western society and the associated risk of Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men will be discussed. In addition, the clinical presentation, diagnosis and treatment will be illustrated. Early diagnosis is important to prevent irreversible complications and to stop further transmission in the community. Given the increasing trend, the Lymphogranuloma venereum epidemic is clearly not under control. Therefore targeted screening must be intensified.

¹soa-arts/arts onderzoeker ²data-manager soa-polikliniek GGD Amsterdam ³dermato-venereoloog, soa-polikliniek, Cluster infectieziekten, GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

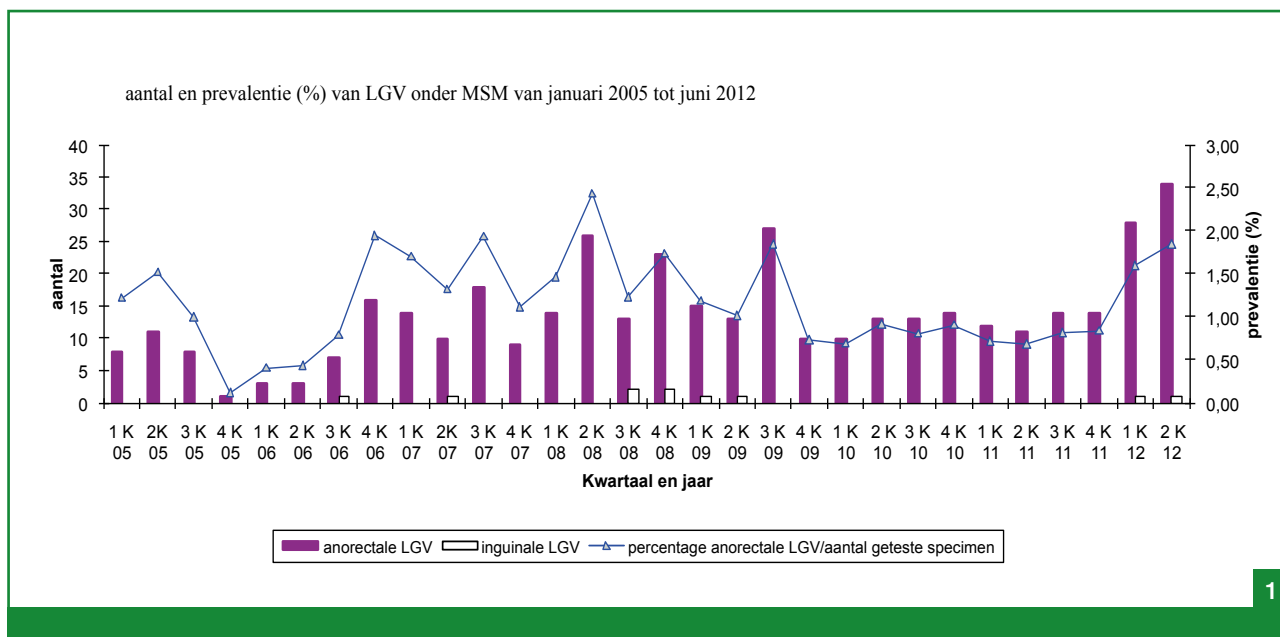
Correspondentie graag richten aan: prof. dr. H.J.C. de Vries, soa-polikliniek, Cluster infectieziekten, GGD Amsterdam, 1000 CE Amsterdam, e-mailadres: h.j.devries@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: humaan immunodeficiëntievirus (hiv), Lymfogramuloma venereum (LGV), mannen die seks hebben met mannen (MSM), seksueel overdraagbare aandoening (soa).

Keywords: human immunodeficiency virus (HIV), Lymphogranuloma venereum (LGV), men who have sex with men (MSM), sexually transmitted disease (STD).

Ontvangen 9 juni 2013, geaccepteerd 26 augustus 2013.



Figuur 1. Toename in incidentie. Afkortingen: LGV=Lymfogranuloma venereum, MSM=mannen die seks hebben met mannen.

Inleiding

Lymfogranuloma venereum (LGV) is een invasieve ulceratieve seksueel overdraagbare aandoening (soa) veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* (Ct) biovar L.¹ De epidemie van LGV onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) in de geïndustrialiseerde landen is nu tien jaar gaande en kwam voor het eerst aan het licht in 2003.² In die tijd werden er in Rotterdam bij dertien MSM (voornamelijk hiv-positief) ernstige anorectale LGV-infecties gevonden en vervolgens werden soortgelijke LGV-proctitisgevallen gemeld vanuit grote steden in heel Europa.^{3,4} LGV onder MSM wordt geassocieerd met hoog risico gedrag, hetgeen tot uiting komt in het grote aantal seksueel overdraagbare co-infecties, zoals hiv (circa 80%), hepatitis C (HCV) en doorgemaakte syfilis-infecties.^{4,5} Acute anorectale LGV wordt gekenmerkt door anorectale krampen, pijn, bloederige afscheiding en obstipatie. Een infectie kan bovendien leiden tot complicaties, zoals lymfoedeem en fistelvorming.^{6,7} Na een besmetting ontstaan wondjes, waardoor mensen makkelijker andere soa's (en tevens bloedoverdraagbare aandoeningen zoals HCV) kunnen oplopen én overdragen.^{8,9} LGV komt bij MSM steeds vaker voor, in 2012 is in Amsterdam het aantal gevonden infecties met LGV verdubbeld ten opzichte van het jaar ervoor.^{5,10} LGV is goed te behandelen met antibiotica, maar de diagnose wordt vaak gemist, omdat een kwart van de patiënten geen klachten heeft en omdat er niet adequaat op wordt getest. Dit overzichtsartikel zal nader ingaan op de epidemiologie, diagnostiek, behandeling en huidige stand van zaken van LGV.

Epidemiologie

LGV wordt veroorzaakt door Ct-biovars L1, L2 en L3, waarvan L2 het meest voorkomende biovar is.¹ LGV is endemisch in grote delen van Afrika, Zuidoost-Azië, Latijns-Amerika en het Caribische gebied.¹¹ Tot 2003 werden er sporadisch gevallen gemeld in Europa en Noord-Amerika, dit waren voornamelijk zeelieden, militairen en reizigers die besmet waren tijdens een bezoek aan LGV-endemische regio's. LGV werd in die tijd gezien als een importziekte. In 2003 werden er echter meerdere gevallen van LGV-proctitis onder MSM gemeld, als eerste in Rotterdam en gevolgd door andere West-Europese landen, Noord-Amerika en Australië.^{4,12,13} Aan de hand van een moleculair genetisch onderzoek bleken de LGV-infecties onder MSM in de geïndustrialiseerde landen voor het overgrote deel te berusten op een specifieke niet eerder beschreven variant, biovar L2b, ook wel de Amsterdamse variant genoemd.¹⁴ In een retrospectieve studie bleek echter dat LGV-L2b reeds in 1981 onder MSM in San Francisco circuleerde.¹⁵ Dit geeft aan dat de LGV-epidemie onder MSM in de westerse wereld niet een plotselinge uitbraak was, maar een trage epidemie die voor meer dan 20 jaar onopgemerkt was gebleven.

De huidige LGV-epidemie door L2b beperkt zich tot MSM waarvan de meerderheid is geïnfecteerd met hiv (circa 80%) en waarbij er vaak sprake is van andere seksueel overdraagbare infecties, maar ook, het tot voor kort alleen als bloed overdraagbaar geachte HCV. Dit komt waarschijnlijk doordat LGV een ulceratieve ziekte is,



Figuur 2. Genitaal ulcus bij inguinale Lymfgranuloma venereum.



Figuur 3. Bubbo bij inguinale Lymfgranuloma venereum.



Figuur 4. Onbehandelde Lymfgranuloma venereum door Ricardo Hu, Dienst Dermatologie, Paramaribo.

waardoor de overdracht van bloeioverdraagbare ziekten (zoals HCV en hiv) wordt gefaciliteerd.^{4,5}

Er zijn casussen beschreven waarbij vrouwen waren geïnfecteerd met LGV, het is echter niet in de verwachting dat de huidige epidemie zich snel zal gaan verspreiden naar heteroseksuele mannen en vrouwen.¹⁶ Onlangs werd met moleculair genetische technieken gekeken naar Ct-stammen onder MSM en hetero's in Amsterdam.¹⁷ Hierbij werd aangetoond dat de transmissienetwerken niet overlappen en grotendeels gescheiden zijn, mogelijk door het verschil in seksueel gedrag maar ook bacteriële factoren kunnen hierin een rol spelen. Transmissie van LGV vanuit de MSM-gemeenschap naar de heteroseksuele populatie lijkt hierdoor op dit moment niet waarschijnlijk.

Sinds de eerste meldingen in 2003 is de epidemie nog steeds gaande. Op de soa-polikliniek in Amsterdam varieerde de LGV-incidentie onder MSM in de periode

2005-2009 tussen 0,1 en 1,7% en vanaf 2010 was deze ongeveer 1%. Sinds 2011 is er echter sprake van een scherpe stijging. In dat jaar werden er 51 (0,7%) LGV-diagnoses gesteld, en in 2012 werden er tweemaal zoveel LGV-gevallen (116 (1,5%)), gediagnosticeerd (zie *Figuur 1*).^{5,10}

Klinische presentatie

LGV kan verschillende klinische syndromen veroorzaken, waarbij het klassieke inguinale en het anorectale syndroom het meeste voorkomen.¹⁹ Het inguinale syndroom wordt gekenmerkt door genitale ulcera. Deze ontstaan na een incubatie periode van 4 tot 30 dagen, zijn meestal klein, onopvallend en van korte duur (zie *Figuur 2*). In het tweede stadium (1 tot 6 weken later) verspreidt de infectie zich voorbij de slijmvliezen in het onderliggend bindweefsel en via het lymfesysteem ontstaat inguinale lymfadenopathie met de vorming van bubo's (fluctuerende abcederende lymfeklieren; zie *Figuur 3*) en fistels (zie *Figuur 4*). Indien onbehandeld, kan het lymfatische drainage systeem irreversibel beschadigen wat kan resulteren in permanent genitaal lymfoedeem (elefantiasis). Het anorectale syndroom, veroorzaakt door biovar L, gaat gepaard met veel ernstiger klachten dan bij de proctitis veroorzaakt door Ct-biovar A-K.¹ Het kan gepaard gaan met anale krampen (tenesmus), pijn, bloederige afscheiding en obstipatie als gevolg van oedeem van het slijmvlies en het onderliggende weefsel. Ook perianale pijnlijke zweren kunnen voorkomen. Meestal gaat het anorectale syndroom niet gepaard met palpabele lymfadenopathie omdat de drainerende klieren in de buikholte liggen. Met radiologische beeldvorming kan lymfadenopathie in het bekkengebied echter wel worden geobjectiveerd. Indien onbehandeld, kan het anorectale

syndroom leiden tot permanente anale stricturen, wat weer kan leiden tot 'soiling', pijn, constipatie en de ontwikkeling van een megacolon.¹⁹ LGV-proctitis kan lijken op inflammatoire darmziektes, zoals de ziekte van Crohn.²⁰ Als zodanig is beschreven dat LGV regelmatig door maag-, darm- en leverartsen (MDL-artsen) is gemist bij patiënten met onbegrepen proctitisklachten. Een vertraging van de juiste diagnose en een eerste klinische respons op immunosuppressieve therapie kan leiden tot klachtenvermindering maar sluipende progressie van de LGV-infectie met de kans op onomkeerbare late complicaties. Alle LGV-syndromen kunnen gepaard gaan met systemische klachten zoals gewichtsverlies, artritis en koorts.

In de huidige LGV-epidemie onder MSM, is een aanzienlijk aantal van de patiënten met LGV-proctitis op het moment van diagnose asymptomatisch gebleken (27,2%) mogelijk als gevolg van de hiv-co-infectie die de meeste patiënten vergezelt.^{5,14,21} Laagdrempelig testen op LGV is dus van belang bij symptomatische maar ook asymptomatische MSM die passief anaal seksueel contact rapporteren, in het bijzonder bij hiv-seropositieven.²³

Diagnostiek

LGV-diagnostiek kan lastig zijn en een gespecialiseerd soa-centrum of dermatovenereoloog bieden hiervoor de beste setting. De gouden standaard diagnostiek zijn 'in-house'-ontwikkelde nucleïnezuuramplificatietesten (NAAT) die specifiek het chlamydia-serotype L aantoonen.^{22,24} Deze testen zijn op dit moment onder meer voorhanden in het Streeklaboratorium van de GGD-Amsterdam, het Laboratorium voor Pathologie en Medische Microbiologie in Velthoven, en de afdeling Medische Microbiologie van het Erasmus Universitair Medisch Centrum in Rotterdam. Meestal wordt eerst met een niet-serovarspecifieke commerciële test de aanwezigheid van Ct aangetoond. Als deze positief blijkt kan op hetzelfde materiaal de serovarspecifieke test worden gedaan. Materiaal voor LGV-diagnostiek moet worden afgenomen in geval van verdachte afwijkingen bij patiënten uit de risicogroep (vooralsnog MSM, met name indien hiv-seropositief). Dit kan middels een swab of een biopt bij proctitisymptomen, genitale of anale ulcera, al dan niet in combinatie met de aanwezigheid van bubo's. Wanneer deze test niet bij de hand is kan bij een vermoeden op LGV gebruik worden gemaakt van chlamydia-specifieke serologische assays.²⁵ Een hoge antistof titer bij een patiënt met klachten ondersteunt een LGV-diagnose. Toch betekent een lage titer niet dat LGV kan worden uitgesloten, noch is een hoge titer van een patiënt zonder symptomatische LGV een bewijs voor

een LGV-infectie.^{14,21} Hoewel is aangetoond dat een verhoogde chlamydia-specifieke IgA- en IgG-titer wordt geassocieerd met LGV, vereisen asymptomatische LGV-infecties een LGV-specifieke NAAT-assay voor de juiste diagnose.^{26,27} Voor het vroegtijdig opsporen van LGV is anaal onderzoek naar Ct dan ook essentieel. Op de soa-poliklinieken gebeurt dat standaard als iemand aangeeft passief anaal seksueel contact te hebben, maar alertheid is ook geboden bij huisartsen, chirurgen, MDL-artsen en hiv-behandelaars. Van belang is dan ook een goede seksuele anamnese af te nemen zodat gericht onderzoek gedaan kan worden, in eerste instantie op anale chlamydia. Een anale chlamydia-infectie bij MSM kan wijzen op een LGV-infectie, maar nog niet in alle gevallen wordt daar dan ook op getest. Hier moet meer aandacht voor komen omdat veel infecties anders niet afdoende worden behandeld.

Behandeling

Er bestaat een goede behandeling voor LGV. De eerste keuze van behandeling is doxycycline 100 mg tweemaal daags gedurende 21 dagen.²⁸ Dit in plaats van het 7 dagen doxycycline regime bij een gewone (non-LGV biovar) anale chlamydia-infectie. Het stellen van de juiste diagnose is dus van belang voor een adequate behandeling. Bij de GGD-Amsterdam hebben we aangetoond dat in geval van LGV-proctitis een regime van minimaal 21 dagen ook echt is vereist, aangezien Ct-RNA ondanks doxycycline therapie tot 16 dagen in het rectum kon worden aangetoond.²⁹ Erytromycine (500 mg viermaal daags gedurende 21 dagen) is ook effectief, maar kan leiden tot meer gastro-intestinale bijwerkingen, het is eerste keus in geval van zwangerschap en als doxycycline is gecontra-indiceerd. Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over de effectiviteit van azitromycine voor LGV en verdere studies zijn hiervoor nodig. Er is behoefte aan antibioticaregimes met een kortere duur om de therapietrouw van de patiënt te verbeteren. Contact-opsporing en behandeling moet worden uitgevoerd bij alle partners binnen de voorafgaande 30 dagen vóór de klachten begonnen.

Risicofactoren in huidige epidemie

De belangrijkste risicofactoren in verband met LGV zijn MSM, hiv-co-infectie, onbeschermd anaal seks met meerdere partners en een geschiedenis van meerdere seksueel overdraagbare aandoeningen.²¹ Veel MSM spoelen uit hygiënisch oogpunt het rectum voordat anaal seksueel contact plaatsvindt, en er bestaat een (nog onbegrepen) sterke associatie tussen LGV-proctitis en het gebruik van anale klysma's.³⁰

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De epidemie van Lymphogranuloma venereum onder mannen die seks hebben met mannen in Amsterdam is nog steeds gaande met een verdubbeling van het aantal gevallen in 2012 ten opzichte van 2011.
2. Lymphogranuloma venereum wordt voor het overgrote deel gevonden onder mannen die seks hebben met mannen met hoog risicogedrag en is geassocieerd met een hoge prevalentie van seksueel overdraagbare infecties, zoals hiv in 80% van de gevallen.
3. Lymphogranuloma venereum wordt aangetoond door (niet-serovarspecifiek) *Chlamydia trachomatis*-positief materiaal verder te testen middels een serovar L-specifieke *Chlamydia trachomatis*-nucleïnezuuramplificatietest.
4. Als mannen die seks hebben met mannen proctitisklachten rapporteren moet Lymphogranuloma venereum altijd worden uitgesloten.
5. Omdat Lymphogranuloma venereum asymptomatisch is in een kwart van de gevallen, moet Lymphogranuloma venereum worden uitgesloten in alle MSM met anale *Chlamydia trachomatis*-infecties, in het bijzonder bij hiv-seropositieven.

Conclusie

De LGV-epidemie onder MSM in Amsterdam is nog steeds gaande met een verdubbeling van het aantal gevallen in 2012 ten opzichte van 2011. Tot op heden is anorectale LGV nog steeds een soa die zich beperkt tot MSM met hoog-risico gedrag. Omdat ruim een kwart van de anorectale LGV-infecties in Amsterdam asymptomatisch verliep, is het van belang om LGV uit te sluiten bij alle MSM met anorectale Ct-infecties, ongeacht de aanwezigheid van klachten of ontstekingsverschijnselen. Artsen moeten extra alert zijn op LGV bij MSM die zich presenteren met inguinale lymfadenopathie, genitale zweren of proctitisklachten. Indien een chronische darmontsteking zoals de ziekte van Crohn wordt overwogen bij MSM moet LGV-proctitis altijd worden uitgesloten.

Gezien de stijgende trends is het duidelijk dat de LGV-epidemie niet onder controle is en dat screening verder geïntensiveerd moet worden. Dit is belangrijk om complicaties te voorkomen in de individuele patiënt en om verdere expansie te voorkomen binnen de gemeenschap.

Referenties

1. Perine PL, Stamm WE. Lymphogranuloma venereum. In: Holmes KK, Sparkling PF, Mardh PA, et al. (eds.). Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999. pp 423-32.
2. Centres for Disease Control (CDC) Atlanta, GA, USA. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men—Netherlands, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:985-8.
3. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Gotz HM, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis*

serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis 2004; 39:996-1003.

4. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. Curr Opin Infect Dis 2009;22: 57-66.
5. De Vrieze NHN, Van Rooijen M, Schim van der Loeff M, et al. Sex Transm Infect 2013; online published. doi:10.1136/sextrans-2012-050915; acces date 03-06-2013.
6. Van de Laar MJ, Koedijk FD, Gotz HM, et al. A slow epidemic of LGV in the Netherlands in 2004 and 2005. Euro Surveill 2006;11:150-2.
7. Pinski I, Saloojee N, Friedlich M. Lymphogranuloma venereum as a cause of rectal stricture. Can J Surg 2007;50:E31-2.
8. Gotz HM, Van Doornum G, Niesters HG, et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. AIDS 2005; 9:969-74.
9. Van de Laar TJ, Van der Bij AK, Prins M, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. J Infect Dis 2007;196:230-8.
10. GGD Amsterdam SOA en HIV jaarcijfers 2012. 8-4-2013 <http://www.ggd.amsterdam.nl/nieuwsoverzicht/jaarcijfers-2012-soa>; access date 03-06-2013 Ref Type: Internet Communication. Jaarcijfers 2011- 2012 STI.
11. Herring A, Richens J. Lymphogranuloma venereum. Sex Trans Infect 2006;82:iv23-5.
12. Bauwens JE, Lampe MF, Suchland RJ, et al: Infection with *Chlamydia trachomatis* lymphogranuloma venereum serovar LI in homosexual men with proctitis: molecular analysis of an unusual case cluster. Clin Infect Dis 1995;20:576-81.
13. Halse TA, Musser KA, Limberger RJ. A multiplexed real-time PCR assay for rapid detection of *Chlamydia trachomatis* and identification of serovar L-2, the major cause of Lymphogranuloma venereum in New York. Mol Cell Probes 2006;20:290-7.
14. Spaargaren J, Fennema HS, Morre SA, et al: New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. Emerg Infect Dis 2005;11:1090-2.
15. Spaargaren J, Schachter J, Moncada J, et al: Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. Emerg Infect Dis 2005;11:1787-8.

16. Peuchant O, Baldit C, Le Roy C, et al. First case of Chlamydia trachomatis L2b proctitis in a woman. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:E21-3.
17. Bom R, Van der Helm J, Schim van der Loeff M, et al. Distinct transmission networks of Chlamydia trachomatis in men who have sex with men and heterosexual adults in Amsterdam, the Netherlands. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053869>; access date 03-06-2013.
18. Hamill M, Benn P, Carder C, et al. The clinical manifestations of anorectal infection with lymphogranuloma venereum (LGV) versus non-LGV strains of Chlamydia trachomatis: a case control study in homosexual men. *Int J STD AIDS* 2007;18:472-5.
19. Pinski I, Saloojee N, Friedlich M: Lymphogranuloma venereum as a cause of rectal stricture. *Can J Surg* 2007;50:E31-2.
20. Soni S, Srirajakanthan R, Lucas SB, et al. Lymphogranuloma venereum proctitis masquerading as inflammatory bowel disease in 12 homosexual men. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:58-65.
21. Van der Beij AK, Spaargaren J, Morre SA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006;42:186-94.
22. Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, et al. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1311-12.
23. IUSTI 2010 European Guideline on the Management of Lymphogranuloma Venereum http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_guideline_LGV_2010.pdf access date: 11-06-2013/
24. Morre SA, Ouburs S, Van Agtmael MA, et al. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2008;84:252-3.
25. De Vries HJ, Smelov V, Ouburg S, et al. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-Chlamydia trachomatis-specific major outer membrane protein serology. *Sex Transm Dis* 2010;37:789-95.
26. Van der Snoek EM, Ossewaarde JM, Van der Meijden WI, et al. The use of serological titres of IgA and IgG in (early) discrimination between rectal infection with non-lymphogranuloma venereum and lymphogranuloma venereum serovars of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect* 2007;83:330-4.
27. Smelov V, Morré SA, De Vries HJ: Are serological chlamydia-specific markers useful to detect asymptomatic cases of lymphogranuloma venereum proctitis? *Sex Transm Infect* 2008;84:77-8.
28. De Vries HJ, Morré SA, White JA, et al. European guideline for the management of lymphogranuloma venereum, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21:533-6.
29. De Vries HJ, Smelov V, Middelburg JG, et al. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis* 2009;48:e53-6.
30. De Vries HJ, Van der Bij AK, Fennema JS, et al. Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis* 2008;35:203-8.