

Opvolgrapport

Actieve opsporing van Chlamydia trachomatis in de huisartsenpraktijk

Gevalideerd door CEBAM onder het nummer 2004/02

Auteurs: Veronique Verhoeven Augustus 2013

Conclusie voor deze opvolging

Recente literatuur bevestigt dat voor chlamydiascreening een opportunistische, selectieve aanpak het meest aangewezen lijkt. Meer systematische opsporing leidt ten opzichte van opportunistische screening niet tot daling van de prevalentie of van het aantal complicaties. Het belang van partnernotificatie wordt bevestigd. Diagnostiek aan de hand van eerstestreeksurine of een vaginale wisser, en behandeling met 1g azithromycine in single dose blijven ongewijzigd. Lopende studies zullen uitwijzen of er een probleem met resistentie aan het ontstaan is.

Er zijn op dit moment geen nieuwe gegevens die aanleiding moeten geven tot wijzigen van de sleutelboodschappen.

1. INLEIDING

1.1. Achtergrond

Dit is het vijfde opvolgrapport van de aanbeveling "Actieve opsporing van Chlamydia trachomatis in de huisartsenpraktijk".

1.2. Doelstelling

Opzet van het opvolgrapport is na te gaan of er belangrijke nieuwe en degelijke nationale en internationale publicaties zijn die:

- een vervroegde herziening van de aanbeveling nodig maken;
- geen vervroegde herziening nodig maken, maar wel een nuancering in de kernboodschappen van de aanbeveling aanbrengen;
- de kernboodschappen bevestigen.

2. PROCEDURE

2.1. Literatuuronderzoek

Er werd in eerste instantie gezocht naar systematische reviews, meta-analyses en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gepubliceerd vanaf 18 augustus 2011 (einddatum van de literatuursearch voor de vorige update van de aanbeveling) tot 31 juli 2013. Omdat literatuur die het beleid ivm screening onderbouwt ook vaak afkomstig is van epidemiologisch of cohortonderzoek, werden in tweede instantie ook deze onderzoeksdesigns gescreend.

Geraadpleegde databanken:

- The Cochrane Library (via CEBAM)
- Medline

Nieuwe aanbevelingen werden gezocht via bovenstaande bronnen én via

- o - G.I.N. guideline resources: www.g-i-n.net
- o - national guideline clearinghouse www.guideline.gov

2.2. Selectie en kwaliteitsbeoordeling

Aan de hand van de titels van de literatuuropbrengst selecteerden we de "te lezen abstracts" op basis van hun relevantie voor het thema.

Volgende exclusiecriteria werden gehanteerd:

- chlamydia buiten de brede context van screening (bv therapie van sekswellen, infertiliteitsonderzoek)
- basiswetenschappelijk onderzoek
- onderzoek bij een patiëntenpopulatie die niet overeenstemt met deze in de eerstelijnszorg

De nagelezen abstracts werden weerhouden op basis van de relevantie voor de kernboodschappen van de aanbeveling. Van de geselecteerde abstracts werden de volledige artikels opgevraagd.

2.3. Advies met betrekking tot de aanbeveling

Een gefundeerd advies over de noodzaak om te aanbevelingen te herzien of niet te veranderen zal geformuleerd worden aan de commissie aanbevelingen.

3. LITERATUURONDERZOEK

Er werd gezocht in de diverse databases met als limit de periode (vanaf 18/08/2011 tot 31/07/2013).

3.1 Cochrane library (via CEBAM)

11 systematische reviews waarvan 8 na juli 2011. Geen van deze reviews had een relevante focus.

3.2. Medline

We voerden bijkomende zoekacties uit in Pubmed.

Zoekactie "Chlamydia trachomatis"[Mesh] AND systematic [sb] Filters: From 2011/07/31 to 2013/08/01 (systematic review/meta-analyse filter van Pubmed)

14 hits, waarvan 4 behouden (1-3,14)

Zoekactie "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] AND "Chlamydia trachomatis"[Mesh] Filters: From 2011/07/31 to 2013/08/01

17 hits, waarvan 2 behouden (5-6)

Zoekactie "Chlamydia trachomatis"[Mesh] Filters: From 2011/07/31 to 2013/08/01

509 hits, waarvan 7 behouden (4,7-9,11-13)

3.3. Guidelines

2013: 2 guidelines, 2012: 19 guidelines, 2011 (vanaf augustus): 6 guidelines

De meeste guidelines vermeldten screening voor chlamydia in een breder kader, bv preventieve geneeskunde in het algemeen, of oppuntstelling van infertiliteit. Eén guideline specifiek over chlamydia was een update en bracht geen nieuwe informatie aan (0).

4. TOEPASBAARHEID VAN DE AANBEVELING

4.1. Bevindingen uit de literatuur

SLEUTELBOODSCHAPPEN VAN DE AANBEVELING:

1. Opportunistische screening van vrouwen op CT doet het aantal complicaties dalen (evidentieniveau 2)

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Er zijn geen grote recente prevalentiestudies in de eerste lijn in Europa gepubliceerd in de voorbije twee jaar. In Australië ligt de prevalentie in de eerste lijn rond 5% bij vrouwen onder 25 jaar, wat vergelijkbaar is met wat enkele jaren geleden bij ons werd gevonden (1).

In de Verenigde staten is er de voorbije tien jaar een toename van het aantal gedetecteerde chlamydia-infecties, wellicht door frequenter testen en door gebruik van gevoeligere tests (DNA amplificatietechnieken). Deze toename van het aantal gedetecteerde gevallen lijkt gepaard te gaan met een daling van het aantal PIDs (2).

Het blijft moeilijk om in te schatten wat de precieze frequentie is van het voorkomen van complicaties (in eerste instantie PID) van chlamydia-infectie. Er zijn grote verschillen tussen recente mathematische modellen (3).

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(1)	Systematic review	Wat is de prevalentie van chlamydia in	De prevalentie bij jonge vrouwen is 5% in

		diverse subgroepen in Australië?	de eerste lijn(95% CI: 3.1, 6.9); de prevalentie in subgroepen is niet accuraat te schatten
(2)	Retrospectieve cohortstudie	Wat zijn de trends van chlamydiaprevalentie en outcomes over de laatste 11 jaar bij vrouwen en mannen tussen 15 en 44 jaar in de US?	Stijgende trend, mede door frequenter testen en gebruik van gevoeliger testen. Frequentere diagnose lijkt samen te gaan met dalen van het aantal PIDs
(3)	Systematic review	Hoe verloopt de natuurlijke evolutie van een urogenitale chlamydia-infectie naar PID volgens wiskundige modellen?	Er zijn grote verschillen tussen bestaande modellen, veelal door onzekerheden rond geschatte parameters.

2. Opportunistische screening kan, bij consensus, worden aangeboden aan:

- Vrouwen < 35 jaar met meer dan 1 partner het laatste jaar of met recent (<6 maanden) een nieuwe partner

IN een recent populatie-onderzoek in Noorwegen was het hebben van meer dan 1 partner in het voorbije jaar de belangrijkste voorspellende factor van een chlamydia-infectie bij vrouwen tussen 18 en 25 jaar (10).

- Vrouwen bij wie een zwangerschapsonderbreking wordt gepland (evidentieniveau 3)

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Sommige Amerikaanse guidelines raden systematische screening aan op chlamydia vóór het plaatsen van een spiraaltje. Een retrospectieve studie waarbij de kans op PID na het plaatsen van spiraaltjes werd onderzocht, toonde dat de kans op PID laag is (0.54% in een studiegroep van 57728 spiraaltjes). De conclusie was dat, ook bij het plaatsen van spiraaltjes, er best gescreend wordt op chlamydia (en gonorree) in functie van risicofactoren en dus niet systematisch (4). Dit komt overeen met de huidige aanbeveling.

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(4)	Retrospectieve cohortstudie	Heeft screening op chlamydia bij het plaatsen van een spiraal een effect op het voorkomen van PID?	PID is een zeldzame complicatie van het plaatsen van een spiraal (0.54%) en systematische screening op chlamydia heeft geen nut in deze situatie.

3. Verder is actieve opsporing voor chlamydia aan te raden bij vrouwen met ≥ 1 van volgende risicofactoren:

- klachten van postcoïtaal of intermenstrueel bloedverlies
 - dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling
 - partner met dysurieklachten
- en bij **mannen** met dysurie of urethritisklachten.
(evidentieniveau 3)

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

In de meeste landen in Europa (ook in de Vlaamse aanbeveling) gebeurt de screening opportunistisch en selectief.

In een recente RCT in Noorwegen werd systematische screening via de post uitgeprobeerd. Dit leidde tot een groter aantal chlamydia-diagnoses op korte termijn, maar er kon geen effect op de prevalentie van chlamydia of op het aantal complicaties worden aangetoond (5).

In Nederland experimenteerde men ook enkele jaren met jaarlijkse systematische screening per post op basis van bevolkingsregisters. Er werden niet significant meer diagnoses gesteld (mensen met hoger risico namen minder deel), noch was er een effect op de prevalentie van chlamydia in de populatie. Conclusie van deze RCT: er is geen plaats voor jaarlijkse systematische screening per post in Nederland (6).

Selectieve screening op basis van risicofactoren in Nederland is haalbaar en leidt tot een hoger aantal positieven in de gescreende groep (7).

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(5)	RCT	Heeft systematische, aselectieve screening per post bij mensen van 18-25 jaar een effect op het aantal diagnoses en behandelingen van chlamydia in de populatie?	Meer jongeren werden op korte termijn getest en behandeld in de interventiegroep, maar er is geen effect aangetoond op de prevalentie van chlamydia noch van complicaties.
(6)	RCT	Heeft jaarlijkse systematische screening per post een effect op de uptake van screening, het aantal diagnoses en de prevalentie van chlamydia?	Jaarlijkse screening heeft geen aantoonbaar effect op het aantal positieve tests in functie van de tijd, noch op de prevalentie in de populatie.
(7)	Cohort studie	Is selectieve screening op basis van een risicoprofiel aan de hand van een vragenlijst haalbaar en acceptabel? Wat is het effect op deelname, aantal positieven?	De techniek is haalbaar en acceptabel, en leidt tot een hoger percentage positieve tests. Een op drie potentiële deelnemers kunnen worden vrijgesteld van screening.

4. Screening gebeurt aan de hand van een DNA-amplificatietechniek (evidentieniveau 1) op basis van een eerstetraalsurine of van een vaginale wisser.

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Een recente, goed uitgevoerde diagnostische studie toonde aan dat een zelfafgenomen vaginale wisser betere testeigenschappen heeft (gevoeliger en niet minder specifiek) dan een endocervicale swab die door een arts wordt afgenomen. Dit komt wellicht doordat een endocervicale swab enkel de cervix bestrijkt, terwijl een vaginale afname meer kans heeft om ook materiaal afkomstig van de urethra te verzamelen. (8).

Een beperkte studie met 100 chlamydia-positieve deelnemers in de eerste lijn vergeleek de sensitiviteit van eerstetraalsurine met die van midstream en vond bijna geen verschil. In deze studie deed de midstream nauwelijks onder voor de eerstetraalsurine. Als deze resultaten bevestigd worden, zou in de toekomst een midstream urine misschien ook bruikbaar kunnen zijn voor de diagnose van chlamydia – en zouden op eenzelfde staal zowel chlamydia als verwekkers van een klassieke urineweginfectie kunnen worden onderzocht, wat de praktijk zou vergemakkelijken. Verder diagnostisch onderzoek dient deze resultaten nog te bevestigen (9).

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(8)	Diagnostische studie	Is een zelfafgenomen vaginale wisser of een door de arts afgenomen cervicale wisser beter voor de diagnose van chlamydia?	Zowel bij vrouwen met klachten als bij asymptomatische vrouwen is een zelfafgenomen wisser accurater (sensitiever, even specifiek) voor de diagnose van chlamydia.
(9)	Diagnostische studie	Is bij vrouwen met een eerstetraalsurine die positief is op chlamydia ook het midstream urinestaal positief?	Midstream urine is ook positief in 96% van de gevallen (95% CI: 90.1-98.9%)

5. Een positief resultaat wordt geconfirmeerd door een andere amplificatietechniek– tenzij de anamnese suggestief is (evidentieniveau 3).

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

6. Een ongecompliceerde infectie bij een niet-zwangere vrouw wordt behandeld met 1g azithromycine in single dose therapy (evidentieniveau 1).

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Eerder, ouder onderzoek toonde een zeer goed genezingspercentage van chlamydia-infectie aan, zowel voor azithromycine als voor doxycycline (97-98%) (10). Azithromycine heeft de voorkeur omwille van de single dose therapy. Enkele recentere studies bij mannen tonen een significant lager genezingspercentage (11-12). Deze resultaten zijn nog niet bevestigd en leiden voorlopig nog niet tot veranderingen in de aanbevelingen.

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(10)	meta-analyse	Vergelijking van azithromycine en doxycycline voor de behandeling van chlamydia-infecties bij vrouwen	Genezingspercentages zijn in beide gevallen zeer goed (97-98%). Tolerantie is vergelijkbaar. "verder studies zijn niet nodig".
(11)	RCT	Vergelijking van azithromycine en doxycycline voor de behandeling van chlamydia-infectie bij mannen	Microbiologische genezing van chlamydia is vergelijkbaar maar lager dan verwacht (86-90%)
(12)	RCT	Vergelijking van azithromycine en doxycycline voor de behandeling van chlamydia-infectie bij mannen	Doxycycline deed het beter dan azithromycine in deze studie (94.8 vs 77.4% genezing, p=0.01)

7. De partner(s) van een geïnfecteerde patiënt moet(en) mee behandeld worden. (evidentieniveau 3)

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Mathematische modellen proberen in te schatten wat de effecten zijn van partner notificatie, en hoever men in de tijd moet teruggaan om ex-partners te testen en/of behandelen. Een recent model toont aan dat behandeling van de huidige partner het belangrijkste effect heeft op populatieniveau – en uiteraard ook om re-infectie van de index- patiënt te voorkomen (13).

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(13)	Mathematisch model	Wat zijn de verwachte effecten van partnernotificatie?	Behandeling van de huidige partner heeft een groter effect op de prevalentie in de populatie en op reïnfectie dan het opsporen van vroegere partners.

8. Patiënten worden best opnieuw gescreend telkens zich een nieuwe “event” voordoet (een nieuwe partner, een nieuwe klacht) (evidentieniveau 3).

Deze stelling (inclusief evidentieniveau) blijft ongewijzigd.

Een recente meta-analyse onderzocht interventies om herscreening van mensen met een eerdere chlamydia-infectie te bevorderen. Screening kits die via de post verstuurd worden hebben een gunstig effect op herscreening (14). Systematische herscreening van positieven wordt aanbevolen in Amerikaanse maar niet in Europese guidelines.

referentie	publicatietype	onderzoeksvraag	conclusie
(14)	Meta-analyse	Welke interventies om herscreenen van eerder positieven te bevorderen hebben een gunstig effect?	Vooraf per post verstuurd herscreeningskits leiden tot een groter aantal herscreende patiënten.

4.2. Interpretatie voor de aanbeveling(en)

Recente literatuur bevestigt dat voor chlamydiascreening een opportunistische, selectieve aanpak het meest aangewezen lijkt. Het belang van partnernotificatie wordt bevestigd. Diagnostiek en behandeling blijven ongewijzigd.

Er zijn op dit moment geen nieuwe gegevens die aanleiding moeten geven tot wijzigen van de sleutelboodschappen.

Gerefereerde literatuur:

1. Lewis D, Newton DC, Guy RJ, Ali H, Chen MY, Fairley CK, Hocking JS. The prevalence of Chlamydia trachomatis infection in Australia: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2012;12:113. doi: 10.1186/1471-2334-12-113.

2. Scholes D, Satterwhite CL, Yu O, Fine D, Weinstock H, Berman S. Long-term trends in Chlamydia trachomatis infections and related outcomes in a U.S. managed care population. Sex Transm Dis. 2012;39:81-8. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31823e3009.

3. Herzog SA, Heijne JC, Althaus CL, Low N. Describing the progression from Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies. *Sex Transm Dis.* 2012;39:628-37. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31825159ff
4. Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, Merchant M, Wendt JM, Steinauer JE. Neisseria gonorrhea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1314-21. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e318273364c>.
5. Kløvstad H, Natås O, Tverdal A, Aavitsland P. Systematic screening with information and home sampling for genital Chlamydia trachomatis infections in young men and women in Norway: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:30. doi: 10.1186/1471-2334-13-30.
6. van den Broek IV, van Bergen JE, Brouwers EE, Fennema JS, Götz HM, Hoebe CJ, Koekenbier RH, Kretzschmar M, Over EA, Schmid BV, Pars LL, van Ravesteijn SM, van der Sande MA, de Wit GA, Low N, Op de Coul EL. Effectiveness of yearly, register based screening for chlamydia in the Netherlands: controlled trial with randomised stepped wedge implementation. *BMJ.* 2012;345:e4316. doi: 10.1136/bmj.e4316.
7. van den Broek IV, Brouwers EE, Götz HM, van Bergen JE, Op de Coul EL, Fennema JS, Koekenbier RH, Pars LL, van Ravesteijn SM, Hoebe CJ. Systematic selection of screening participants by risk score in a Chlamydia screening programme is feasible and effective. *Sex Transm Infect.* 2012;88:205-11. doi: 10.1136/sextrans-2011-050219. Epub 2012 Jan 3.
8. Schoeman SA, Stewart CM, Booth RA, Smith SD, Wilcox MH, Wilson JD. Assessment of best single sample for finding chlamydia in women with and without symptoms: a diagnostic test study. *BMJ.* 2012;345:e8013. doi: 10.1136/bmj.e8013.
9. Mangin D, Murdoch D, Wells JE, Coughlan E, Bagshaw S, Corwin P, Chambers S, Toop L. Chlamydia trachomatis testing sensitivity in midstream compared with first-void urine specimens. *Ann Fam Med.* 2012;10:50-3. doi: 10.1370/afm.1323.
10. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis.* 2002;29:497-502.
11. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Golden MR, Hakhu NR, Thomas KK, Hughes JP, Jensen NL, Totten PA. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:934-42. doi: 10.1093/cid/cis1022.
12. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, Seña AC, Martin DH, Lopez LM, Lensing S, Lee JY. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:163-70. doi: 10.1093/cid/ciq074.
13. Althaus CL, Heijne JC, Herzog SA, Roellin A, Low N. Individual and population level effects of partner notification for Chlamydia trachomatis. *PLoS One.* 2012;7:e51438. doi: 10.1371/journal.pone.0051438.
14. Guy R, Hocking J, Low N, Ali H, Bauer HM, Walker J, Klausner JD, Donovan B, Kaldor JM. Interventions to increase rescreening for repeat chlamydial infection. *Sex Transm Dis.* 2012;39:136-46. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31823ed4ec.