

Bijlage I Evidence-based literatuuronderzoek

Voor de richtlijn Gonorrhoe heeft A.P. van Dam, arts-microbioloog OLVG/Streeklaboratorium GGD-Amsterdam een knelpuntenanalyse uitgevoerd en zijn naar aanleiding daarvan onderstaande uitgangsvragen geformuleerd.

Een literatuursearch is gedaan in Medline en in Embase.

Uitgangsvragen:

1. Wat is de toegestane transporttijd voor kweek op gonorrhoe?

Samenvatting onderzoek

Er is weinig literatuur over deze vraagstelling. HPA in Engeland heeft in 2010 een richtlijn uitgebracht voor GO diagnostiek in labs¹. Sing (Sing1982) beschrijft dat gonococcon beter overleefden bij 4°C dan bij kamertemperatuur in Amies-transportmedium, maar 24 uur bewaren leverde bij elke temperatuur verlies van opbrengst op. Na directe afenting op modified Thayer-Martin medium konden platen wel 24 uur bij kamertemperatuur bewaard worden, maar dat moest dan onder CO₂ verrijkte condities, niet haalbaar voor verreweg de meeste inzenders. Recenter onderzoek liet zien dat van drie verschillende bewaarmedia slechts een een langere transporttijd dan 6 uur toestond – en zelfs dan nam het kiemgetal sterk af bij 2 van de 3 geteste media. (Rish2007) Ook Drake et al. (Drak2005) beschrijven een afname van de recovery tot 13-20% na 6 uur, onafhankelijk van temperatuur, en tot vrijwel 0 na 24 uur. Onderzoek bij patiënten liet echter zien dat na 6 uur transport in Copan Amies medium nog bij 98% van de patiënten de kweek positief was; na 24 uur was dit nog bij 95% het geval. (Olse1999) Er is dus een duidelijke discrepantie tussen deze studie en in vitro werk.

Overige overwegingen

Het specificeren van betere of slechtere transportmedia is voor een richtlijn als deze te specifiek; bovendien bestaat er onvoldoende literatuur over en komen voortdurend nieuwe media op de markt.

Conclusie

Kweken afnemen in transportmedia vermindert de opbrengst. Een overnachtransport vermindert de opbrengst waarschijnlijk dusdanig dat kweken niet meer betrouwbaar zijn.

Literatuur

- Drake C, Barenfanger J, Lawhorn J, Verhulst S, Drake C, Barenfanger J, et al. Comparison of Easy-Flow Copan Liquid Stuart's and Starplex Swab transport systems for recovery of fastidious aerobic bacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 43[3], 1301-1303.

- Olsen CC, Schwebke JR, Benjamin WH, Jr., Beverly A, Waites KB, Olsen CC, et al. Comparison of direct inoculation and Copan transport systems for isolation of *Neisseria gonorrhoeae* from endocervical specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 37[11], 3583-3585.
- Rishmawi N, Ghneim R, Kattan R, Ghneim R, Zoughbi M, Abu-Diab A, et al. Survival of fastidious and nonfastidious aerobic bacteria in three bacterial transport swab systems. *Journal of Clinical Microbiology* 45[4], 1278-1283.
- Sing EHR. The recovery of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens: Effects of different temperatures, transport times, and media. *Sexually Transmitted Diseases* 9[2], 74-78.

2. Wat is de optimale behandeling van gonorroe?

Samenvatting onderzoek

In het algemeen wordt aanbevolen bij een resistentiepercentage boven 5% een antibioticum niet meer te gebruiken voor empirische therapie. De huidige resistentiecijfers voor tetracycline, penicilline en fluoroquinolonen liggen boven de 5% (Koed2010), zodat studies met deze antibiotica niet verder bekeken zijn. De vraagstelling beperkt zich derhalve tot behandeling met cefalosporines en azithromycine. Van de cefalosporines komen in aanmerking het intramusculair toe te dienen ceftriaxon en het orale cefuroxim-axetil. Ceftriaxon, i.m., 250 mg eenmalig, had een cure rate van 99,1% bij 223 patiënten (McC1993), en hoewel verhoogde MICs voor derde generatie cefalosporines intussen beschreven zijn, liggen deze nog altijd onder de breekpunten. (Devr2009) De efficacy van eenmalig 250mg cefuroxim-axetil was echter slechts 97% bij 118 vrouwen en 93% bij 166 mannen; in deze studie werd het middel als inferieur beschouwd ten opzichte van ciprofloxacine. (Thor1996) De in de vorige versie van de richtlijn geadviseerde tweemaalige dosering is nergens in klinische trials gegeven en er bestaan geen cijfers over de efficiëntie van dit regime. Daarnaast is te verwachten dat met de stijging van de MICs voor cefalosporines de concentratie van het onvoorspelbaar geresorbeerde cefuroxim axetil onvoldoende boven de MIC zal uit stijgen.

Voor azithromycine, 2 g eenmalig, zijn is een success rate van 98,9% (n=374) vergeleken met 97,9% voor ceftriaxon beschreven. Wel werd bij 35% van de patiënten gastro-intestinale bijwerkingen beschreven, bij 3% zelfs ernstig, zodat dit middel zeker geen eerste keuze is. Ook in een recente studie werd nog 100% effectiviteit van 1 x 2 g azithromycine gemeld (n=105) (Khak2007). Wel wordt de laatste jaren incidenteel high-level resistentie van gonococcen voor azithromycine beschreven. (Chis2009)

Overige overwegingen

Ceftriaxon is in Nederland niet in een 250 mg dosering te krijgen, wel een 500 mg. Het wereldwijd veel gebruikte orale middel cefixim blijft buiten beschouwing, omdat dit middel in Nederland niet verkrijgbaar is.

Conclusie

Voor de behandeling van gonorrhoe is ceftriaxon i.m. 500 mg eenmalig de eerste keuze. Alleen bij zeer sterke contra-indicaties, met name bekende overgevoeligheid voor cefalosporinen, komt azithromycine, 1 x 2 g, als alternatief in aanmerking, waarbij rekening gehouden moet worden met gastro-intestinale bijwerkingen en met een kleine kans op resistentie

Literatuur

- Chisholm SA, Neal TJ, Alawattegama AB, Birley HD, Howe RA, Ison CA Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Aug;64(2):353-8. Epub 2009 May 25.
- Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM Jr, McCarty JM, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis.* 1994 Mar-Apr;21(2):107-11.
- Khaki P, Bhalla P, Sharma A, Kumar V. Correlation between In vitro susceptibility and treatment outcome with azithromycin in *gonorrhoea*: a prospective study. *Indian J Med Microbiol.* 2007 Oct;25(4):354-7.
- Koedijk FD, van Veen MG, de Neeling AJ, Linde GB, van der Sande MA. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. *Sex Transm Infect.* 2010 Feb;86(1):41-5. Epub 2009 Aug 24.
- McCormack WM, Mogabgab WJ, Jones RB, Hook EW 3rd, Wendel GD Jr, Handsfield HH. Multicenter, comparative study of cefotaxime and ceftriaxone for treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis.* 1993 Sep-Oct;20(5):269-73.
- Thorpe EM, Schwebke JR, Hook EW 3rd, Rompalo A, McCormack WM, Mussari KL, Giguere GC, Collins JJ. Comparison of single-dose cefuroxime axetil with ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhea caused by penicillinase-producing and non-penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Dec;40(12):2775-80.

3. Welke noodzaak bestaat er voor controle-diagnostiek na behandeling?

Samenvatting onderzoek

Het nog steeds bestaan van een gonococceninfectie na therapie kan plaatsvinden om twee redenen: of vanwege persistentie van de bacterie na de gegeven therapie, of bij re-infectie. In eerder genoemde studies (zie bij 2) werden na het geven van de eerste keuze therapie, ceftriaxon geen 100% succespercentages gevonden, maar werd niet verder gekeken of failure het gevolg was van microbiologisch therapiefalen.

Een reden om te controleren na behandeling is de hoop daarmee herinfecties vroegtijdig te diagnosticeren of te voorkomen. Bernstein et al. (Bern2006) lieten echter zien dat inspanningen om follow-up testen te verrichten niet leidden tot vermindering van het aantal re-infecties. Ook een Engelse studie laat zien dat in het algemeen controle-diagnostiek niet zinvol is: zij vonden bij 245 personen die wel een controletest kregen 2 positieven: beide mannen hadden nog klachten en zouden anders ook teruggekomen zijn. Wel vonden ze re-infecties bij 12 personen die niet voor de controletest waren teruggekomen.

Therapiefalen na behandeling met cefixim is recent aangetoond bij urethritis bij mannen in het kader van verhoogde MICs voor cefalosporines (Yok2007), Eerdere studies lieten geen verhoogde frequentie van therapiefalen bij behandeling van faryngeale gonorrhoe zien na behandeling met cefalosporines. Microbiologisch therapiefalen na ceftriaxon werd recent wel beschreven bij 2 patiënten met faryngeale gonorrhoe. (Taps2009) Er werd in de gekweekte stammen een verhoogde MIC voor cefalosporinen gevonden; dit zou mogelijk de oorzaak zijn van het therapiefalen. Ota et al. beschrijven therapiefalen bij 9% van 178 patiënten (MSM) met faryngeale gonorrhoe. Bij deze 11 patiënten was 8 x het resistentiepatroon van beide stammen identiek, in 2 gevallen kon met een typeringstechniek aangetoond worden dat beide stammen echt identiek waren. Deze patiënten waren niet behandeld met ceftriaxon, maar met het orale middel cefixim, 400 of 800 mg, of, in een geval, met ofloxacin. De auteurs concluderen, dat dit doorgaans microbiologisch therapiefalen is.

In Nederland zijn stammen met verhoogde MICs voor cefalosporines met name aangetoond bij MSM. (devr2009)

Overige overwegingen

Gonorrhoeische urethritis bij mannen is in verreweg de meeste gevallen symptomatisch, en hier kan dus op geleide van de kliniek getest worden. Bij rectale en faryngeale gonorrhoe bij mannen en urogenitale gonorrhoe bij vrouwen is de situatie anders, veel infecties zijn asymptomatisch.

Voor azithomycine bestaan geen studies waarin gedocumenteerd therapiefalen het gevolg is van high-level resistentie. Zowel de gastro-intestinale bijwerkingen van dit middel, mogelijk leidend tot lagere spiegels, als het incidenteel voorkomen van stammen met high-level resistentie maken de kans op therapiefalen, en daarmee de noodzaak voor controle na behandeling, veel groter dan na behandeling met ceftriaxon.

Conclusie

Controle na behandeling is geïndiceerd na behandeling met azithromycine of andere, niet aangeraden, antibiotica.

Er bestaat literatuur over het falen van cefixim na faryngeale gonorrhoe, slechts zeer beperkt over het falen van ceftriaxon. Bij MSM is een controletest na behandeling van faryngeale gonorrhoe met ceftriaxon te overwegen.

Literatuur

- Bernstein KT, Zenilman J, Olthoff G, Marsiglia VC, Erbeding EJ, Bernstein KT, et al. Gonorrhoea reinfection among sexually transmitted disease clinic attendees in Baltimore, Maryland. *Sex. Transm. Dis.* 2006, 33[2], 80-86.
- Harry C, Harry C. The management of uncomplicated adult gonococcal infection: should test of cure still be routine in patients attending genitourinary medicine clinics? *Int. J. STD AIDS* 2004, 15[7], 453-458.
- Ota KV, Fisman DN, Tamari IE, Smieja M, Ng LK, Jones KE, Diprima A, Richardson SE. Incidence and treatment outcomes of pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and

Chlamydia trachomatis infections in men who have sex with men: a 13-year retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2009 May 1;48(9):1237-43.

- Tapsall J, Read P, Carmody C, Bourne C, Ray S, Limnios A, Sloots T, Whiley D. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol.* 2009 May;58(Pt 5):683-7.
- Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, Tamaki M, Maeda S. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis.* 2007 Aug;13(8):1275-7