

Het test- en voorschrijfgedrag bij chlamydia- en gonorroë-infecties

Stefan Cox, Jochen Cals, Eefje de Bont

Driekwart van de vrouwen met een vaginale chlamydia-infectie krijgt ook een anorectale infectie. Azitromycine en doxycycline zijn even effectief bij de behandeling van vaginale chlamydia, maar doxycycline werkt beter bij anorectale chlamydia. Het NHG heeft daarom besloten om in de nieuwe NHG-Standaard Het soa-consult doxycycline als voorkeursmiddel te adviseren bij vrouwen met chlamydia. Wij onderzochten het test- en voorschrijfgedrag van huisartsen bij vermoedelijke chlamydia- en gonorroë-infecties. Onze bevindingen laten zien dat het belangrijk is dat huisartsen de nieuwe NHG-Standaard volgen.

Eind vorig jaar verscheen de nieuwe NHG-Standaard Het soa-consult.¹ Deze standaard omvat een aantal veranderingen, onder andere bij de behandeling van *Chlamydia trachomatis*-infecties bij vrouwen. Nieuw onderzoek heeft namelijk aangetoond dat 75% van de vrouwen met een genitale chlamydia-infectie daarnaast ook *C. trachomatis* in het rectum heeft, zelfs als zij geen anale gemeenschap hebben gehad.^{2,3} Een rectale infectie met *C. trachomatis* kan leiden tot klachten als pijn in het rectum, rectale afscheiding en rectale bloeding.⁴ Deze symptomen komen echter slechts sporadisch voor, waardoor huisartsen er zelden aan denken om bij vrouwen ook anorectaal te testen bij genito-urinale *C. trachomatis*-infecties. Als *C. trachomatis* na behandeling van genito-urinale chlamydia in het rectum aanhoudt, zou dat bij vrouwen kunnen leiden tot auto-inoculatie van de vagina, met herinfectie tot gevolg.⁵ De vorige standaard raadde zowel azitromycine als doxycycline aan als behandeling van urogenitale chlamydia-infecties, aangezien ze beide in > 95% van de gevallen effectief zijn.⁶ Voor de behandeling van anale chlamydia blijkt doxycycline echter effectiever.⁷ Om beter te behandelen en herinfecties te voorkomen beveelt de NHG in de nieuwe standaard aan om bij een chlamydia-infectie bij vrouwen doxycycline voor te schrijven, tenzij een anorectale infectie met een test is uitgesloten. Dubbel testen van alle vrouwen (rectaal en urogenitaal) zou namelijk hogere zorgkosten met zich meebrengen.^{1,3}

De wijziging van de standaard in acht nemend onderzochten wij het test- en behandelbeleid rond *Chlamydia trachomatis*-infecties van huisartsen in de regio Zuid-Limburg. Omdat gonorroë de tweede meest voorkomende soa is in Nederland en ook een ziekte van bacterië-

le aard is, keken we naar ook het handelen van huisartsen rond *Neisseria gonorrhoea*-infecties. Met een retrospectief cohortonderzoek keken we naar de prevalentie, het diagnostisch testen en het behandelen van deze infecties.

METHODE

Patiëntenpopulatie

De gegevens voor dit onderzoek verkregen we via het Research Network Family Medicine (RNFM), dat over een actieve database van 80.000 patiënten uit 27 huisartsenpraktijken in Limburg beschikt, die longitudinaal gevolgd worden.⁸ Uit deze database haalden we alle patiënten die tussen januari 2015 en december 2019 hun huisarts bezochten vanwege een (mogelijke) chlamydia- of gonorroëbesmetting. Met deze gegevens voerden we een retrospectief cohortonderzoek uit.

Analyse

We beschikten over informatie over afgenomen samples (urine, bloed, swab, enzovoort), de locatie van de sampleafname (urogenitaal, rectaal, enzovoort), uitgevoerde diagnostische tests, testuitslagen, voorgeschreven antibiotica en voorgeschreven doses. Als er onduidelijkheid bestond over deze parameters liepen we de journaalregels of de vrije tekst door. Een voorschrift met een antibioticum vanaf 1 week voor en 2 weken na de datum van de uitgevoerde test beschouwden we als een soa-behandeling. We vergeleken het test- en voorschrijfgedrag van huisartsen tijdens deze periode met de oude NHG-Standaard van het soa-consult. Test- en voorschrijfgedrag beoordeelden we als 'acceptabel' wanneer ze aan de standaard voldeden. In het geval van een vermoedelijke chlamydia-infectie

WAT IS BEKEND?

- Vaginale chlamydia-infecties gaan in 75% van de gevallen gepaard met een anorectale chlamydia-infectie, ook zonder anale gemeenschap.
- Doxycycline is effectiever in de bestrijding van anorectale chlamydia-infecties dan azitromycine. Daarom is dit in de herziene NHG-Standaard Het soa-consult het voorkeursmiddel voor de behandeling van chlamydia-infecties.
- Azitromycine is als derde keus ook geïndiceerd voor de behandeling van gonorrhoe.

WAT IS NIEUW?

- De behandeling van chlamydia strookt weliswaar met de vorige versie van de richtlijn, maar gebeurt bijna exclusief met azitromycine.
- Huisartsen voerden anorectale swabs slechts incidenteel uit. Vaak was niet bekend van welke locatie ze het monster afnamen.
- Het is vanwege deze bevindingen extra belangrijk dat huisartsen de nieuwe NHG-Standaard volgen, waarin doxycycline de voorkeur geniet.
- Ook het voorschrijfgedrag van huisartsen rond gonorrhoe-infecties zal moeten veranderen, aangezien slechts 2 op de 3 voorschriften volgens de richtlijn verlopen.

spreken we van acceptabele diagnostiek wanneer de huisarts een urogenitale en/of rectale swab heeft afgenomen, gevolgd door NAAT/PCR-analyse. Hetzelfde geldt voor acceptabele diagnostiek bij het vermoeden van een gonorrhoe-infectie. Voor de behandeling van chlamydia beschouwden we azitro-

mycine (1 g), doxycycline (7 dagen 2 dd 100 mg/3 weken 2 dd 100 mg) en amoxicilline (7 dagen 3 dd 500 mg) als een acceptabele behandeling. Dit gold bij gonorrhoe voor behandelingen met ceftriaxon (500 mg i.m.), ciprofloxacin (500 mg), amoxicilline (3 g) en azitromycine (2 g). Eventuele voorschriften met een 2 keer zo hoge dosis beschouwden we als partnerbehandeling en acceptabel.

RESULTATEN

In de periode januari 2015 tot december 2019 zagen de huisartsen 7688 patiënten bij wie ze een chlamydia- of gonorrhoe-infectie vermoedden. Bij deze patiënten hebben ze in totaal 5651 keer chlamydiadiagnostiek en 5138 keer gonorrhoe-diagnostiek uitgevoerd [tabel 1].

Chlamydiadiagnostiek

Voor chlamydiadiagnostiek vroegen de huisartsen 5486 (97,0%) keer een PCR aan, 140 (2,5%) keer een antistoftest en 15 (0,3%) keer een antigeentest [tabel 1]. Bij het merendeel van de PCR-aanvragen (n = 4303, 78,4%) was onduidelijk wat voor soort monster de huisarts had afgenomen en op welke locatie op het lichaam deze was afgenomen. Van de PCR-aanvragen waarbij samplesoort en -locatie wel bekend waren, namen de huisartsen de cervicale swab (n = 502, 9,2%) het meest af, gevolgd door de urinetest (n = 365, 6,6%) en de vaginale swab (n = 172, 3,1%). De antigeentests werden uitgevoerd op swabs van onbekende locatie (n = 11, 73,3%), anorectale swabs (n = 2, 1,3%) of urethrale swabs (n = 2, 1,3%). Van de 5651 uitgevoerde chlamydiatests waren er uiteindelijk 608 (10,8%) positief.

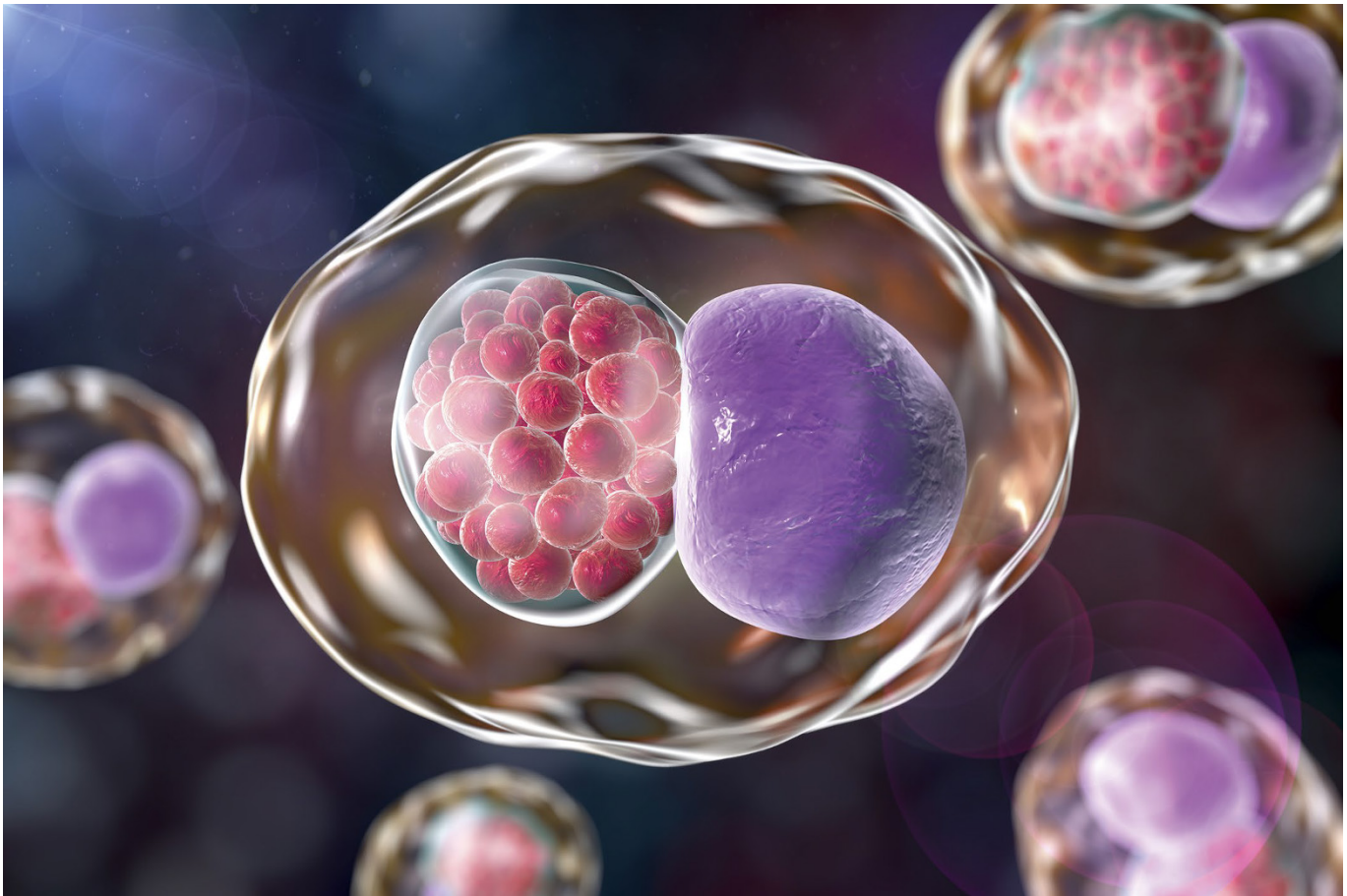
Chlamydiabehandeling

Van de 608 chlamydia-infecties werden er 503 behandeld.

Tabel 1

Aangevraagde diagnostische tests voor de diagnostiek van chlamydia- en gonorrhoe-infecties door huisartsen

	Diagnostische test	Aantal [n]		Diagnostische test	Aantal [n]
Chlamydia	Totaal	5651	Gonorrhoe	Totaal	5138
	PCR	5486		PCR	842
	onbekend	4303		cervicale swab	407
	cervicale swab	502		urine	223
	urine	365		vaginale swab	138
	vaginale swab	172		anale swab	68
	anale swab	72		urogenitale swab	3
	mond-/keelwswab	71		fluorwswab	1
	peniswswab	1		urethrale swab	1
	Antistof	140		mond-/keelwswab	1
	IgG	109		Antigeen	36
	IgA	25		urine	34
	onbekend	6		urethrale swab	2
	Antigeen	15		Onbekend	4260
	onbekend	11			
vaginale swab	2				
anale swab	2				
Onbekend	10				



Vaginale chlamydia-infecties gaan in 75% van de gevallen gepaard met een anorectale chlamydia-infectie, ook zonder anale gemeenschap.

Foto: Shutterstock

Voor sommige infecties was meer dan 1 kuur nodig, waardoor er uiteindelijk 565 kuren voorgeschreven zijn [tabel 2]. Azitromycine was veruit het meest voorgeschreven middel (n = 512; 90,6%), gevolgd door doxycycline (n = 40; 7,1%) en amoxicilline (n = 5; 0,9%) [tabel 3]. Ceftriaxon, hoewel niet geïndiceerd voor chlamydia-infecties, werd in enkele gevallen toch voorgeschreven (n = 8; 1,4%). Van de 512 azitromycinevoorschriften betroffen er 507 (99,0%) een dosis die strookte met de richtlijn. Voor doxycycline en amoxicilline gold dit voor respectievelijk 34 (85,0%) en 1 (20,0%) van het totaal aan voorschriften. In totaal zijn 542 (95,9%) van de 565 chlamydiabehandelingen voorgeschreven met een aanbevolen middel en dosis.

Gonorroediagnostiek

Bij het merendeel (n = 4260; 83,0%) van de gerapporteerde gonorroediagnostiek was het onduidelijk welke diagnostiek precies is uitgevoerd [tabel 1]. PCR werd het vaakst gebruikt voor gonorroediagnostiek (n = 842; 16,4%). Daarnaast gebruikten de huisartsen in 36 (0,7%) van de gevallen nog antigeentests. De meest voorkomende samples voor PCR waren cervicale swabs (n = 407), urineswabs (n = 223) en vaginale swabs (n = 138). Antigeentests werden veelal uitgevoerd op urinemonsters (n = 34) en een enkele keer op een urethrale swab (n = 2). Van de 5138 uitgevoerde gonorroetests waren er uiteindelijk 105 (2,0%) positief.

Tabel 2

Behandeling van patiënten die positief getest zijn op een chlamydia- of gonorroe-infectie

	Infecties [%]	Behandelde infecties [%]	Aantal voorschriften [voorschriften/infectie]	Acceptabele voorschriften [%]
Chlamydia	608 [85,3]	503 [82,7]	565 [1,1]	542 [95,9]
Gonorrhoe	105 [14,7]	86 [81,9]	106 [1,2]	70 [66,0]
Totaal	713 [100]	589 [82,6]	671 [1,1]	612 [91,2]

Tabel 3

Antibioticakeuze voor de behandeling van chlamydia- en gonorroe-infecties

	Voorschriften [%]	Acceptabele voorschriften [%]
Chlamydia	565	542 [95,9]
azitromycine	512 [90,6]	507 [99,0]
doxycycline	40 [7,1]	34 [85,0]
amoxicilline	5 [0,9]	1 [20,0]
ceftriaxon	8 [1,4]	0 [0,0]
Gonorroe	106	70 [66,0]
ceftriaxon	78 [73,6]	61 [78,2]
ciprofloxacine	7 [6,6]	3 [42,9]
amoxicilline	2 [1,9]	2 [100]
azitromycine	18 [17,0]	4 [22,2]
doxycycline	10 [0,9]	0 [0,0]

Gonorroebehandeling

Zesentachtig van de 105 positief geteste patiënten kregen een behandeling voor hun gonorroe-infectie [tabel 2]. Omdat niet iedere patiënt met een enkele kuur geholpen was, hebben enkele patiënten meerdere voorschriften gekregen. Uiteindelijk zijn 106 voorschriften voor de behandeling van gonorroe uitgeschreven. Ceftriaxon was het meest voorgeschreven middel voor de behandeling van gonorroe (n = 78; 73,6%), gevolgd door azitromycine (n = 18; 17,0%), ciprofloxacine (n = 7; 6,6%), amoxicilline (n = 2; 1,9%) en het niet aanbevolen doxycycline (n = 1; 0,9%) [tabel 3]. Van de 78 ceftriaxonbehandelingen kwamen er 61 (78,2%) overeen met de doses die de richtlijn aanbeveelt. De overige 17 ceftriaxonbehandelingen hadden óf een te hoge dosis óf een te lange duur. Voor azitromycine, ciprofloxacine en amoxicilline gold dit voor respectievelijk 4 (22,2%), 3 (42,9%) en 2 (100%) van de voorschriften. In totaal strookten 70 (66,0%) van de 106 voorschriften voor behandeling van gonorroe met de richtlijn.

BESCHOUWING

Dit onderzoek toont aan dat de behandeling van *Chlamydia trachomatis*-infecties veelal (in 95,5% van de gevallen) volgens de richtlijn verliep, waarbij de huisartsen een grote voorkeur hadden voor azitromycine. Bij de behandeling van *Neisseria gonorrhoea*-infecties was echter nog wel veel ruimte voor verbetering, aangezien een derde van de voorschriften niet volgens de richtlijn uitgegeven was. Anorectale swabs werden slechts in minder dan 1 op de 100 gevallen uitgevoerd, maar nog opvallender is dat in 8 van de 10 gevallen niet bekend was van welke locatie op het lichaam de huisartsen het monster hadden afgenomen. Opmerkelijk is ook dat niet iedere positief bevonden patiënt een behandeling gekregen heeft. Verder is er bij vermoedens van chlamydia en gonorroe diagnostisch onderzoek gebruikt dat de richtlijn niet noemt (bijvoorbeeld de antigenetest). Dit toont aan dat ook wat betreft de diagnostiek van chlamydia en gonorroe meer aandacht voor de richtlijn nodig is.

Hoewel het zeker een positieve bevinding is dat huisartsen voor de behandeling van chlamydia de richtlijn volgden, zullen huisartsen bij vrouwen een ander voorkeursmiddel moeten gaan voorschrijven. Doxycycline is in de nieuwe standaard het voorkeursmiddel voor vrouwen met chlamydia, tenzij een anorectale infectie met een test is uitgesloten. Huisartsen schreven dit middel in minder dan 10% van de chlamydiabesmettingen voor. Dit zorgde waarschijnlijk voor een onderbehandeling van anorectale chlamydiabesmettingen, die in ongeveer 75% van de gevallen aanwezig zal zijn geweest. Wanneer huisartsen de nieuwe standaard willen volgen, zullen ze dus moeten overstappen op een ander voorkeursmiddel. Bovendien zal de rapportage van testaanvragen en testresultaten moeten verbeteren, zodat het inzicht in het testgedrag rond het soa-consult verbetert. In veel regio's heeft al een grote verbetering plaatsgevonden doordat er een elektronisch laboratoriaanvraagstelsel in gebruik is genomen dat expliciet vraagt om de lokalisatie van bemonstering voor PCR aan te geven.

De beperkingen van ons onderzoek betreffen vooral de parameters van de uitgevoerde diagnostisch tests. Zo was het vaak onduidelijk welk soort sample huisartsen hadden afgenomen en welke locatie op het lichaam dat betrof. Daarnaast waren de test en de uitslag daarvan ook niet altijd duidelijk gerapporteerd. In combinatie met andere registratiefouten kan dit bijvoorbeeld hebben geleid tot een onderschatting van het aandeel anorectale monsters. Onze bevindingen zijn echter volledig in lijn met eerdere onderzoeken.^{9,10} Voor eventuele vervolgonderzoeken in deze datasets dienen huisartsen de methode van sampleafname expliciet aan te geven op het aanvraagformulier.

Een andere beperking betreft de bevinding dat de huisartsen in onze dataset slechts 503 van de 608 chlamydia-infecties behandelden en dus 105 (17,3%) van de infecties onbehandeld bleven. Voor gonorroe-infecties geldt een vergelijkbaar aandeel van onbehandelde infecties (18,1%). Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor dit verschil. De belangrijkste is dat deze patiënten voor hun behandeling naar de GGD verwezen kunnen zijn. Binnen de dataset van het RNFM zijn de diagnostiek en voorschriften vanuit de GGD niet opgenomen. Over de behandeling van deze patiënten kunnen we dus geen uitspraak doen.

De grootste beperking van ons onderzoek is dat we niets weten over het geslacht van de geïncludeerde patiënten. Geslacht is voor dit onderzoek van belang, aangezien de herziening van de standaard slechts de behandeling van vrouwen betreft. We hadden de resultaten graag op geslacht gestratificeerd. Een sterk punt van ons onderzoek is dat we de gegevens gebruikten van een uitgebreide patiëntenpopulatie, verspreid over 27 huisartsenpraktijken in Limburg, met nu 80.000 actieve patiënten. De RNFM-database heeft eerder aangetoond goed generaliseerbaar te zijn naar de rest van Nederland, wat een hoge externe validiteit met zich meebrengt. Daarnaast bevestigen de resultaten van ons onderzoek dat huisartsen een voorkeur hebben voor azitromycine bij de behandeling van chlamydia-infecties. Gezien de herziene standaard zal dat moeten veranderen.

CONCLUSIE

In de herziene NHG-Standaard Het soa-consult vervangt doxycycline azitromycine als voorkeursmiddel voor de behandeling van *Chlamydia trachomatis*-infecties bij vrouwen (tenzij rectale chlamydia met een test is uitgesloten) en bij mannen met rectale seks. Ten tijde van de vorige standaard werd meer dan 95% van de chlamydiapatiënten in huisartsenpraktijken in Limburg overeenkomstig de standaard behandeld. Dit gebeurde echter in meer dan 90% van de gevallen met een azitromycinevoorschrift. Gezien het beperkte anorectaal testgedrag en de beperkte rapportage ervan zullen huisartsen hun voorschrijfgedrag drastisch moeten veranderen en zich dienen aan te passen aan de nieuwe NHG-Standaard, waarin doxycycline het middel van voorkeur is bij vrouwen die niet rectaal getest zijn op chlamydia. Ook zal het voorschrijfgedrag van huisartsen rond gonorrhoe-infecties moeten veranderen, aangezien slechts 2 op de 3 voorschriften volgens de richtlijn verlopen. ■

LITERATUUR

1. Werkgroep Het soa-consult. NHG-Standaard Het soa-consult. richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2022. Geraadpleegd op 26 april 2023.
2. Gratrix J, Singh AE, Bergman J, Egan C, Plitt SS, McGinnis J, et al. Evidence for increased chlamydia case finding after the introduction of rectal screening among women attending 2 Canadian sexually transmitted infection clinics. *Clin Infect Dis* 2015;60:398-404.
3. AB E, Dekker JH. Rectale chlamydia bij vrouwen onbekend en onbehandeld. *Huisarts Wet* 2018;61:31-7.
4. Thompson CI, MacAulay AJ, Smith IW. Chlamydia trachomatis infections in the female rectums. *Genitourin Med* 1989;65:269-73.

5. Rank RG, Yeruva L. Hidden in plain sight: chlamydial gastrointestinal infection and its relevance to persistence in human genital infections. *Infect Immun* 2014;82:1362-71.
6. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Pery RCW, et al. Azithromycin versus doxycycline for urogenital chlamydia trachomatis infection. *N Engl J Med* 2015;373:2512-21.
7. Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, Vodstrcil LA, Huston WM, Chen M, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1290-7.
8. Research Network Family Medicine Maastricht. Wat is RNFM Maastricht? 2018. Beschikbaar via: <https://www.huisartsgeneeskundemaastricht.nl/onderzoek/rnfm/>. Geraadpleegd op 26 april 2023.
9. Verstappen W. Chlamydia tests nader geanalyseerd. 2015. Beschikbaar via: <https://www.henw.org/artikelen/chlamydia-tests-nader-geanalyseerd>. Geraadpleegd op 26 april 2023.
10. Den Heijer CD, et al. Who tests whom? A comprehensive overview of Chlamydia trachomatis test practices in a Dutch region among different STI care providers for urogenital, anorectal and oropharyngeal sites in young people: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* 2015;92:211-7.

Cox SML, Cals JWL, De Bont EGPM. Het test- en voorschrijfgedrag bij chlamydia- en gonorrhoe-infecties. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10/1007/s12445-023-2280-1. Universiteit Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde, Maastricht: S.M.L. Cox, promovendus, s.cox@maastrichtuniversity.nl; dr. J.W.L. Cals, huisarts, hoogleraar Effectieve diagnostiek in de huisartsgeneeskunde; dr. E.G.P.M. de Bont, huisarts, universitair docent. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

ABSTRACT

Cox SML, Cals JWL, De Bont EGPM. Testing and prescribing activities of general practitioners for patients with suspected chlamydia and gonorrhoea. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10/1007/s12445-023-2280-1.

Background: Among women with a vaginal chlamydia infection, 75% also have an anorectal chlamydia infection. While azithromycin and doxycycline are equally effective in the treatment of vaginal chlamydia infections, but doxycycline is more effective for anorectal infections. The Dutch College of General Practitioners [NHG] guideline for the treatment of sexually transmitted diseases [STD] now recommends the use of doxycycline for the treatment of women with chlamydia. This study investigated the testing and prescribing activities of general practitioners for patients with suspected chlamydia and gonorrhoea.

Method: This retrospective cohort study included patients who visited a GP for possible chlamydia or gonorrhoea in the period January 2015 to December 2019. Information on test parameters and antibiotic prescriptions and doses was recorded.

Results: There were 5647 consultations for possible chlamydia, of which 608 resulted in a positive test. In total, 565 courses of antibiotics were prescribed, with 542 [95.9%] prescriptions being consistent with NHG prescribing guidelines. Azithromycin was the drug of choice in 512 cases [99.0%]. There were 5138 consultations for possible gonorrhoea, of which 105 resulted in a positive test. In total, 106 courses of antibiotics were prescribed, with 70 [66%] being consistent with NHG prescribing guidelines. Very few anorectal swabs were taken (n=142, 1.3%). The site of sample collection was not known for the majority [79.5%] of swabs.

Conclusions: Most chlamydia infections were treated according to the previous NHG guideline for STD. Very few anorectal swabs were taken and overall the site of sample collection was unclear. These findings highlight the need for GPs to follow the latest NHG guideline, with doxycycline as drug of choice for the treatment of chlamydia in women.