

Hoe werd gonorroe in de provincies Oost- en West-Vlaanderen in 2010 behandeld?

Valeska Laisnez¹, Caroline Broucke², Hanna Masson³, Ruud Mak⁴

Samenvatting

*Binnen Europa is er de laatste jaren een stijging van het aantal infecties met *Neisseria gonorrhoeae*. Door de hoge resistentie tegen ciprofloxacine is dit antibioticum niet meer geschikt als behandeling van gonokokkeninfecties. Het eerstekeuzeantibioticum is ceftriaxon of spectinomycine. Na elke melding van een gonokokkeninfectie door een laboratorium wordt door de teams infectieziektebestrijding van Oost- en West-Vlaanderen een vragenlijst opgestuurd aan de behandelende arts. Uit de resultaten van 2010 bleek dat huisartsen in deze provincies de meeste gonokokkeninfecties behandelden. De algemene compliance met de geldende behandelrichtlijnen bedroeg 55,5%. Bij de huisartsen was dit 55,7%, bij de SOA-klinieken 93,8%. Van alle andere disciplines (urologen, gynaecologen, gastro-enterologen) schreef 33,3% een behandeling voor volgens de richtlijnen.*

Inleiding

In Vlaanderen blijft *Neisseria gonorrhoeae* een belangrijke oorzaak van seksueel overdraagbare infecties (SOI's). De laatste jaren is er een stijging gezien van het aantal gevallen (1-3). In 2010 werden in Vlaanderen 762 gevallen van gonorroe geregistreerd tegenover 295 in 2005. Deze stijging doet zich ook voor in andere delen van België en in Europa (4,5). Daarnaast is er een toenemende resistentie tegen ciprofloxacine. Bovendien vertonen seksuele contacten een toenemend internationaal karakter, waardoor de behandeling beter internationaal gecoördineerd wordt. Het European gonococcal antimicrobial surveillance programme (Euro-GASP) volgt in Europa de resistentie van gonokokken op (5,6). In 2009 vertoonden de resultaten uit 17 Europese landen 63% resistentie tegen ciprofloxacine en 13% resistentie tegen azithromycine (6). Ook de minimale inhibitoire concentratie van ceftriaxon neemt toe (6). In 2009 was in België 67% van de stammen resistent tegen ciprofloxacine (6,7). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie mag een antibioticum in een bepaalde regio niet meer gebruikt worden als er meer dan 5% resistentie vastgesteld is. De Europese richtlijnen stellen dan ook dat ciprofloxacine en azithromycine niet gebruikt mogen worden als eerstelijnsbehandeling voor gonokokkeninfecties (6,8). Als eerstekeuzebehandeling voor gonokokken-

infecties raden de auteurs van de Belgische editie van The Sanford Guide ceftriaxon of azithromycine aan (7). Azithromycine geeft meer bijwerkingen en veroorzaakt volgens internationale gonorroe-experts sneller resistentie (3,8,9). Zowel de richtlijnen van Toezicht Volksgezondheid als die van de Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) vermelden ceftriaxon of spectinomycine als empirische behandeling (9,10). Als dosering vermeldt de BAPCOC-gids een eenmalige intramusculaire dosis van 125 mg (10), de richtlijnen van Toezicht Volksgezondheid en van het Instituut voor Tropische Geneeskunde bevelen 1 g ceftriaxon aan omdat ceftriaxon slechts als 1 g ampul te verkrijgen is in België (3,9). Ook hoopt men op die manier de ontwikkeling van resistentie tegen ceftriaxon tegen te gaan. Spectinomycine wordt intramuskulair toegediend in een dosis van 2 g maar volstaat niet bij infecties van de farynx (9,10).

De bedoeling van deze studie was om na te gaan wat de mate van opvolging was van de bestaande behandelrichtlijnen door artsen in Oost- en West-Vlaanderen.

Methode

Gonorroe is in Vlaanderen een verplicht te melden infectieziekte (11). Sinds 2010 sturen de teams infectieziektebestrijding van Oost- en West-Vlaanderen na elke van een laboratorium afkomstige gonorroemelding een vragenlijst

1. Infectieziektebestrijding West-Vlaanderen, e-mail: valeska.laisnez@wvg.vlaanderen.be
2. Infectieziektebestrijding Oost-Vlaanderen
3. Infectieziektebestrijding West-Vlaanderen
4. Infectieziektebestrijding coördinatie Brussel

en een waarschuwingsbrief voor de partner(s) naar de behandelende arts, samen met de behandelrichtlijnen. In dit artikel bespreken we de gegevens die via dit onderzoek verzameld werden betreffende de meldingen tussen 1 januari en 31 december 2010. De vragenlijst werd ingevuld door de behandelende artsen en is opgedeeld in diverse rubrieken: demografische gegevens, behandelende arts, klinisch beeld, diagnostiek, behandeling, antibiogram en resistentie, screening van andere SOI's, seksueel gedrag, aard van de bron en het contactonderzoek. In West-Vlaanderen werden artsen die na drie weken de vragenlijst nog niet terugstuurden, ook telefonisch gecontacteerd met de vraag de lijst te beantwoorden. De therapie compliance werd getoetst aan de behandelrichtlijnen volgens BAPCOC 2010. De gegevens uit de teruggestuurde vragenlijsten voor 2010 werden ingegeven en verwerkt in Epi-info versie 3.5.3. Er volgde een beschrijvend onderzoek.

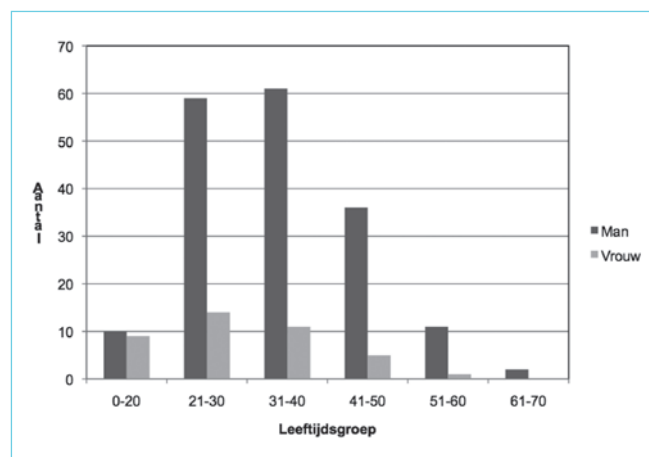
Resultaten

Er werden 282 vragenlijsten verstuurd, waarvan er 220 ingevuld terugkwamen. Dit komt neer op een response rate van 78%.

Geslacht en leeftijd

De vragenlijst werd ingevuld voor 179 (81,7%) mannen en 40 (18,3%) vrouwen. Wat betreft de leeftjidsverdeling bevonden 74 (33,6%) patiënten zich in de groep van 21 tot 30 jaar, 72 (32,7%) in de groep van 31 tot 40 jaar, en 19 (8,6%) in de groep van 0 tot 20 jaar (figuur 1).

Figuur 1 Verdeling volgens leeftijd en geslacht van de personen uit Oost- en West-Vlaanderen die in 2010 een episode van gonorroe doormaakten



Seksueel gedrag

Van alle patiënten waren er volgens de vragenlijst 129 (58,6%) heteroseksueel, 70 (31,8%) homoseksueel, zes (2,7%) biseksueel en van 15 (6,8%) patiënten waren geen gegevens bekend omtrent seksueel gedrag. Van de mannen waren er 70 (39,1%) homoseksueel en 6 (3,4%) biseksueel. Van de vrouwen waren er 38 (95%) heteroseksueel en van de overige twee (5%) waren geen gegevens bekend.

Screening naar andere SOI's

Volgens de antwoorden op de vragenlijsten waren 19 (8,6%) patiënten HIV-positief, 11 van deze HIV-positieven hadden ook syfilis. Van de 19 patiënten van wie geweten was dat ze HIV-positief waren, waren er volgens de resultaten 17 (89,5%) homoseksueel, één (5,3%) biseksueel en één (5,3%) heteroseksueel. Van de HIV-positieven waren er 12 gevaccineerd tegen hepatitis B. Naast een gonokokkeninfectie vertoonden 17 (7,7%) gevallen uit de studie ook een syfilisinfectie, 10 (4,6%) werden als positief voor chlamydia aangeduid.

Besmettingsbron

Als bron werd bij 71 (32,4%) gevallen een seksueel contact buiten een vaste relatie- en in 64 (29,2%) gevallen de vaste partner aangeduid. Prostitutiebezoek was de besmettingsbron bij 19 (8,7%) gevallen en bij 5 (2,3%) gevallen was dat werken in de prostitutie. Bezoek aan een homosaua werd bij 11 (5%) gevallen als bron aangeduid en binnen de groep van de homoseksuelen bij 10 (14,3%) gevallen.

Klinisch beeld

Het meest voorkomende klinische beeld was urethritis (n=166, 75,5%), gevolgd door cervicitis (n=16, 7,3%), proctitis (n=10, 4,5%) en pelvic inflammatory disease (PID) (n=6, 2,7%). Van alle patiënten waren er 11 (5%) asymptomatisch, bij hen werd de diagnose gesteld naar aanleiding van screening of contactonderzoek.

Diagnostiek

Voor de diagnostiek werd bij 152 (69,1%) gevallen gebruik gemaakt van cultuur, bij 77 (35%) van PCR en bij 4 (1,8%) van microscopisch onderzoek. De combinatie van cultuur en PCR werd vermeld bij 18 (8,2%) gevallen, de combinatie cultuur en microscopie bij 3 (1,4%) gevallen.

Resistentie

Bij 111 (50,5%) patiënten werd een antibiogram uitgevoerd. Van 97 van deze patiënten was informatie bekend over resistentie tegen ciprofloxacine, waarbij 47 (48,5%) stammen resistentie vertoonden.

Behandelende arts

Bij 174 (79,1%) gonorroepatiënten uit de studie, was de huisarts de behandelende arts. Daarna kwamen SOA-klinieken (n=16, 7,3%), gynaecologen (n=12, 5,5%), urologen (n=8, 3,6%) en gastro-enterologen (n=3, 1,4%).

Behandeling

In totaal kregen 122 (55,5%) patiënten een behandeling volgens de richtlijnen, namelijk ceftriaxon en/of spectinomycine. Bij de huisartsen was dit 55,7% (97/174), bij de SOA-klinieken 93,8% (15/16). Van alle andere disciplines (urologen, gynaecologen, gastro-enterologen) schreef 33,3% (10/30) een behandeling voor volgens de richtlijnen.

Ciprofloxacine (alleen of in combinatie) werd bij 25,5% (56/220) van de patiënten voorgeschreven. Bij de huisartsen was dit het geval in 28,7% (50/174) van de gevallen. In SOA-klinieken werd bij geen enkele patiënt ciprofloxacine voorgeschreven. Bij

22,9% (11/48) van de patiënten met een gekende ciprofloxacineresistentie werd toch nog ciprofloxacine voorgeschreven, in vijf van deze gevallen gecombineerd met ceftriaxon. Van alle patiënten voor wie ciprofloxacine voorgeschreven werd (n=56), kregen er 17 ook ceftriaxon.

Discussie

De response rate van 78 % ligt vrij hoog. Een onderzoek bij Franse eerstelijnsartsen rond de behandeling van urethritis door *Neisseria gonorrhoeae* bij mannen via een fictieve casus, had een response rate van 35% (12). Het feit dat in onze studie sommige artsen nog eens telefonisch gecontacteerd werden, zal een positief effect gehad hebben op de response rate.

In dit onderzoek waren 81,7% mannen en 18,3% vrouwen betrokken. Uit de resultaten van het peilnetwerk van clini in 2009 waren 72,3% mannen en 27,7% waren vrouwen (13). Uit de registraties van het European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) netwerk blijkt dat ook in andere landen van Europa meer gevallen van gonorrhoe bij mannen worden gezien dan bij vrouwen (4). Vrouwen hebben met een gonokokkeninfectie hebben minder frequent symptomen dan mannen en de diagnose is in geval van een urethritis eenvoudiger te stellen bij mannen (3,4). Het is dus mogelijk dat het aantal gonokokkeninfecties bij vrouwen onderschat wordt.

Van de mannen uit ons onderzoek werd 39,1% geregistreerd als mannen die seks hebben met mannen (MSM). Het percentage MSM ligt bij de resultaten van het peilnetwerk van clini voor 2009 hoger (55% in Vlaanderen) dan in deze studie (13). Ook uit de resultaten van het ESSTI blijkt dat in West-Europa MSM meer gonokokkeninfecties doormaken dan de globale mannelijke populatie, hoewel dit verschil minder uitgesproken is dan voor syfilis (4). Een belangrijke bemerking bij de conclusies uit ons onderzoek is dat deze geaardheid door de behandelende arts ingevuld wordt zonder dat de patiënt aanwezig is. Een homo- of biseksuele geaardheid is niet altijd gekend door de arts.

Het resistentiepercentage voor ciprofloxacine van 48,5% ligt ver boven de 5% die gehanteerd wordt door de WGO als criterium om een antibioticum niet meer te gebruiken voor de betreffende kiem. Het resistentiepercentage in dit onderzoek ligt lager dan de percentages uit Euro-GASSP in 2009 (63% voor Europa, 67% voor België) (6). Ook het resistentiepercentage volgens het referentielaboratorium voor *Neisseria gonorrhoeae* in België voor 2009 ligt hoger (63,2%) (13). Het is mogelijk dat door het referentielaboratorium andere stammen worden gezien dan de stammen uit ons onderzoek.

De belangrijkste bevindingen vinden we terug bij de behandeling.

Een eerste constatering is dat de meerderheid (bijna 80%) van de gonorrhoeepatiënten in Oost- en West-Vlaanderen door de huisarts behandeld wordt, gevolgd door SOA-klinieken en specialisten. Dit betekent dat huisartsen een belangrijke doelgroep vormen om initiatieven te nemen ter verbetering van de diagnose en de behandeling van gonorrhoe. Omdat zij tot de grootste groep clini behoren, is

gonorrhoe voor de individuele huisarts nog steeds een weinig voorkomende pathologie. De continue stijging van de incidentie van gonorrhoe in Vlaanderen brengt daar geleidelijk verandering in.

Een tweede belangrijke bevinding is dat slechts 55,5% van de patiënten volgens de standaardrichtlijnen werd behandeld, namelijk met ceftriaxon of spectinomycine. Nog een groot aantal patiënten (25,5%) met gonokokkeninfecties werd behandeld met ciprofloxacine ondanks de hoge resistentie en de aanwezigheid van diverse richtlijnen die dit afraden. Van de 56 patiënten aan wie ciprofloxacine voorgeschreven werd, kregen er 17 ook ceftriaxon. Dit zou er op kunnen wijzen dat artsen hun voorschrijfgedrag nog aanpassen aan de hand van het antibiogram of na het ontvangen van de behandelrichtlijnen. Er is weinig onderzoek verricht naar de naleving van de behandelrichtlijnen voor SOL's door artsen. In een onderzoek bij Franse eerstelijnsartsen schreef slechts 20,2% volgens de richtlijnen voor, met name ceftriaxon gecombineerd met azithromycine voor een *Chlamydia trachomatis*-infectie (12). Er werd in dit Franse onderzoek ook gekeken naar het voorschrijven van antibiotica volgens de richtlijnen voor gonokokken alleen. Dit gebeurde in 21,1% van de gevallen. In een onderzoek naar de naleving van de behandelrichtlijnen door de spoedartsen voor SOL's van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) werd 42% van de mannen en 38% van de vrouwen gonorrhoe volgens de richtlijnen behandeld (14).

Het is moeilijk een eenduidige verklaring te vinden voor de matige naleving van de richtlijnen. Enerzijds is het mogelijk dat huisartsen weinig gonokokkeninfecties behandelen waardoor ze niet vertrouwd zijn met de richtlijnen. Anderzijds kan het ook zijn dat de richtlijnen niet voldoende verspreid worden. In het onderzoek bij Franse eerstelijnsartsen werd gevraagd naar de kennis van de Franse richtlijnen en van de resistentie. Slechts 25% verklaarde van het bestaan van de richtlijnen af te weten en 26% was zich bewust van de hoge resistentie voor fluoroquinolones in Frankrijk (12). Een andere verklaring kan zijn dat artsen oudere versies van richtlijnen gebruiken waarin ciprofloxacine nog wel als eerste keuze vermeld staat. In België is ceftriaxon, behalve in de ziekenhuizen, momenteel moeilijk te verkrijgen. Voor urinaire infecties bij ambulante patiënten is er alleen terugbetaling nadat er is aangetoond dat er resistentie is tegen ciprofloxacine en niet tegen ceftriaxon (15). Samen met het feit dat ceftriaxon intramusculair toegediend moet worden, kan dit een bijkomende drempel vormen bij de correcte behandeling van gonorrhoe. In ieder geval blijkt uit deze resultaten dat er nog steeds nood is aan het informeren van huisartsen rond de behandeling van gonokokkeninfecties. Hoewel zij niet de meerderheid van de gonorrhoeepatiënten behandelen, wijst de geringe naleving van richtlijnen bij specialisten (urologen, gynaecologen, gastro-enterologen) op de noodzaak ook hen niet te vergeten bij het implementeren van de richtlijnen.

Conclusie

Er bestaan voldoende richtlijnen over de behandeling van infecties met *Neisseria gonorrhoeae*. Het

implementeren van deze richtlijnen blijkt moeizamer te verlopen. Deze studie toont aan dat in 2010 de standaardrichtlijnen voor de behandeling van gonorrhoe slechts in 55,5% gevolgd werden. Een sterkere promotie van de bestaande behandelingsrichtlijnen en een betere toegankelijkheid van ceftriaxon zijn aangewezen. Het zou nuttig zijn om de hier besproken vragenlijsten ook te gebruiken en te verwerken in de andere Vlaamse provincies. Omdat uit onderzoek naar het toepassen van de behandelrichtlijnen van SOI's blijkt dat ze nog te weinig

worden toegepast kan er via deze vragenlijsten die na de verplichte meldingen worden bezorgd aan de melders waardevolle informatie worden verkregen.

Dankwoord

De beschreven informatie kon slechts verzameld worden dankzij de inzet van de aangeschreven behandelende artsen.

Summary

How was gonorrhoea treated in East- and West-Flanders, Belgium in 2010?

Over the last few years, Europe has known an increase in the number of Neisseria gonorrhoeae infections. Due to the high resistance to ciprofloxacin, this antibiotic is no longer recommended for the treatment of gonorrhoea. First line treatment is ceftriaxone or spectinomycin. After each notification of gonorrhoea, the Public Health Surveillance Division of East and West Flanders sent a questionnaire to the doctor in charge. The results for 2010 indicated that most infections were treated by general practitioners. Overall compliance with the standard treatment guidelines was 55,5%. General practitioners had a compliance of 55,7%, STD clinics of 93,8% and other specialists (urologists, gynecologists, gastroenterologists) of 33,3%.

Trefwoorden: *neisseria gonorrhoea*, gonorrhoe

Literatuurreferenties

1. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/infectieziekten-en-vaccinatie/>
2. Defraye A, Ducoffre G, Mak R. Epidemiologie, diagnose en behandeling van *Neisseria gonorrhoeae*-infecties in België. Vlaams Infectieziektebulletin. 2010;72(3):4-8.
3. Apers L, Vandenbruane M. SOA's in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2011;40(5):8-12.
4. Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM, the European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) network. Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. Euro Surveill. 2009; 14(47):pii=19417.
5. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. J Antimicrob Chemother. 2006;58:587-593.
6. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011;16(42):pii=19995.
7. Sanford JP, Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Moellering RC, Saag MS. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010-2011. 22 nd edition of the Belgian/Luxembourg version. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc. 2010.
8. Bignell C, IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. Int J STD AIDS. 2009;20(7):453-7.
9. Agentschap Zorg en Gezondheid. <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Ziektelijst-A-Z/Gonorrhoe-behandelingsrichtlijnen-voor-Vlaanderen,-versie-mei-2010/> Geraadpleegd oktober 2011.
10. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2008. <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2divers/15616531.pdf>
11. Belgisch Staatsblad. Ministerieel besluit van 19 juni 2009 tot bepaling van de lijst van de infecties die gemeld moeten worden en tot delegatie om ambtenaren-artsen en ambtenaren aan te wijzen.

12. Falchi A, Laserre A, Gallay A, Blanchon T, Sednaoui P, Lassau F, Massari V, Turbelin C, Hanslik T. A survey of primary care physician practices in antibiotic prescribing for the treatment of uncomplicated male gonococcal urethritis. *BMC Family Practice* 2011;12:35.
13. Verbrugge R, Sasse A. Determinanten van de patiënten gediagnosticeerd met een Seksueel Overdraagbare Aandoening. Resultaten vanuit het peilnetwerk van klinici 2009. *Volksgezondheid en Surveillance*. December 2010; Brussel; Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.
14. Kane BG, Degutis LC, Sayward HK, D'Onofrio G. Compliance with the Centers for Disease Control and Prevention recommendations for the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases. *Acad Emerg Med* 2004;11:371-7.
15. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. <http://www.huisarts.be/attesten/aspecifiek.php?user=&product=Ceftriaxone> Geraadpleegd oktober 2011.