

### Achtergrond

Gonorrhoe en chlamydia zijn de meest frequente seksueel overdraagbare aandoeningen in de V.S.<sup>1</sup>. In Europa zijn in 2011 347 000 gevallen gemeld, waarvan 75% bij 15 tot 24-jarigen<sup>2</sup>. De aanbeveling van Domus Medica (2004) samen met het opvolgrapport (2013) over de opsporing van chlamydia raadt op basis van expertenconsensus selectieve screening aan (*lijst: zie bijlage 1 op website*)<sup>3</sup>. De screening gebeurt aan de hand van een DNA-amplificatietechniek op basis van een eersteraalsurine of van een vaginale wisser. Een Europese richtlijn (2013) stelt op basis van consensus een doelgerichte opsporing voor van gonokokken (*lijst: zie bijlage 2 op website*) aan de hand van een DNA-amplificatietest op vaginale wisser of aan de hand van een kweek<sup>4</sup>. De U.S. Preventive Services Task Force raadde in 2005 op basis van de toen beschikbare literatuur, opsporing van gonokokken aan bij alle seksueel actieve vrouwen (inclusief zwangere vrouwen) met een verhoogd infectierisico<sup>5</sup>. In 2007 stelde dezelfde 'Task Force' screening voor op chlamydia bij alle seksueel actieve vrouwen (inclusief zwangere vrouwen) jonger dan 25 jaar en bij oudere vrouwen met een verhoogd infectierisico<sup>6</sup>. De hier besproken update van de U.S. Preventive Services Task Force onderzoekt in hoeverre de recente literatuur nieuwe gegevens bevat over de doelgroepen en over de opsporingsmethoden.

Bij welke patiënten en met welke diagnostische testen heeft het opsporen van een seksueel overdraagbare ziekte met chlamydia of gonokokken een bewezen effect op de preventie van overdracht en/of van complicaties?

### Samenvatting

#### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

#### Referentie

Zakher B, Cantor AC, Pappas M, et al. Screening for gonorrhea and chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161:884-93.

### Methodologie

Systematische review

#### Geraadpleegde bronnen

- Ovid MEDLINE (1/01/2004-13/06/2014); raadpleging in mei 2014 van: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, ClinicalTrials.gov
- referentielijsten van geselecteerde artikelen.

#### Geselecteerde studies

- voor de werkzaamheid van screening: RCT's en gecontroleerd **observatieel onderzoek**
- voor de veiligheid van screening: RCT's en al dan niet gecontroleerd observatieel onderzoek
- **accuraatheid** van de opsporingstest: studies met testen die beschikbaar en erkend zijn in de V.S
- studies met een correcte beschrijving van de gescreende populatie en de groep waarmee vergeleken werd, een beschrijving van het screeningsprogramma en van de uitkomstmaten
- **accuraatheid** van de diagnostische testen: studies die de **sensitiviteit** en de **specificiteit** van een test vergeleken met een betrouwbare **referentietest**; exclusie van diagnostische testen die in de thuisomgeving of in een niet-klinische context werden uitgevoerd
- exclusie: publicaties waarvan alleen een abstract

beschikbaar was of die geen oorspronkelijke gegevens rapporteerden.

#### Bestudeerde populatie

- asymptomatische, seksueel actieve mannen, niet-zwangere vrouwen, adolescenten van 16 tot 24 jaar (naargelang de studies).

#### Uitkomstmeting

- zie linkerkolom in de tabel.

#### Resultaten

- geen studies gevonden die beantwoordden aan de inclusiecriteria over de werkzaamheid van screening op gonokokken
- andere resultaten: *zie tabel*.

#### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat screening op chlamydia bij jonge vrouwen de incidentie van pelvic inflammatory disease (PID) kan verminderen. DNA-amplificatietesten zijn voldoende accuraat voor de diagnose van gonorrhoe en chlamydia bij asymptomatische personen.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) die niet tussenkwam in de selectie van de studies, de kwalitatieve evaluatie, de verwerking van de gegevens of de uitwerking van de besluiten.

Belangenconflicten van de auteurs 4 van de 5 auteurs verklaren banden te hebben met de AHRQ.

Tabel. Vergelijking van verschillende uitkomstmaten uit de vroegere studies met de studies in de hier besproken update;

	Studies in de huidige update
Preventie van pelvic inflammatory disease (PID) door chlamydia-scherming	1 RCT (goede kwaliteit): 2 529 vrouwen van 16 tot 27 jaar (gem. 21); incidentie PID over 1 jaar: 1,3% in gescreende versus 1,9% in controlegroep; RR 0,65 (0,34-1,22)*
Relatieve werkzaamheid van verschillende opsporingsstrategieën voor chlamydia (in functie van leeftijd of andere criteria)	1 observationeel onderzoek: lijst met voorspellende risicofactoren geen accurate voorspeller bij hoogrisicopopulaties
Accuraatheid van diagnostische testen voor de opsporing van chlamydia/gonokokken	10 studies; goede accuraatheid van DNA-amplificatietest
Ongewenste effecten bij screening van asymptomatische mannen, niet-zwangere vrouwen (incl. adolescenten)	10 studies; goede accuraatheid van DNA-amplificatietest
Werkzaamheid van screening bij asymptomatische, zwangere vrouwen	geen studies
Ongewenste effecten van screening bij asymptomatische, zwangere vrouwen	geen studies

\* zelf afgenomen staal; 79% van de PID-gevallen deed zich voor bij vrouwen met een negatieve aanvangstest.

### Methodologische beschouwingen

De methodologie is correct en duidelijk beschreven. De auteurs pasten de selectiecriteria van de studies aan in functie van de onderzoeksvraag, wat voor screeningsonderzoek een correcte methode is. Eén auteur verwerkte de studiegegevens (opzet, populatie, groepen waarmee werd vergeleken, context, screeningsmethode, analyse, opvolging en resultaten) en een tweede auteur verifieerde dit. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit aan de hand van door de USPSTF vooropgestelde en gevalideerde criteria. Verder is ook de **interne validiteit** (kwaliteit) onderzocht van de resultaten van de nieuw opgenomen studies: aantal, kwaliteit, steekproefgrootte, concordantie van de resultaten doorheen de studies en extrapolbaarheid van de resultaten. De auteurs konden alleen Engelstalige publicaties includeren. Dat zou de kans op

taalbias verhogen, maar volgens de auteurs is dat onwaarschijnlijk omdat ze geen niet-Engelstalige studies vonden die voldeden aan hun selectiecriteria. Ze konden geen meta-analyse uitvoeren omwille van de methodologische beperkingen van de studies en omwille van de heterogeniteit tussen de studies op het vlak van studieopzet, interventies, populaties en andere factoren. Door de veranderingen in werkwijze is de mogelijke integratie van nieuwe gegevens met de oudere beperkt gebleven.

### Resultaten in perspectief

De huidige literatuur bevat geen gegevens die toelaten om de doeltreffendheid te bepalen noch van een doelgerichte screening op gonokokken bij verschillende populaties noch op chlamydia bij mannen, zwangere vrouwen of adolescenten. Er zijn evenmin voldoende gegevens over de doeltreffendheid van de verschillende screeningsmethoden en over de ongewenste effecten, nog los van de accuraatheid van de testen. De auteurs konden één nieuwe RCT toevoegen aan hun vorig systematisch overzicht<sup>7</sup>. In die studie had chlamydia screening geen statistisch significant effect op het vlak van preventie van PID. De power van de studie was waarschijnlijk ontoereikend. De rekrutering was immers moeilijk: ongeveer een vierde van de deelnemers beantwoordde niet aan de in het protocol vooropgestelde criteria voor screening. In één jaar trad 79% van de gevallen van PID op bij vrouwen met een negatief testresultaat bij aanvang. Daarom zouden we kunnen veronderstellen dat er frequenter een nieuwe test moet gebeuren, bv. in het geval van een nieuwe partner. Dat is nog niet onderzocht. De auteurs vermelden ook de resultaten van 3 cohortonderzoeken die ze niet includeerden in hun systematisch overzicht en waarvan de resultaten evenmin wijzen op een effect van screening. Het besluit van de auteurs dat chlamydia screening bij jonge vrouwen de incidentie van PID kan verminderen, is dus eerder voorwaardelijk.

Geen enkele studie slaagde erin om beter de op chlamydia te screenen doelpopulatie te definiëren. Jonge vrouwen blijven de doelgroep bij uitstek. De overeenkomsten op basis van consensus verschillen van land tot land. De enige RCT die de doeltreffendheid aantoonde van screening voor de preventie van PID includeert vrouwen tot 18 en 34 jaar. In die zin is de leeftijdsgrens van 35 jaar die de Belgische richtlijn voorstelt, verdedigbaar.

In studies zonder belangrijke methodologische beperkingen is de accuraatheid bevestigd van DNA-amplificatietesten voor de opsporing van zowel gonokokken als van chlamydia bij asymptomatische vrouwen, met een specificiteit van minstens 97% en een sensitiviteit van minstens 85%. Bij deze populatie is de infectieprevalentie echter hoger en dat kan de accuraatheid van de test beïnvloeden<sup>8</sup>. De auteurs vermelden niet expliciet de accuraatheid van testen op kweken die door de vrouw zelf zijn afgenomen. Minerva besprak in 2013 een diagnostische studie die aantoonde dat zelf afgenomen wissers voor de diagnose van chlamydia met een DNA-amplificatietechniek, een geschikt alternatief is voor een staal afgenomen door de huisarts, en dat is ook in ander onderzoek bevestigd<sup>9,10</sup>.

In de studies van de hier besproken review vinden we geen informatie over de ongewenste effecten van screening. Andere studies rapporteerden de kans op meer angst en op een breuk tussen partners bij positieve testresultaten voor chlamydia<sup>11,12</sup>.

Referenties zie website

### Besluit van Minerva

Deze update van vorige literatuuroverzichten van de USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) bevestigt de accuraatheid van de DNA-amplificatietest voor de opsporing van chlamydia- of gonokokkeninfecties. De doeltreffendheid van screening op gonokokken is nog niet onderzocht. De gegevens over de doeltreffendheid van chlamydia screening bij asymptomatische vrouwen tussen 16 en 34 jaar zijn waarschijnlijk nog onvoldoende nauwkeurig en hebben misschien nog te weinig power, waardoor de resultaten op het vlak van preventie van PID niet eensluidend zijn.

### Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica raadt, op basis van consensus, chlamydia screening aan bij patiënten jonger dan 35 jaar, met meer dan één partner in het laatste jaar of met een nieuwe partner sedert minder dan 6 maanden of bij vrouwen met een geplande zwangerschapsonderbreking<sup>3</sup>. Verder raadt de aanbeveling actieve screening aan bij vrouwen met minstens 1 risicofactor (klachten van postcoïtaal of intermenstrueel bloedverlies, dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling, partner met dysuriekklachten) of bij mannen met dysurie of urethritsklachten. Zowel voor chlamydia als voor gonorrhoe wijst de aanbeveling op het nut van de DNA-amplificatietest. Het hier besproken literatuuroverzicht (en andere buitenlandse publicaties) bevestigen dat die aanbevelingen gebaseerd zijn op expertensus en niet op hard bewijs uit de literatuur. De (zeer) goede accuraatheid van de DNA-amplificatietechniek daarentegen is wel goed aangetoond in de literatuur, maar in omstandigheden waarin de prevalentie van chlamydia hoger was.

### resultaten waar mogelijk uitgedrukt in relatief risico met 95% BI.

Vroegere studies	Huidige versus vroegere studies
1 RCT (goede kwaliteit): 2 607 vrouwen tussen 18 en 34 jaar: RR 0,44 (0,20 - 0,90); 1 RCT (geringe kwaliteit): 930 studentes: RR 0,50 (0,23-1,08)	overeenkomst
1 observationeel onderzoek; leeftijd ≤20 jaar = enige criterium met dezelfde of meer accuraatheid dan uitgebreidere criteria	geen studies over effect van de testen noch over het screeningsinterval
25 studies gonorrhoe; 33 studies chlamydia; goede accuraatheid	overeenkomst; ≥97% specificiteit voor de DNA-amplificatietest
25 studies gonorrhoe; 33 studies chlamydia; goede accuraatheid	overeenkomst gonorrhoe: ≤3% fout+ en 0-9% fout- chlamydia: ≤3% fout+ en 0-14% fout-
geen studies	
geen studies	