

Opsporen van Chlamydia bij vrouwen: neemt de arts best een staal of kan de patiënte zelf een wisser afnemen?

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van een endocervicale wisser door de arts afgenomen versus een vulvovaginale wisser door de vrouw afgenomen om een urogenitale chlamydia-infectie op te sporen?

Referentie Schoeman SA, Stewart CM, Booth RA, et al. Assessment of best single sample for finding chlamydia in women with and without symptoms: a diagnostic test study. *BMJ* 2012;345:e8013.

Duiding Véronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Achtergrond

Chlamydia trachomatis is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare infectie (SOI) in de huisartspraktijk¹. Vaak verloopt de infectie asymptomatisch, maar opstijgende chlamydia-infecties kunnen leiden tot pelvic inflammatory disease (PID) met risico van infertiliteit en ectopische zwangerschap¹. Het toepassen van de DNA-amplificatietechniek op een urogenitaal afgenomen wisser is de gouden standaard om chlamydia aan te tonen¹. Het staal kan afgenomen worden met een endocervicale wisser door de arts in het kader van een gynaecologisch onderzoek of met een zelf afgenomen vulvovaginale wisser door de vrouw.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 3973 vrouwen ouder dan 16 jaar (gemiddelde leeftijd 25 (16-59) jaar), die zich aanmeldden bij een stedelijk centrum voor seksuele gezondheid in Leeds, UK; 80% blanken; 37% had een voorgeschiedenis van SOI en 7% vermeldde contact te hebben gehad met een partner met recent gediagnosticeerde SOI; 42% had minstens één symptoom suggestief voor SOI; 5% had cervicitis en 4% PID
- exclusiecriteria: recent (<28 dagen) antibioticagebruik; niet bereid of niet in staat om bij zichzelf een vulvovaginale wisser af te nemen of niet bereid om zich door een arts te laten onderzoeken.

Onderzoekopzet

- aan elke vrouw werd gevraagd om bij zichzelf een vulvovaginale wisser af te nemen (indextest 1) en zich vervolgens bij de arts aan te melden voor een gynaecologisch onderzoek met afname van een endocervicale wisser (indextest 2)
- beide stalen werden onderzocht met het Gen-Probe Aptima Combo-2 assay (een DNA-amplificatietechniek); positieve of twijfelachtige resultaten werden hertest met het Aptima CT mono-specific platform assay (tevens een DNA-amplificatietest met focus op een andere regio van het *Chlamydia*-rRNA); positieve of twijfelachtige resultaten die door deze test niet konden bevestigd worden beschouwde men als onbepaald
- een patiënte werd beschouwd als geïnfecteerd met *Chlamydia* indien zij op minstens één van beide afnameplaatsen een positieve test had, die bij hertesten positief bleef (referentietest).

Uitkomstmeting

- verschil in diagnostische accuraatheid (sensitiviteit, specificiteit, positieve (PPV) en negatieve (NPV) voorspellende waarde) van vulvovaginale versus endocervicale stalen om *Chlamydia* op te sporen
- aparte analyse met alleen symptomatische of alleen asymptomatische vrouwen.

Resultaten

- omdat voor 106 vrouwen (2,7%) ofwel een vulvovaginaal ofwel een endocervicaal staal ontbrak, werden er uiteindelijk 3867 vrouwen in de analyse opgenomen; hiervan waren 396 vrouwen (10,2%) positief voor *Chlamydia*

- 10 (6 vulvovaginale en 4 endocervicale) van de 7734 stalen (0,13%) waren onbepaald
- vulvovaginale wissers hadden een hogere sensitiviteit dan endocervicale wissers (resp. 97% (95% BI van 95 tot 98%) vs 88% (95% BI van 85 tot 91); $p < 0,00001$)
- geen significant verschil in specificiteit tussen vulvovaginale en endocervicale wissers (resp. 99,9% (95% BI van 99,8 tot 100%) en 100% (95% BI van 99,9 tot 100%)), noch in PPV (resp. 99,5% en 100%) en NPV (resp. 99,7% en 98,7%)
- de resultaten waren niet verschillend voor symptomatische (42%) en asymptomatische (58%) vrouwen
- voor de groep vrouwen die overeenkwam met een screeningspopulatie (asymptomatisch + geen andere noodzaak voor gynaecologisch onderzoek) was er geen significant verschil in sensitiviteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel bij asymptomatische vrouwen als bij vrouwen met symptomen van SOI vulvovaginale wissers significant beter zijn dan endocervicale wissers voor het opsporen van *Chlamydia*. Bij symptomatische vrouwen zouden we met het gebruik van endocervicale wissers in plaats van vulvovaginale wissers 9% van de infecties of 1 op 11 gevallen van *Chlamydia* missen.

Financiering van de studie geen specifieke financiering voor de studie.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Dit is een zorgvuldig uitgevoerde diagnostische studie met een groot aantal deelnemers die 2 verschillende manieren van staalafname voor opsporing van urogenitale Chlamydia-infectie ondergingen. Om de diagnostische accuraatheid van vulvovaginale en endocervicale wissers (=indextesten) te bepalen gebruikte men als referentietest het resultaat van 2 specifieke DNA-amplificatietechnieken toegepast op beide stalen. Een DNA-amplificatietechniek kan men beschouwen als de gouden standaard voor de diagnostiek van Chlamydia. De gevoeligheid van een kweek in een setting waarbij stalen vaak enkele uren moeten wachten om afgehaald te worden - zoals in de huisartspraktijk - is immers te laag¹. Ook serologietesten voor Chlamydia hebben geen plaats in de diagnostiek van acute, ongecompliceerde infecties¹. Het hertesten van positieve en twijfelachtige resultaten met een andere DNA-amplificatietechniek wordt aanbevolen¹. Na hertesten waren er in deze studie slechts 10 onbepaalde resultaten. De auteurs laten het echter na om deze resultaten op een transparante manier weer te geven in een 3x2 tabel². Afhankelijk van het resultaat van het andere staal (positief of negatief) catalogeerden de auteurs initieel positieve resultaten als vals-positief of echt-positief en initieel twijfelachtige resultaten als echt-negatief of vals-negatief. Deze aanpak kunnen we niet beschouwen als een intention to diagnose-aanpak. Door het kleine aantal onbepaalde testen zullen de resultaten hierdoor echter weinig beïnvloed zijn.

Resultaten in perspectief

In deze studie bleek de sensitiviteit van een zelf afgenomen vulvovaginale wisser significant beter te zijn dan deze van een endocervicale wisser, afgenomen tijdens het speculumonderzoek door een arts. Voor beide afnames was de specificiteit bijna 100% wat zich vertaalt in een hoge aantonende kracht (resp. 970 voor een vulvovaginale en ∞ voor een endocervicale wisser). Door de hogere sensitiviteit zal een vulvovaginale wisser wel een hogere uitsluitende kracht hebben dan een endocervicale wisser (33 vs 8). Ook in de meeste voorafgaande studies met andere amplificatietesten waren vulvovaginale wissers (niet steeds zelf afgenomen) even accuraat of zelfs accurater dan endocervicale wissers voor de diagnose van Chlamydia-infecties^{3,4}. Dit is op zich niet verwonderlijk. Een Chlamydia-infectie kan zich anatomisch op verschillende plaatsen ontwikkelen: cervicaal, urethraal, of een combinatie van beide. Het is dus logisch dat urethrale infecties gemakkelijker zullen gemist worden als men een cervicale afnameplek kiest.

Omdat de onderzoekspopulatie bestond uit bezoekersters van een SOI-kliniek moeten we ons wel afvragen of de resultaten kunnen geëxtrapoleerd worden naar de huisartspraktijk. In deze studie was de prevalentie van Chlamydia 8% bij vrouwen zonder symptomen van bacteriële SOI en 5,6% bij asymptomatische vrouwen. De prevalentie van Chlamydia bij zowel symptomatische als asymptomatische vrouwen in de huisartspraktijk zou 5% bedragen⁵. Dat betekent dat we met een vulvovaginale wisser Chlamydia bijna volledig kunnen uitsluiten in de huisartspraktijk. Bovendien werd in eerder onderzoek in Vlaanderen aangetoond dat vrouwen een zelfafname doorgaans kiezen boven een afname die door een arts wordt uitgevoerd. In een onderzoek bij 450 vrouwen verkoos 87% een zelf af te nemen vaginale wisser⁶. De grootste barrière die de ondervraagde vrouwen opwierpen was de vrees dat een zelf afgenomen staal minder betrouwbaar zou zijn, wat volgens de huidige diagnostische

studies (inclusief deze studie) niet strookt met de waarheid. Een degelijke counseling kan deze vrees bij patiënten wellicht wegnemen.

Interessant is dat de onderzoekers aparte analyses uitvoerden met alleen symptomatische of alleen asymptomatische vrouwen. Daarnaast stelden ze ook een groep vrouwen samen die in aanmerking zou kunnen komen voor systematische screening (geen symptomen en geen noodzaak voor gynaecologisch onderzoek). Voor deze laatste groep zag men geen significant verschil meer in sensitiviteit tussen beide afnames. Deze vaststelling vraagt echter om verder onderzoek. Voor screening is een goede specificiteit van de gebruikte test evenzeer belangrijk om vals-positieven te vermijden. Daarom blijft de confirmatie van positieve vulvovaginale wissers bij asymptomatische patiënten aanbevolen.

Besluit van Minerva

Zelf afgenomen vaginale wissers voor de diagnose van Chlamydia trachomatis met een DNA-amplificatietechniek zijn een geschikt alternatief voor een staal dat door de arts wordt afgenomen tijdens een gynaecologisch onderzoek. Dit geldt zowel voor de diagnose van Chlamydia bij symptomatische vrouwen als voor opportunistische screening bij vrouwen zonder klachten.

Voor de praktijk

Het effect van opportunistische screening om complicaties van Chlamydia trachomatis te voorkomen is aangetoond. Het gaat hierbij om vrouwen <35 jaar met meer dan één partner in het voorbije jaar of met een recente (<6 maanden) nieuwe partner of om vrouwen met klachten van post-coïtaal of intermenstrueel bloedverlies, met dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling of met een partner met dysurie of urethritisklachten^{1,7}. Een DNA-amplificatietechniek van eerstestraalsurine^{1,7} of van een vaginale wisser¹ is hierbij aanbevolen. Deze studie bevestigt dat een zelf afgenomen vaginale wisser accurater is dan een endocervicale wisser door de arts afgenomen. De huidige aanbeveling "Vaginitis en vaginose" beveelt nog steeds aan om bij vermoeden van een SOI of een opstijgende infectie (PID, endometritis), bij patiënten met symptomen van vaginitis of bij recidiverende bacteriële vaginose cervicale wissers voor Chlamydia en gonorree af te nemen⁸. Op basis van deze en andere recente studies is deze cervicale afname wellicht niet meer nodig wanneer er een vermoeden bestaat van een ongecompliceerde SOI. Ook voor gonorree, wat iets minder prevalent is maar ook moet worden overwogen als er kans op een SOA bestaat, blijken DNA-amplificatietesten op basis van een zelf afgenomen wisser minstens even goed als een wisser die de arts bij een speculumonderzoek afneemt⁹. Zelf afgenomen vaginale wissers zijn in de Belgische huisartsenpraktijk echter nog weinig ingeburgerd.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be