

## Herziening NVDV Richtlijn Gonorroe & Syndromic Management van Urethritis bij de Man, juli 2006

SOA-Commissie/SOA-Kernwerkgroep Nederlandse Vereniging Dermatologie & Venereologie

### A. Richtlijn Gonorroe

#### Laboratorium diagnostiek

A) Sneldiagnostiek (indien exsudaat aanwezig): Gram-preparaat

B) Kweek of NAAT (Nucleic Acid Amplification Test):

- a) NAAT (bijv. PCR): 1<sup>e</sup> keus  
Argumenten: gemak bij afname (combinatie met PCR op Chlamydia trachomatis) en transport (geen tijdslimiet) en vanwege de kwaliteit van de test (zeker bij asymptomatische patiënten gevoeliger dan kweek op N. gon.).
- b) Kweek (en resistentiebepaling): 2<sup>e</sup> keus  
Argumenten: de noodzaak voor kweek is beperkt, indien de onderstaande richtlijn t.a.v. therapie wordt gevolgd (dan kans op resistentie beperkt); op een aantal lokaties in Nederland wordt monitoring van de gevoeligheid van N. gon. voor antibiotica uitgevoerd (GRAS project, coördinatie: RIVM).

Noten t.a.v. afname monsters voor NAAT (bijv. PCR, in principe combinatie-test op N. gon. en Chlamydia)

en kweek (op N. gon.):

a) Afname uitstrijk (wattenstok), standaard:

- man urethra, op indicatie rectum en/of keel;
- vrouw: cervix en urethra, op indicatie rectum en/of keel.

NB Bij afname uitstrijk voor NAAT eerst lokatie schoonmaken, dan uitstrijk afnemen (van epitheel, niet van cervixslijm/exsudaat).

*Alternatieven bij afname monsters voor NAAT (op N. gon. en Chlamydia):*

- man 1<sup>e</sup> urine portie (circa 20-30 cc; voorwaarde: min. 3 uur tevoren geen mictie);
- vrouw wattenstok monster vaginaal (1<sup>e</sup> keus; alternatieven vrouw, 2<sup>e</sup> keus: vulva afstrijk of 1<sup>e</sup> urine portie; t.a.v. urine zelfde voorwaarde als bij man).

*Noot:* Het artikel van Schachter et al. (2005) over deze materie laat in de instructietekening voor patiënten zien dat de wattenstok diep vaginaal wordt ingebracht.

b) Transport: elk monster separaat in eigen transportmedium, maar bij afname uitstrijken voor NAAT (PCR) kunnen bij de vrouw de uitstrijken uit cervix + urethra samen in één transportmedium gepooled worden (uitstrijken rectum en keel separaat).

*Noot:* pooling van andere monsters dan cervix + urethra vrouw is nog niet mogelijk, bij gebrek aan validering van die handelwijze.

c) Bij *symptomatische* patiënten, d.w.z. patiënten met *exsudaat*, te overwegen: kweek op N. gon. naast PCR op N. gon. en Chlamydia; dan is resistentiebepaling mogelijk, wat therapiekeuze verruimt.

NB Bij patiënten met exsudaat (urethra man, cervix vrouw): eerst afname materiaal (exsudaat/pus) voor kweek N. gon., daarna, na schoonmaken van lokatie van afname, afname van materiaal (epitheelcellen) voor PCR Chlamydia.

d) Op SOA-poliklinieken wordt triage uitgevoerd t.a.v. asymptomatische patiënten met een hoog- of laag-risico profiel t.a.v. SOA. Bij laag-risico profiel kan worden gekozen voor afname door patient zelf (man: 1<sup>e</sup> urine portie; vrouw: diep vaginale wattenstok (1<sup>e</sup> keus qua sensitiviteit) of 1<sup>e</sup> urine portie (2<sup>e</sup> keus qua sensitiviteit), eventueel uitstrijk vulva). Bij hoog-risico profiel afname testmateriaal door arts/verpleegkundige (zie ad a).

Hoog-risico criteria (zie rapport Werkgroep Kwaliteit SOA-centra):

1. Leeftijd ≤23 jaar
2. MSM (mannen, die seks hebben met mannen)
3. Werkzaam in seks industrie (seks voor geld of goederen)
4. Partner met soa
5. Afgelopen jaar een soa gehad
6. Klachten, die op een soa wijzen

7. Persoon of partner behorend tot bevolkingsgroepen, waarin vaker hiv en soa voorkomt (Surinaamse, Antilliaanse culturele achtergrond; afkomstig uit endemisch HIV-gebied)

#### Literatuur:

- Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 725-8.  
*Noot:* bij NAAT op Chlamydia is diepe vaginale swab even sensitief als (of iets sensitiever dan) cervix en sensitiever dan 1<sup>e</sup> urine portie, verschil is bij chlamydia infectie uitgesprokener dan bij N. gon. infectie.
- Renton A, Thomas BM, Gill S, et al. Chlamydia trachomatis in cervical and vaginal swabs and urine specimens from women undergoing termination of pregnancy. *Int J STD & AIDS* 2006; 17: 443-7.  
*Noot:* sensitiviteit van LCR test op Chlamydia cervix 97%, diepe vaginale swab 94%, 1<sup>e</sup> urine portie 83%.
- Stary A, Najim B, Lee HH. Vulval swabs as alternative specimens for ligase chain reaction detection of genital chlamydia infection in women. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 836-8.  
*Noot:* sensitiviteit bij vrouwen van vulva uitstrijk ongeveer gelijk aan die van 1<sup>e</sup> urine portie.
- Geisler WM, Yu S, Hook EW. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on Gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 630-4.  
*Noot:* 88% van 462 mannen met urethrale gonorrhoe had exsudaat bij onderzoek (dysurie bij 55%); bij 261 mannen, bij wie kweek en NAAT op N. gon. werd verricht, was bij 258 (99%) de NAAT pos. en bij 214 (82%) de kweek pos., waarbij NAAT pos./kweek neg. met name bij asymptomatische mannen gevonden werd.
- Luijt DS, Bos PAJ, Van Zwet AA, Van Voorst Vader PC, Schirm J. Comparison of COBAS AMPLICOR Neisseria gonorrhoeae PCR, including confirmation with N. gonorrhoeae-specific 16S rRNA PCR, with traditional culture. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1445-7.  
*Noot:* PCR sensitiever dan kweek (bij mannen en vrouwen), bij kleine groep patiënten groter verschil bij asymptomatische dan bij symptomatische mannen.
- Manavi K, McMillan A, Young H. Non-chlamydial non-gonococcal urethritis or undiagnosed chlamydial urethritis? *Int J STD & AIDS* 2006; 17: 296-8  
*Noot:* Bij 19% van de vrouwelijke partners van 99 mannen met "NSU" was de NAAT voor Chlamydia pos.
- McMillan A, Young H. Clinical correlates of rectal gonococcal and chlamydial infections. *Int J STD & AIDS* 2006; 17: 387-90.  
*Noot:* Bij 27% van 95 mannen met proctitis gonorrhoeica was de proctitis symptomatisch (exsudaat, bloeding, pijn, constipatie, tenesmus). Co-infectie met chlamydia was daarbij niet van invloed.

#### Therapie

##### Therapie bewezen ongecompliceerde anogenitale Neisseria gonorrhoeae infectie

NB Indien een chlamydia infectie niet uitgesloten is, dient men tevens azitromycine 1 gram per os te geven.

1<sup>e</sup> keus: I.M. cefalosporine therapie. Opties:

- ceftriaxon 250-500 mg i.m. (1<sup>e</sup> keus i.m. ther.)  
Poeder (500 mg) voor i.m. injectie oplossen in 2 ml lidocainehydrochloride 10 mg/ml (1%) oplossing (pijnpreventie). Contra-indicaties: allergie voor beta-lactam antibiotica of lidocaine, acuut hartfalen/ geleidingsstoornissen, pasgeborene met hyperbilirubinaemie, gelijktijdig gebruik van tetracycline. Bijwerking: verminderde betrouwbaarheid orale anticonceptie.  
*Noot:* a) op grond van de twee criteria effectiviteit en duur halfwaardetijd (zie Ison et al, 2004) wordt ceftriaxon internationaal als 1<sup>e</sup> keus i.m. behandeling beschouwd; b) De standaard dosering volgens de Engelse en Europese SOA Richtlijnen ([www.iusti.org](http://www.iusti.org)) is 250 mg, maar omdat in Nederland geen vials à 250 mg maar alleen vials à 500 mg verkrijgbaar zijn (bij Bipharma), kan men kiezen voor 500 mg (alternatief: 1 ml met 250 mg toedienen).
- cefotaxim 1000 mg i.m. (2<sup>e</sup> keus i.m. ther.)

Poeder voor i.m. injectie oplossen in 4 ml fys. zout, eventueel in 4 ml lidocainehydrochloride 10 (1%) mg/ml (pijnpreventie).

*Noot:* hoewel de effectiviteit van cefotaxim acceptabel is (criterium: >95%) is de halfwaardetijd kort, hetgeen waarschijnlijk het risico op resistentievorming vergroot. De literatuur geeft aan, dat de effectiviteit van cefotaxim voor pharyngitis gonorrhoeica mogelijk niet >95% is.

2<sup>e</sup> keus: orale cefalosporine therapie. Opties:

- cefixim 400 mg per os (1<sup>e</sup> keus bij orale ther.)  
*Noten:* a) op grond van de twee criteria effectiviteit en duur halfwaardetijd wordt cefixim internationaal als 1<sup>e</sup> keus orale behandeling beschouwd (zie Ison et al, 2004), waarbij er voorkeur bestaat voor i.m. medicatie; b) cefixim tabl. à 200 mg zijn in N'land niet verkrijgbaar, maar zijn bestelbaar in Duitsland bij Fujisawa BV, thans Astellas BV (is op aantal centrale SOA-poliklinieken van de acht per 01-01-2006 opgerichte SOA-centra beschikbaar).
- cefuroxim axetil 2x1000 mg per os (2<sup>e</sup> keus bij orale ther.; 2<sup>e</sup> gift van 1000 mg 6 uur na 1<sup>e</sup> gift)  
*Noot:* de effectiviteit van cefuroxim axetil voldoet marginaal aan het criterium >95% effectiviteit, hetgeen samen met de korte halfwaardetijd leidt tot het microbiologisch advies een extra dosis te geven (advies J.W. Mouton, med. microbioloog, Nijmegen; zie literatuur: Ison, Mouton, et al.).

Alternatieve opties:

- op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijv.: ciprofloxacine 500 mg per os, eventueel amoxicilline 3 gram per os (additioneel probenecid 1 gram in Nederland niet verkrijgbaar), spectinomycine 2 gram i.m. (in Nederland niet verkrijgbaar).

*NB Gezien de resistentie problematiek met quinolonen (o.a. ciprofloxacine en ofloxacin) en de eerste meldingen van verminderde gevoeligheid voor cefalosporines (ceftriaxon/cefotaxim, cefixim/cefuroxim-axetil, etc.) wordt geadviseerd een patiënt met gonorrhoe, die in de 1<sup>e</sup> lijn of elders niet met ceftriaxon i.m. behandeld kan/wil worden, naar een SOA-polikliniek te verwijzen (spoedverwijzing) of telefonisch te overleggen over het beleid.*

#### **Therapie bijzondere situaties (bij bewezen N. gon. infectie):**

1. Pharyngeale *N. gon.* infectie:
  - ceftriaxon 250-500 mg i.m. (1<sup>e</sup> keus)
  - cefotaxim 1000 mg i.m. (2<sup>e</sup> keus)
  - cefixim 400 mg per os (2<sup>e</sup> keus)
  - ciprofloxacine 500 mg per os, als quinolone gevoelig (2<sup>e</sup> keus)
2. *N. gon.* infectie bij zwangere/borstvoeding:
  - ceftriaxon 250-500 mg i.m. (1<sup>e</sup> keus)
  - cefotaxim 1000 mg i.m. (2<sup>e</sup> keus)
  - cefixim 400 mg per os (2<sup>e</sup> keus)
  - alternatief: op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijv. amoxicilline 3 gram per os (tetracycline en quinolone vermijden)
3. Anafylaxie voor penicilline (contra-indicatie voor cefalosporines):
  - algemeen: een non-penicilline/non-cefalosporine op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek)
  - ciprofloxacine 500 mg per os (als quinolone gevoelig)
  - azitromycine 2 gram per os (als azitromycine gevoelig)
  - spectinomycine 2 gram i.m.
4. Ophthalmia neonatorum door *N. gon.* infectie:
  - ceftriaxon 25-50 mg/kg i.m. (totaal ≤125 mg)

*Indicaties voor controle-test na therapie* (minimum interval na therapie gonorrhoe: 1-2 dagen voor de kweek, 7 dagen voor een NAAT; minimum interval na therapie Chlamydia infectie: 3 weken voor een NAAT):

- na orale therapie
- na behandeling van pharyngeale *N. gon.* infectie
- therapie-ontrouw van patiënt (orale therapie niet gebruikt)

- bij vermoeden van resistentie voor gegeven antibioticum
- persisterende klachten
- re-expositie aan onbehandelde bron
- geruststelling van patiënt
- op grond van lokale afspraken

NB Controletest is thans niet geïndiceerd na standaardtherapie met ceftriaxon i.m. voor anogenitale gonorrhoe.

## B. Syndromic management van man met urethritisklachten (dysurie en/of exsudaat) bij 1<sup>e</sup> visite

Voorafgaand aan therapie:

- afname materiaal voor lab. testen op Chlamydia en *N. gon.*
- indien geen urethraal exsudaat aantoonbaar: sneldiagnostiek t.a.v. aantal leukocyten in 1<sup>e</sup>-straals urine (objectiveren urethritis)

Risicofactoren *N. gon.* infectie:

- exsudaat urethraal (zeker als sneldiagnostiek d.m.v. gram- of methyleenblauw-preparaat pos.)
- contact van bewezen gonorrhoe-patiënt
- contact van persoon met verhoogd risico dragerschap *N. gon.* infectie (bijv. bij sex voor geld situatie)
- MSM.

1. Risicofactor(en) voor *N. gon.* infectie **aanwezig**:

- azitromycine 1 gram per os + ceftriaxon 250-500 mg i.m.

2. Risicofactor(en) voor *N. gon.* infectie **afwezig**:

- azitromycine 1 gram per os (+ cefuroxim axetil (Zinnat®) 1 gram per os)

*Noten:* a) indien men ervan op aan kan, dat er nog (telefonisch) contact zal zijn met patient over de uitslag van het lab. onderzoek (met name over de uitslag van de test op *N. gon.*), kan men ervoor kiezen alleen azitromycine te geven; b) indien voor de combinatie azitromycine + cefuroxim axetil gekozen wordt, maakt die combinatie een tweede dosis cefuroxim axetil 6 uur later overbodig, mede gezien het lage gonorrhoe risico.

*NB Gezien de resistentie problematiek met quinolonen (o.a. ciprofloxacin en ofloxacin) en de eerste meldingen van verminderde gevoeligheid voor cefalosporines (ceftriaxon/cefotaxim, cefixim/cefuroxim-axetil, etc.) wordt geadviseerd een patiënt met (waarschijnlijke) gonorrhoe, die in de 1<sup>e</sup> lijn of elders niet met ceftriaxon i.m. behandeld kan/wil worden, naar een SOA-polikliniek te verwijzen (spoedverwijzing) of telefonisch te overleggen over het beleid.*

Medicatie, verkrijgbaarheid: ceftriaxon ampullen à 500 mg (Bipharma BV, N'land), cefuroxim axetil tabl à 500 mg (Glaxo-Smith-Klein BV, N'land), azitromycine capsules à 500 mg (Pfizer BV, N'land).

Literatuur:

- Toelichting bij Korte Samenvatting SOA Richtlijn NVDV dec. 2004. Website: [www.soa aids.nl/professionals/richtlijnen/nvdv](http://www.soa aids.nl/professionals/richtlijnen/nvdv)
- BASHH. National guideline on the management of gonorrhoea in adults. UK, 2004. Website: [www.soa aids.nl/professionals/richtlijnen internationaal](http://www.soa aids.nl/professionals/richtlijnen/internationaal)
- Bignell CJ. BASHH guideline for gonorrhoea. *Sex Transm Inf* 2004; 80: 330-1.
- Ison CA, Mouton JW, Jones K, et al. Which cephalosporin for gonorrhoea? *Sex Transm Inf* 2004; 80: 386-8.