

CAT Critically Appraised Topic

Optimalisatie diagnostiek van SOA gerelateerde syndromen en fluor vaginalis

Author: Bram Vanmechelen

Supervisor: Deborah Steensels, Els Oris en Reinoud Cartuyvels

Date: 06 oktober 2020

CLINICAL BOTTOM LINE

Genitale syndromen bevatten een ruim spectrum aan aandoeningen zowel bij de vrouw (vaginitis, cervicitis, pelvic inflammatory disease ...) als bij de man (urethritis, epididymitis, orchitis, proctitis, ...) met een breed gamma aan veroorzakende micro-organismen. De diagnose van deze aandoeningen is complex door de diversiteit van het genitaal microbiom. Het onderzoek naar deze aandoeningen heeft de laatste jaren een enorme evolutie doorgemaakt. Door het gebruik van moleculaire technieken is het inzicht verder toegenomen in de etiologie van deze aandoeningen. In het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) worden maandelijks meer dan 250 stalen geanalyseerd om genitale syndromen op te sporen. Een correcte microbiologische diagnose is essentieel om bij te dragen aan een zo optimaal mogelijke behandeling van de patiënt. In deze CAT worden de huidige diagnostische methodes voor urogenitale syndromen in het ZOL afgewogen met de meest recente richtlijnen en de laatste diagnostische ontwikkelingen. In het bijzonder wordt aandacht besteed aan soa-gerelateerde syndromen en fluor vaginalis .

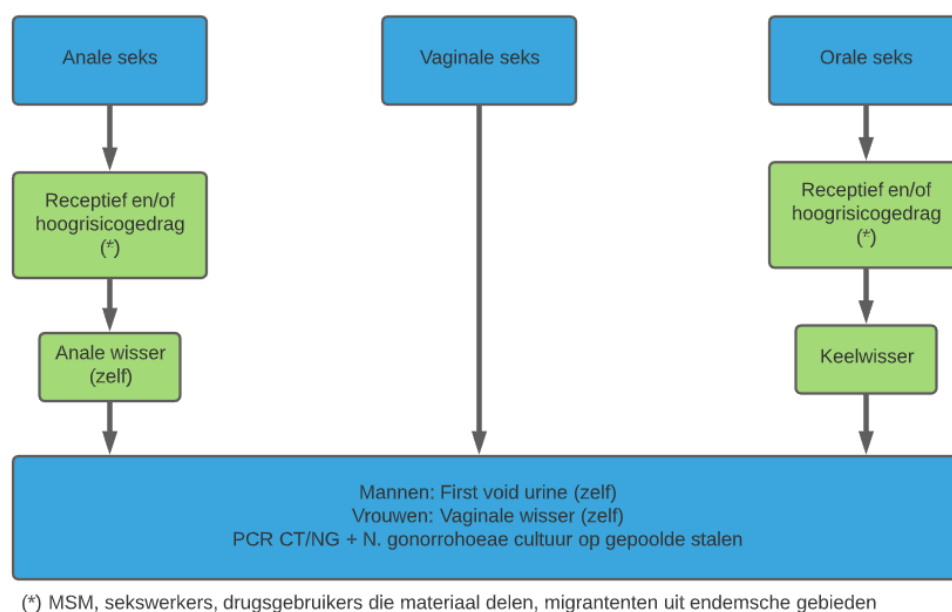
CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Veel van de genitale syndromen worden veroorzaakt door soa's. De laatste jaren is het aantal diagnoses met soa's wereldwijd sterk toegenomen. Het WHO schat dat wereldwijd per dag meer dan één miljoen mensen een soa oplopen.¹ De meest gekende niet virale soa's zijn *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) en Syfilis. De minder bekende zijn *Trichomonas vaginalis* (TV) en *Mycoplasma genitalium* (MG).

In België wordt ook een toename waargenomen. Deze toename wordt voornamelijk verklaard door betere screeningsmethoden in plaats van een opmars binnen de populatie. Het is belangrijk om deze micro-organismen tijdig op te sporen.² Een vroegtijdige diagnose kan leiden tot een snelle genezing. Wat de kans op complicaties vermindert en verdere verspreiding voorkomt. Vooral de vrouwelijke populatie is vatbaar voor complicaties ondanks meestal asymptomatische infecties. Zo zijn *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* een belangrijke oorzaak van infertiliteit. Naast het fysieke aspect, kan het ook grote gevolgen hebben op psychosociaal vlak.

Soa's zijn moeilijk op te sporen omdat ze vaak asymptomatisch verlopen. Een goede screeningsprocedure is belangrijk. Bepaalde populaties zijn meer vatbaar en vereisen daarom extra aandacht. Risicogroepen zijn adolescenten 14 tot 29 jaar, sekswerkers, drugsgebruikers, migratieachtergrond waar soa's endemisch zijn en de MSM – populatie (mannen die seks hebben met mannen). Binnen de MSM populatie hebben de gebruikers van pre-exposure profylaxe (PrEP) het grootste risico. Zo toont de studie van Reyniers et al. een prevalentie voor *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* van respectievelijk, 11,7 en 12,2% binnen een Belgische PrEP populatie. Wegens de hoge prevalentie binnen deze populatie is een tweejaarlijkse soa-screening sterk aanbevolen.³

Een trend van de laatste jaren is naast het screenen van de genitale regio (urethraal, vaginaal, cervicaal) ook rekening te houden met extragenitale regio's. Dit is afhankelijk van het seksuele gedrag van de patiënt. (zie afbeelding 1). Lokale staalafname dient te gebeuren op de plaatsen in het lichaam waar het risico werd opgelopen. Dit kan faryngeaal en rectaal zijn. Een goede anamnese is hierbij belangrijk. Deze staalafnames kunnen ofwel door de arts als door de patiënt zelf afgenomen worden mits duidelijke instructies. Enkel de faryngeale staalafname heeft heden nog de voorkeur om door een zorgverlener te worden afgenomen wegens het braakreflex. De mogelijkheid om de patiënt zelf de stalen te laten afnemen, zou kunnen leiden tot meer laagdrempelige screenings. Studies tonen aan dat het leidt tot minder schaamte, minder lange wachttijden en toegenomen gebruiksgemak. De volgende aanbevelingen zijn beschikbaar voor zelfafname (zie tabel 1).⁴ Voor het zelf afnemen van de first void urine op een gestandaardiseerde wijze kan gebruik gemaakt worden van de "Colli-Pee", hierbij wordt de eerste 20 mL opgevangen. De Baetselier et al. heeft een vergelijkende studie gedaan tussen zelf afgenomen first void urinestalen van thuis uit met dit hulpmiddel dat vervolgens werd opgestuurd met de post naar het laboratorium. In vergelijking met een first void urine afgenomen in het ziekenhuis. Een goede overeenkomst werd gevonden tussen beide methoden, wat de weg verder opent om soa screenings zo toegankelijk mogelijk te maken.⁵ Het is belangrijk om extragenitale infecties op te sporen omdat ze een reservoir kunnen vormen voor verdere transmissie en resistentievorming. Bij elk positief resultaat dient ook de partner gescreend en behandeld te worden.



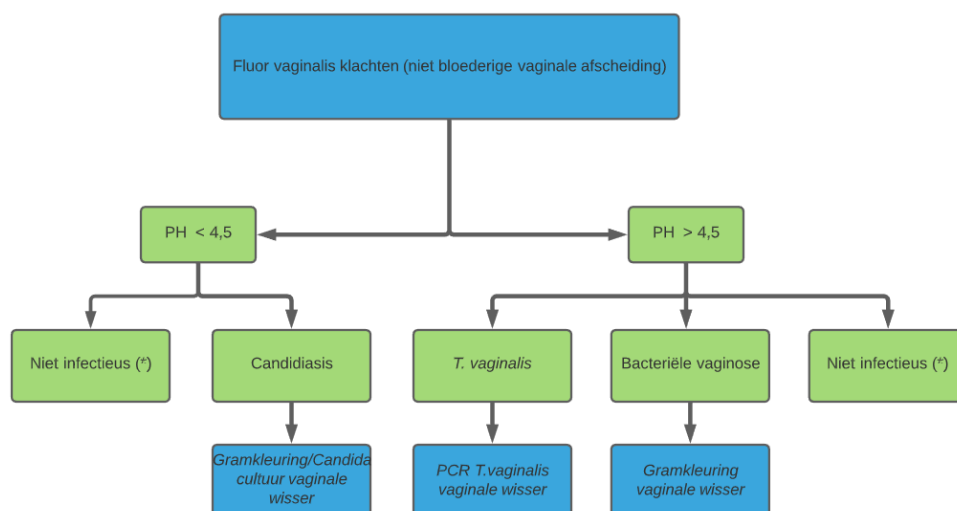
Figuur 1: Screening *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae* volgens KCE richtlijnen 2019

Tabel 1: Instructies zelfafname soa-screenings

Staal	Zelfafname
First void urine	Preferentieel minstens 2u niet urineren voor afname. Ongeveer 10-20 mL opvangen van eerstestraalsurine in een steriel urinepotje.
Vaginaal	Wisser aanbrengen in de vagina. Met de wisser een draaibeweging tegen de vaginawand maken. Vervolgens de wisser in het transportmedium steken.
Anaal	De wissers anaal inbrengen 2 cm voorbij de sfincter. Goed langs de zijanten van het slijmvlies wrijven gedurende 30 seconden. De wisser vervolgens in het transportmedium steken tenzij contaminatie met faeces. Dan is het afnemen van een nieuwe wisser aangewezen.
Orofaryngeaal	Druk met een lepel de tong naar beneden. Zeg "AAA" om de huid beter bereikbaar te maken. Wisser achterin de keel en wrijf over de linker- en rechter gehemelteboog. Dit kan leiden tot een braakreflex. Wrijf 6 maal heen en weer.

Fluor vaginalis wordt gekenmerkt door een niet bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina.⁶ Het wordt in 40-50% van de gevallen veroorzaakt door bacteriële vaginose, in 20-25% van de gevallen door vaginale candidiasis en in 15-20% van de gevallen door trichomonas. In de rest van de gevallen kan het veroorzaakt worden door irritatie, allergie, inflammatie. Het is één van de grootste veroorzaker van klachten in de 1^{ste} lijnzorg. Klinisch is de oorzaak van de infectie niet altijd duidelijk waardoor verder microbiologisch onderzoek noodzakelijk is (zie afbeelding 2).⁷ Dit is noodzakelijk om de patiënt op een geschikte wijze te behandelen.

Zowel SOA gerelateerde syndromen als fluor vaginalis zijn twee aandoeningen waar een groot aantal patiënten door getroffen worden. Beide zijn goed behandelbaar indien deze tijdig worden opgespoord waardoor latere complicaties kunnen worden vermeden. Vandaar de aanleiding tot dit CAT-onderwerp om deze aandoeningen microbiologisch beter op te sporen.



(*) atrofische vaginitis (menopauze, chemotherapie, roken ...), atopische vaginitis, corpus alienum

Figuur 2: Indicatieve richtlijnen om fluor vaginalis op te sporen.

QUESTION(s)

- 1) Wat zegt de laatste literatuur over de impact en diagnostiek naar soa's binnen genitale syndromen?
- 2) Hoe gebeurt de diagnostiek naar fluor vaginalis het beste anno 2020?
- 3) Op welke wijze kan de diagnostiek verder geoptimaliseerd worden binnen ZOL aan de hand van de laatste literatuur?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "STD AND guidelines", "STD AND evolutions", "Mycoplasma genitalium AND diagnosis", "Trichomonas vaginalis AND diagnosis", "Ureaplasma AND diagnosis", "Bacterial vaginosis AND diagnosis", "vulvovaginitis AND diagnosis", "Aerobic vaginitis AND diagnosis"
- 2) UpToDate Online version 12.2 (2020)
- 3) Sanford 2020
- 4) Jon K. Clinical Microbiology Procedures Handbook 4th Edition. American Society for Microbiology; 2016.

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 2016–2021. WHO. 2016. doi:10.1055/s-2007-970201
2. Vanden Berghe W, Crucitti T, De Baetselier I. Surveillance Van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen 2002-2016. 2018;62.
3. Reyniers T, Nöstlinger C, Laga M, et al. Choosing Between Daily and Event-Driven Pre-exposure Prophylaxis : Results of a Belgian PrEP Demonstration Project. 2018;79(2):186-194.
4. Jon K. *Clinical Microbiology Procedures Handbook 4th Edition*. American Society for Microbiology; 2016.
5. Baetselier I De, Smet H, Abdellati S, et al. Evaluation of the ' Colli-Pee ', a first-void urine collection device for self-sampling at home for the detection of sexually transmitted infections , versus a routine clinic-based urine collection in a one-to- one comparison study design : efficacy and a. 2021. doi:10.1136/bmjopen-2018-028145
6. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. *Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn 2018 (Update 2019)*. Vol 2018.; 2019. <https://www.soa aids.nl/files/2019-07/multidisciplinair-richtlijn-soa-2018-update-2019.pdf>.
7. Goje O, Munoz JL. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(3):215-224. doi:10.3949/ccjm.84a.15163
8. Hocking JS, Guy R, Walker J, Tabrizi SN. Advances in sampling and screening for chlamydia. *Future Microbiol*. 2013;8(3):367-386. doi:10.2217/fmb.13.3
9. Smets K. Seksueel overdraagbare infecties aanpak in de huisartsenpraktijk.
10. De Baetselier I, Tsoumanis A, Verbrugge R, et al. Lymphogranuloma venereum is on the rise in Belgium among HIV negative men who have sex with men: Surveillance data from. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12879-018-3600-0
11. Woodhall SC, Gorwitz RJ, Migchelsen SJ, et al. Advancing the public health applications of Chlamydia trachomatis serology. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):e399-e407. doi:10.1016/S1473-3099(18)30159-2
12. Kelly H, Coltart CEM, Pant Pai N, et al. Systematic reviews of point-of-care tests for the diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis infections. *Sex Transm Infect*. 2017;93(S4):S22-S30. doi:10.1136/sextrans-2016-053067
13. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Rasmussen SA, et al. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015*. Vol 64.; 2015. doi:10.1097/00008480-200308000-00006
14. Jespers V, Stordeur S, Desomer A, et al. Diagnose en aanpak van gonorroe en syfilis – Synthese. KCE

- Rapp 310As*. 2019;45. www.kce.fgov.be.
15. Agentschap Zorg en Gezondheid. Richtlijn Infectieziekten Vlaanderen Gonorroe. 2017;2017:1-15. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/gonorroe>.
 16. Meyer T, Buder S. The laboratory diagnosis of neisseria gonorrhoeae: Current testing and future demands. *Pathogens*. 2020;9(2):1-19. doi:10.3390/pathogens9020091
 17. Control EC for DP and. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2018. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2018. doi:10.2900/059144
 18. Whittles LK, Didelot X, Grad YH, White PJ. Testing for gonorrhoea should routinely include the pharynx. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):716-717. doi:10.1016/S1473-3099(18)30341-4
 19. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st Century: Past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):587-613. doi:10.1128/CMR.00010-14
 20. Ebeyan S, Windsor M, Bordin A, et al. Evaluation of the ResistancePlus GC (beta) assay: A commercial diagnostic test for the direct detection of ciprofloxacin susceptibility or resistance in Neisseria gonorrhoeae. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(7):1820-1824. doi:10.1093/jac/dkz108
 21. Sultan B, White JA, Fish R, et al. Rectal Samples into a Single Sample for Analysis for Detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in Men Who Have. 2016;54(3):650-656. doi:10.1128/JCM.02460-15.Editor
 22. Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis – are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? *Microb Cell*. 2016;3(9):404-419. doi:10.15698/mic2016.09.526
 23. Donders GGG, Ruban K, Depuydt C, et al. Treatment attitudes for belgian women with persistent trichomonas vaginalis infection in the VlaResT study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1575-1580. doi:10.1093/cid/ciy736
 24. Sherrard Jackie, Cathy Ison, Moody Judith, Wainwright E. United Kingdom National Guideline on the Management of Trichomonas vaginalis 2014. *BASHH*. 2014;(September 2014):1-14. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 25. VanderPol B. Clinical and Laboratory Testing for. *J Clin Microbiol*. 2016;54(1):7-12. doi:10.1128/JCM.02025-15.Editor
 26. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-1272. doi:10.1177/0956462418785451
 27. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94(4):255-262. doi:10.1136/sextrans-2017-053384
 28. Horner PJ, Martin DH. Mycoplasma genitalium Infection in Men. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 2):S396-S405. doi:10.1093/infdis/jix145
 29. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(10):1650-1656. doi:10.1111/jdv.13849
 30. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). *Int J STD AIDS*. 2019;30(10):938-950. doi:10.1177/0956462419825948
 31. De Baetselier I, Kenyon C, Vanden Berghe W, et al. An alarming high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium in Belgium: Results from samples collected between 2015 and 2018. *Sex Transm Infect*. 2020:1-7. doi:10.1136/sextrans-2020-054511
 32. Pitt R, Fifer H, Woodford N, Alexander S. Detection of markers predictive of macrolide and fluoroquinolone resistance in Mycoplasma genitalium from patients attending sexual health services in England. *Sex Transm Infect*. 2018;94(1):9-13. doi:10.1136/sextrans-2017-053164
 33. Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima Mycoplasma genitalium assay, with data on M. genitalium prevalence and antimicrobial resistance in

- M. genitalium in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(5):533-539. doi:10.1016/j.cmi.2017.09.006
34. Drud ST, Njuguna P, Ebeyan S, Erskine S, Holm M, Johansson C. crossm Evaluation of the ResistancePlus MG FlexiBle Assay for genitalium Strains. 2020;58(3):1-9.
 35. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(10):1650-1656. doi:10.1111/jdv.13849
 36. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: To screen or not to screen. *J Perinat Med.* 2017;45(5):505-515. doi:10.1515/jpm-2016-0111
 37. Alan T. N. Tita, MD, PhD and William W. Andrews, PhD Md. NIH Public Access Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis Alan. *Clin Perinatol* 2010 June ; 37(2) 339–354. 2011;37(2):339-354. doi:10.1016/j.clp.2010.02.003.Diagnosis
 38. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? – a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(11):1845-1851. doi:10.1111/jdv.15146
 39. Gema Fernández. Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections. *enfermedades Infec y Microbiol.* 2016;(xx). doi:10.1016/j.eimc.2015.10.014
 40. Vica ML, Matei H V, Siserman C V. The Advantages of Using Multiplex PCR for the Simultaneous Detection of Six Sexually Transmitted Diseases. In: *Polymerase Chain Reaction for Biomedical Applications.* ; 2016. doi:10.5772/65901
 41. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS.* 2016;27(11):928-937. doi:10.1177/0956462416648585
 42. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-22. doi:10.1016/0002-9343(83)91137-3
 43. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(August). doi:10.3389/fcimb.2020.00354
 44. Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):551-556. doi:10.1097/01.AOG.0000145752.97999.67
 45. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. doi:10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
 46. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-415. doi:10.1136/sti.78.6.413
 47. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: An update. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):1-9. doi:10.1128/JCM.00342-1
 48. Song Y, He L, Zhou F, et al. Segmentation, Splitting, and Classification of Overlapping Bacteria in Microscope Images for Automatic Bacterial Vaginosis Diagnosis. *IEEE J Biomed Heal Informatics.* 2017;21(4):1095-1104. doi:10.1109/JBHI.2016.2594239
 49. van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, et al. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2015;37(3):266-274. doi:10.1016/S1701-2163(15)30316-9
 50. Saxon GDGC, Edwards A, Rautemaa-Richardson R, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). *Int J STD AIDS.* 2020. doi:10.1177/0956462420943034
 51. Donders GGG, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. 2011:1163-1170. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x
 52. KCE. www.soa.kce.be (SOA TOOL 2019). <https://www.soa.kce.be/nl/>.

I. De impact en diagnostiek naar soa's bij genitale syndromen

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis is de meest voorkomende soa in Europa als in België. Het aantal geregistreerde gevallen in België is gestegen van 984 gevallen in 2002 tot 6 788 gevallen in 2016. Dit komt overeen met een stijging van 9,5/ 100 000 inwoners in 2002 tot 60,1/ 100 000 inwoners in 2016. De belangrijkste populatie zijn jonge vrouwen, 50% van de nieuwe diagnoses wordt gesteld onder de leeftijd van 25 jaar oud. De gerapporteerde cijfers zijn een onderschatting, aangezien de infectie in de meeste gevallen asymptomatisch verloopt. 2/3^{de} van de patiënten met een *C. trachomatis* infectie wordt gediagnosticeerd zonder dat de patiënt symptomen vertoont.²

Een *C. trachomatis* infectie veroorzaakt weefselschade. Het is vooral geweten dat de symptomatische vorm bij de vrouw zich uit als cervicitis, urethritis. De infectie kan verder opstijgen tot de ontwikkeling van het bekkenontstekingsyndroom (PID) met verhoogde kans op chronische pijn, ectopische zwangerschap en tubulaire infertiliteit. Bij zwangere vrouwen is er een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en neonatale transmissie. Mannen kunnen een urethritis beeld vertonen met als complicatie chronische prostatitis, epididymitis. Niet alleen urogenitale infecties komen voor. De laatste jaren wordt meer onderzoek gedaan naar extra urogenitale infectie. Deze infecties worden meestal over het hoofd gezien door het asymptomatisch verloop. Zowel anorectale als faryngeale infecties kunnen optreden. Infecties van de anorectale regio kunnen leiden tot anorectaal ongemak, proctocolitis. Een faryngeale *C. trachomatis* infectie kan zeer zeldzaam een milde keelpijn teweegbrengen.

In oude richtlijnen nam cultuur een belangrijke rol in de diagnostiek. Dit wordt nu niet meer standaard uitgevoerd in routine laboratoria wegens lage sensitiviteit, arbeid- en tijdsintensief. *C. trachomatis* is een obligaat intracellulaire bacterie. Speciale kweekbodems zijn noodzakelijk om het micro-organisme in cultuur te brengen. Met de juiste methoden zou de sensitiviteit rond de 50% liggen dit is afhankelijk van het transport, de staalafname en de ervaring van de laborant. Deze techniek vereist invasieve staalafnames een urethrale wisser bij de man en een endocervicale wisser bij de vrouw om voldoende sensitief te zijn. De antwoordtijd ligt rond één tot drie dagen.⁸

PCR is nu de meest gebruikte methode om *C. trachomatis* infecties op te sporen. Deze methode is sneller, meer sensitief en vereist geen invasieve staalafnames. Transportcondities zijn minder cruciaal voor de performantie van deze test, aangezien dode micro-organismen ook gemeten kunnen worden. Bij een vrouw is het voorkeursmateriaal een vaginale wisser. Verschillende studies hebben aangetoond dat PCR op een vaginaal staal minstens even betrouwbaar is dan op een endocervicale wisser. De sensitiviteit voor een genitale wisser varieert van 93 tot 98%, de specificiteit 97 tot 100%. Voor endocervicale wisser varieert de sensitiviteit tussen de 88 en 92%. Verschillende richtlijnen bevelen daarom het gebruik van een vaginale wisser aan bij een vrouw. Zelfafname is mogelijk wat kan leiden tot meer laagdrempelige screenings. De diagnostiek op een first void urine bij een

vrouw is niet aangewezen, de gevoeligheid is over het algemeen 5 tot 10% lager dan bij een genitale/cervicale wisser. Dit integenstelling tot de man, daar blijkt first void de voorkeur te hebben boven de urethrale wisser. Van der Pol et al. onderzochten NAAT/PCR-diagnostiek naar *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* bij 2109 patiënten met of zonder klachten. Bij mannen was de test op urine sensitiever dan op materiaal afgenomen uit de urethra (93,1% versus 92,5%) maar minder specifiek (93,8% versus 96,4%). Op grond van gebruiksgemak en de vergelijkbare testeigenschappen gaat de voorkeur uit naar onderzoek van first void urine. Om de sensitiviteit zo veel mogelijk te verhogen is het belangrijk dat de patiënt vóór afname ten minste een uur niet geplast heeft en preferentieel wordt het in de ochtend afgenomen.

Screening naar extragenitale *C. trachomatis* infecties worden nog niet courant uitgevoerd in de meeste laboratoria. Ondanks dat de meeste soa richtlijnen het aanbevelen in specifieke risicogroepen die receptieve anale en/of orale coïtus hebben ondergaan. Een anorectale infectie bij de vrouw gaat vaak ook gepaard met een genitale infectie. Enkelvoudig voorkomen wordt gezien in 5-29% van de gevallen. In tegenstelling tot de vrouwelijke populatie komt bij de MSM-populatie meestal een rectale infectie voor zonder co-infectie van de genitale regio, namelijk 91 en 70% voor respectievelijk *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae*. Extragenitale testen kunnen bij de MSM populatie dus significant meer besmettingen aantonen. Vooral het opsporen van Lymfogranuloma venereum (LGV) kan hierdoor toenemen.

C. trachomatis kan via genotypering verder onderverdeeld worden in verschillende serotypen. LGV is een *C. trachomatis* variant van het L-serotype (L1, L2 en L3). De klassieke anogenitale infecties worden veroorzaakt door serotypen D tot en met K. LGV is meer virulent en leidt tot meer ernstige sequellen dan andere serotypen. Het L-serotype dringt beter door in de dieper gelegen submucosa met als gevolg hevigere immunologische reacties dan andere serotypen. Vroeger werd het gezien als een import soa. Nu is het vooral endemisch bij de Belgische MSM populatie.⁹ Volgens de KCE richtlijnen is het aanbevolen om elk positief anorectaal staal bij een man op te sturen voor typering ongeacht de klachten, bij de vrouw alleen indien symptomatisch. De studie van Baetselier et al. heeft aangetoond dat 9,7% van de anorectale LGV infecties asymptomatisch verloopt. Een toename werd gevonden in het aantal positieve gevallen in België van 21 in 2011 naar 88 in 2016. De stijging kan verklaard worden door de toenemende sensibilisatie van de overheid uit. De confirmatietest bestaat uit de genotypering door PCR (serotype L). Het is belangrijk om deze variant op te sporen, aangezien de behandeling langer is dan bij een gewone *C. trachomatis* infectie. De therapieduur is drie weken in plaats van één dag. Met als voorkeurstherapie doxycycline 100 mg 2x/dag per os.¹⁰

De klinische impact van de andere extragenitale infecties moet verder onderzocht worden. Mogelijks heeft het een invloed op re-infectie en een verhoogde vatbaarheid van andere soa's. De behandeling is ook anders bij urogenitale en/of faryngeale infecties is de voorkeursbehandeling azitromycine 1 g in eenmalige toediening. Bij anorectale infectie wordt doxycycline 100 mg tweemaal per dag aanbevolen.

De PCR naar *C. trachomatis* infecties zou in het algemeen het meest gevoelig zijn minstens drie weken na het risicocontact. Indien eerder getest wordt en het resultaat blijft negatief te zijn. Is het aanbevolen om de test drie weken na het risicocontact te herhalen.

Chlamydia trachomatis serologie is niet aanbevolen voor de diagnose van acuut laag genitale *C. trachomatis* infecties. Een actuele of een doorgemaakte infectie valt niet te onderscheiden van elkaar. De IgM's verschijnen vaak pas drie weken na onset en verdwijnen weer snel. IgG verschijnen pas zes à acht weken na onset. Serologie heeft enkel een plaats bij de diagnose van hoog genitale infecties, lymfogranuloma venereum, infertiliteitsproblematieken, infecties van neonaten en epidemiologische studies. De negatieve predictieve waarde voor salpinx afwijkingen is immers zeer hoog wat toelaat deze afwijkingen uit te sluiten bij een negatieve serologie. Kruisreactiviteit met andere *Chlamydia species* kan voorkomen. De sensitiviteit om een doorgemaakte *C. trachomatis* infectie te meten bevestigd met PCR ligt tussen de 46 en 83% voor een vrouwelijke populatie en tussen de 40 en 54% voor een mannelijke populatie. Vrouwen zouden vaker antistoffen produceren dan mannen. Doordat het merendeel asymptomatisch drager is, zou serologie een goede manier zijn om de prevalentie in de populatie beter in beeld te brengen.¹¹

Tenslotte zijn er nog de POCT testen. POCT-testen zouden kunnen leiden tot een snellere diagnose en behandeling. Maar het nadeel is de sensitiviteit ten opzichte van NAAT. Het review artikel van Helen et al. vertoont een sensitiviteit van gemiddeld 37%, 53% en 63% voor cervicale, vaginale uitstrijkjes en first void urine bij de man. De specificiteit respectievelijk 97%, 99% en 98%.¹² IDSA raadt het gebruik van deze sneltesten af wegens een te lage sensitiviteit.¹³ Enkel in landen met een beperkte laboratoriumdiagnostiek zou het een rol kunnen spelen.

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria gonorrhoeae is de tweede meest voorkomende bacteriële soa in België na *C. trachomatis*. Het aantal geregistreerde gevallen in België is gestegen van 275 gevallen in 2002 tot 1 515 gevallen in 2016. Dit komt overeen met een stijging van 2,7/ 100 000 inwoners in 2002 tot 13,4/ 100 000 inwoners in 2016. De belangrijkste populatie zijn jonge mannen, 80% van de diagnoses wordt vastgesteld bij de mannelijke populatie. Eén derde van gevallen doet zich voor bij de MSM-populatie.¹⁴

Bij de vrouwelijke populatie met urogenitale gonorroe (30-60%) en bij de meerderheid van orofaryngeale en rectale gonorroe (70-90%) verloopt de infectie asymptomatisch. Net zoals bij een *C. trachomatis* infectie kan *N. gonorrhoeae* leiden tot PID. Bij de man verloopt een urethrale infectie 90% symptomatisch, gekenmerkt door urethritis. Als complicatie kan epididymitis, prostatitis en urethrale stricturen voorkomen. In zeldzame gevallen kan het leiden tot systematische infecties, zoals sepsis, artritis, endocarditis en vasculitis.¹⁵

Via gramkleuring kunnen gonokokken waargenomen worden als intracellulaire gramnegatieve diplokokken in neutrofiële granulocyten. Gramkleuring is vooral zinvol bij mannen. Op een first void urinestaal of een urethrale

wisser is de sensitiviteit en specificiteit voldoende. In de studie van Meyer et al. is de sensitiviteit en specificiteit van de gramkleuring, respectievelijk 95% en 97%. Bij endocervicale wissers is de sensitiviteit maximaal 40-60%. In asymptomatische patiënten, in faryngeale en rectale wissers is de sensitiviteit extreem laag. Andere bacteriën, vooral de andere *Neisseria species* hebben een gelijkaardige morfologie onder de microscoop. Deze techniek is vooral aanbevolen voor diagnostiek in ontwikkelingslanden.¹⁶

De bacteriële cultuur is steeds aangewezen om uit te voeren ongeacht de locatie van de wisser. Het is belangrijk voor de gevoeligheid van *N. gonorrhoeae* in kaart te brengen. Wereldwijd wordt een toename aan resistentie van 3^{de} generatie cefalosporines gerapporteerd. In België werd in 2016 8,0% resistentie tegen azitromycine, 0,34% tegen ceftriaxone en 45,1% tegen ciprofloxacin gedetecteerd. De sensitiviteit kan tot 85-95% bedragen in optimale omstandigheden.¹⁶ Om de sensitiviteit van de cultuur te laten toenemen zijn volgende factoren belangrijk. Staalafname is cruciaal, preferentieel een urethrale wisser bij de man en een cervicale wisser bij de vrouw. Het transport moet op kamertemperatuur gebeuren en binnen zes uur na afname geënt zijn. Langere transporttijden doen de sensitiviteit drastisch dalen. Het gebruik van selectieve bodems voorkomt overgroei door commensale flora. De samenstelling bestaat vaak uit vancomycine, colistine, co-trimoxazole en anisomycine om respectievelijk de groei te blokkeren van gram positieve en gram negatieve bacteriën, *Proteus species* en gisten.⁴ Detectie van de kolonies met MALDI-TOF heeft een positieve predictieve waarde van 99,3%.¹⁶

PCR vormt net zoals bij *C. trachomatis* de eerste keuze in de diagnostiek. De sensitiviteit en specificiteit is in het algemeen > 95% en 99%. Een combinatie PCR met *C. trachomatis* is aanbevolen. Patiënten bevestigd met gonokokken hadden in 22% een co-infectie met *C. trachomatis*.¹⁷ Bij urogenitale klachten bij de vrouw gaat de voorkeur uit naar een wisser endocervicaal of diep vaginaal. De 2^{de} keuze is een first void urine. Bij orale/rectale seks wordt aanbevolen om ook een wisser af te nemen van de respectievelijke plaats. De detectie in nasofaryngeale wissers zou gepaard gaan met een hogere kans op therapiefalen. In de keel zouden verschillende studies subtherapeutische concentraties aantonen met het standaard empirisch beleid. Daarnaast bevat de orofarynx een reservoir aan commensale *Neisseria species* wat uitwisseling van resistentiegenen zou bevorderen. Dit mechanisme zou leiden tot mozaïek penA genen, die het meest worden teruggevonden bij resistentie aan 3^{de} generatie cefalosporines.¹⁸

Afhankelijk van de gebruikte assay moet een positieve PCR van een extragenitale regio steeds bevestigd worden door het referentielaboratorium. De genetische homogeniteit tussen koloniserende *Neisseria species* in de farynx en rectale regio kunnen leiden tot kruisreactie, wat resulteert in vals positieve reacties. Dit komt vooral voor bij assays die slechts één gen meten van *N.gonorrhoeae*. Cepheid GeneXpert® CT/NG is gevalideerd voor anorectale en faryngeale wissers. Twee specifieke chromosomale doelwitten worden gedetecteerd waardoor verdere confirmatie niet noodzakelijk is.¹⁶

Tabel 2: Beschikbare commerciële assays beschikbaar voor opsporing CT/NG (Meyer et al)

Assay	Target Ng	Staaltypes
RealTime CT/NG (Abbott)	Opa gen	♀: urine, wisser (vaginaal, endocervicaal) ♂: urine, urethrale wisser
Cobas CT/NG (Roche)	Twee verschillende genen in de DR9 regio	urine wisser (vaginaal, endocervicaal, urethraal, rectaal, faryngeaal)
APTIMA Combo 2 Assay (Hologic)	16S-rRNA	urine wisser (vaginaal, endocervicaal, urethraal, rectaal, faryngeaal)
Xpert CT/NG (Cepheid)	Twee verschillende targets	urine wisser(vaginaal, endocervicaal, urethraal, rectaal, faryngeaal)
BD MAX GC (BD)	OpcA gen	urine wisser (vaginaal, endocervicaal)
Allplex™ CT/NG/MG/TV (Seegene)	Drie genen specifiek voor NG	Urine Genitaal, cervicaal, keel
ResistancePlus GC (SpeedX)	Twee verschillende targets Opa en PorA	urine wisser(vaginaal, endocervicaal, urethraal, rectaal, faryngeaal)

Het grote nadeel van PCR is dat resistentie niet op een adequate manier kan bepaald worden. In house PCR's zijn beschikbaar voor het meten van resistentie tegen penicilline, tetracycline, macroliden, 3^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones. Voor de meeste assays blijft de sensitiviteit en specificiteit laag door het uitgebreid aantal genen dat betrokken is bij resistentie ontwikkeling.¹⁹

SpeedX heeft de eerste commerciële multiplex assay, ResistancePlus GC, uitgebracht die gelijktijdig *N. gonorrhoeae* detecteert door middel van twee specifieke targets (opa & porA) en de gevoeligheid/resistentie voor ciprofloxacin door middel van gyrA S91F en gyrA S91 wildtype. Ciprofloxacin resistentie zou ook gecorreleerd zijn met mutaties in gyrA 95, slechts één van de 549 stalen met verhoogde MIC voor ciprofloxacin zou een enkelvoudige in gyrA 95 bevatten. De assay vertoont een sensitiviteit en specificiteit van 100% voor de detectie van mutaties in gyrA S91 in vergelijking met genotypering. Een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk, 99,7% en 99,6% in vergelijking met fenotypische gebaseerde gevoeligheidsbepalingen. Het zou gebruikt kunnen worden als ceftriaxone sparende optie in gebieden met een hoge resistentiegraad. De WHO beveelt een ander empirisch schema aan wanneer de resistentie de threshold van 5% overstijgt. De resistentiegraad voor ciprofloxacin is 53%.²⁰ De BASH 2018 richtlijnen raden het gebruik van ciprofloxacin aan als 1^{ste} keuze indien fenotype of genotypische gevoeligheid beschikbaar is. Voor orofaryngeale gonorroe zou het effectiever zijn dan ceftriaxone door de betere penetratie. Voor een ongecompliceerde infectie zou een eenmalige toediening van 500 mg per os voldoen. Commerciële assays voor ceftriaxone en azitromycine resistentie zijn anno 2020 nog niet beschikbaar.

POCT-testen hebben een te lage sensitiviteit om PCR te vervangen. De sensitiviteit varieert van 12,5% tot 94% en de specificiteit tussen 89% en 99,8%. In deze studies is het referentiemiddel vaak cultuur waardoor de sensitiviteit in praktijk nog lager zal liggen.¹⁶

In België wordt de screening naar CT/NG slechts tweemaal per jaar terugbetaald. Wanneer een patiënt op meer dan één locatie getest zou worden, zouden de kosten hoog op kunnen lopen voor de patiënt. Om dit te vermijden zouden stalen van dezelfde patiënt gepooled kunnen worden. In de studie van Sultan et al. werd een MSM populatie gescreend op CT/NG door middel van zelf afgenomen wissers op drie locaties (faryngeaal, rectaal, first void urine). De stalen werden zowel gepooled geanalyseerd als elk apart. De sensitiviteit voor *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis* op de gepoolde stalen waren respectievelijk, 92% en 90%. Voor enkelvoudig geanalyseerde stalen respectievelijk, 96% en 99%. Wanneer de enkel faryngeale infecties werden uitgesloten steeg de sensitiviteit voor *N. gonorrhoeae* gepoolde stalen naar 94%. De hypothese hierachter is dat faryngeale infecties vaak gepaard gaan met een lage bacteriële lading, bovendien is de zelfafname van de keel moeilijker dan de twee andere anatomische locaties.²¹ Het voordeel van het poolen zou de analyses beschikbaar maken voor 1/3^{de} van de kostprijs. Heden doet geen enkele richtlijn hierover aanbevelingen. Goede validatiestudies zijn noodzakelijk vooraleer te implementeren.

Trichomonas vaginalis

Het is de meest voorkomende niet virale soa. Jaarlijks zouden wereldwijd 143 miljoenen nieuwe gevallen optreden. In tegenstelling tot *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* zou de prevalentie het hoogste zijn bij een leeftijd tussen de 40 en 49 jaar oud. *T.vaginalis* infecteert de vagina en urethra bij de vrouw, bij de man enkel de urethra. Een co-infectie met andere soa's komt frequent voor. Het zou een voorbeschikkende factor zijn voor Hiv-infecties.

In de meeste gevallen verloopt een infectie asymptomatisch. Ongeveer 80% van de *T.vaginalis* infecties zou zowel in mannen als vrouwen asymptomatisch verlopen. Bij de vrouw kan het symptomen van vaginitis, cervicitis veroorzaken. Het typische aardbeienaspect van de cervix wordt slechts in een klein deel van de gevallen waargenomen (2%). Als complicatie PID en vroeggeboorte. Bij de man kan het urethritis en zeldzaam complicaties van prostatitis, epididymo-orchitis veroorzaken.²² Rectale en faryngeale screening voor *T.vaginalis* is niet aanbevolen.

Het microscopisch onderzoek van een wet mount wordt routinematig uitgevoerd. Het is een snelle techniek met een hoge specificiteit, maar met een lage sensitiviteit. Belangrijk is dat het preparaat zo snel mogelijk bekeken wordt. De sensitiviteit van het onderzoek daalt met 20% per uur na afname. Dit komt doordat *T. vaginalis* snel zijn motiliteit verliest. De sensitiviteit is vooral het hoogste bij vrouwen, 45-60% in optimale omstandigheden. Bij de mannen ligt dit nog lager, 30% bij urethrale wissers.⁴

Cultuur was voor de komst van PCR de gouden standaard, een sensitiviteit van 75-96% en een specificiteit van 100%. Deze methode is arbeidsintensief. Dagelijks moet een druppel van de cultuur microscopisch onderzocht worden. Een evolutie was de beschikbaarheid van het Inpouch systeem van Biomed Diagnostics. Hierbij kan het

cultuurmilieu dagelijks rechtstreeks onder de microscoop bekeken worden zonder een uitstrijkje te maken. De antwoordtijd bedraagt drie tot zeven dagen. Cultuur heeft een rol in laboratoria waar PCR niet beschikbaar is en om de gevoeligheid te bepalen tegen metronidazole. De resistentiecijfers voor metronidazole zou 4 tot 10% bedragen. De resistentiebepaling wordt niet standaard uitgevoerd in routine microbiologielaboratoria. In een Belgische studie van Donders et al. werd onderzoek gedaan naar de oorzaak van wederkerende *T.vaginalis* infecties. Van de 2790 positieve *Trichomonas vaginalis* in een uitstrijkje trad bij 26,5% van de gevallen een herhal op na één tot vijf jaar. Dit zou niet het gevolg zijn van resistentie. Maar de hoge cijfers zouden eerder te wijten zijn aan inadequate behandeling. Aan de hand van een vragenlijst gericht aan behandelende artsen bleek dat slechts 25% van de artsen de partner ook zouden behandelen.²³

PCR wordt aanbevolen wanneer microscopisch onderzoek negatief is. PCR zou drie tot vijf keer meer sensitief zijn dan microscopisch onderzoek. Het heeft de voorkeur boven cultuur. Verschillende commerciële assays zijn beschikbaar. Bij de vrouw wordt vaginale secreties aanbevolen, urine is minder sensitief. Bij de man wordt first void urine of een urethale wisser aanbevolen. De sensitiviteit bedraagt 88-97% bij vaginale of endocervicale wissers, en een specificiteit van 98-99% afhankelijk van de gebruikte assay. Enkel de commerciële assay, Xpert® TV van Cepheid zou gevalideerd zijn om *T. vaginalis* op te sporen in urine bij de man. Het is steeds aanbevolen om de partner te behandelen ongeacht het klinisch beeld volgens de SOA-richtlijnen.¹³

POCT test, OSOM Trichomonas rapid test (Sekisui Diagnostics) is beschikbaar met een sensitiviteit tussen 80-94% en een specificiteit van 95%. Binnen de 30 minuten wordt een resultaat bekomen. Wel moet rekening gehouden worden met vals positiviteit in een populatie met een lage prevalentie.^{24,25} De IUSTI 2018 en CDC 2015 richtlijnen verkiezen PCR voor de diagnostiek.²⁶

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma genitalium is een opkomende bacteriële soa. Een meta-analyse heeft aangetoond dat prevalentie binnen een algemene populatie 1,3% is in ontwikkelde landen en 3,9% in ontwikkelingslanden. Bij hoogrisicogroepen, zoals vrouwelijke prostituees ligt de prevalentie rond 15,9%²⁷. Co-infecties met andere bacteriële soa's komt voor. Vooral met *C. trachomatis*. *M. genitalium* kan ook gedetecteerd worden ter hoogte van de anorectale regio, maar voorkomen ter hoogte van de keel is zeldzaam. Meestal verloopt een infectie asymptomatisch. Bij de mannelijke populatie is het gecorreleerd met niet-gonorroïsche urethritis (NGU). In 10-35% van NGU-casussen wordt *M. genitalium* gedetecteerd. Voor andere aandoeningen, zoals proctitis, prostatitis en epididymitis is de evidentie zeer beperkt. Voor de vrouwelijke populatie is beperkte evidentie beschikbaar dat het gecorreleerd is met cervicitis en PID.²⁸ Behandeling wordt volgens de CDC2015, IUSTI 201, BASHH 2018 en ASHA 2015 richtlijnen bij symptomen aanbevolen. De partner dient ook steeds behandeld te worden. KCE heeft voorlopig nog geen richtlijnen uitgebracht.

Voor de diagnostiek is gramkleuring geen optie wegens afwezigheid van een celwand bij *M. genitalium*. Cultuur wordt niet uitgevoerd in de routine microbiologielaboratoria. Het is een traag roeiende obligaet intracellulaire bacterie. Speciale kweekbodems zijn noodzakelijk. De groei duurt één tot zes maanden.

NAAT is de preferentiële techniek om *M. genitalium* op te sporen. Bij een vrouw is de 1^{ste} keuze een genitale wisser, bij een man first void urine. Bij de MSM populatie kan een rectale wisser nuttig zijn. Bij een positief resultaat wordt steeds aanbevolen om de macrolide resistentie na te gaan volgens de BASHH 2018, ASHA 2018 en IUSTI 2016 richtlijnen. IUSTI 2016 raadt ook fluorochinolone resistentiebepaling aan bij een resistentiegraad van > 5%.^{29,30} *M. genitalium* is net zoals *N. gonorrhoeae* een micro-organisme dat snel resistentie verwerft. In 2017 zou de algemene resistentie tegen macroliden 46,3% en tegen fluorochinolonen 6% bedragen. Volgens de studie van De Baetselier et al. liggen de resistentiecijfers in België hoger, 76,6% van de geanalyseerde isolaten zou ofwel resistent zijn aan macroliden ofwel aan fluorochinolonen. De cijfers kunnen een vertekend beeld geven doordat 33% van de stalen van een MSM populatie was.³¹ De studie van Pitt et al. zou een resistentiegraad aantonen van 82% voor macroliden en 4,9% voor fluorochinolones bij stalen van soa klinieken in het Verenigd Koninkrijk.³² Een grote studie van Unemo et al. zou een resistentiegraad aantonen van 41,1% voor macroliden en 6,8% voor fluorochinolones bij stalen van soa klinieken in de Scandinavische landen.³³ De hypothese achter de hoge resistentiecijfers zou selectiepressure zijn door eenmalige toedieningsmomenten van azitromycine bij andere genitale infecties.

Fenotypische resistentiebepaling is niet eenvoudig doordat het micro-organisme moeilijk in cultuur te brengen is. Genotypische resistentie krijgt de voorkeur in het routine microbiologielaboratorium. Resistentie voor macrolide ontstaat door een basemutatie ter hoogte van positie A2058 of A2059 van het 23S rRNA. Resistentie voor fluorochinolones wordt opgespoord door te kijken naar mutaties in de topo-isomerase enzymen, zichtbaar door mutaties van het parC en gyrA gen. Het aanbod aan commerciële testen voor resistentiebepaling begint toe te nemen. Allplex™ MG & AziR Assay is een multiplex PCR dat *M. genitalium* detecteert samen met zes mutaties die gerelateerd zijn aan macrolideresistentie. Heden zijn nog geen onafhankelijke validatiestudies gepubliceerd, waardoor geen uitspraak kan gedaan worden naar de performantie van deze test. Deze test kan best in batch gebeuren, waardoor het vooral geschikt is voor laboratoria met een hoge prevalentie. SpeeDx ResistancePlus®MG FlexiBle is een assay beschikbaar voor de GeneXpert. Volgens de studie van Drud et al. zou het een sensitiviteit hebben van 96,1% en een specificiteit van 98,5% en 100%, respectievelijk voor een genitale wisser en urine.³⁴ Commerciële testen voor het opsporen voor fluorochinoloneresistentie zijn ook reeds beschikbaar. Zo heeft Seegene Allplex™ MG & MoxiR assay op de markt gebracht. De gouden standaard blijft echter het opsporen van de resistentiegenen tegen macroliden en fluorochinolonen via sequencing. Indien resistentiebepaling niet mogelijk is wordt het aanbevolen om drie weken na start van therapie zich opnieuw te laten testen.³⁵

Mollicuten uitgezonderd Mycoplasma genitalium

De mollicuten zijn een klasse van bacteriën die geen celwand bevatten. *Mycoplasma* en *Ureaplasma* zijn de voornaamste soorten. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* en *Ureaplasma parvum* worden frequent teruggevonden in de urogenitale tractus. Bij asymptomatische vrouwen is de prevalentie van *Ureaplasma species* 80% en 10-20% voor *M. hominis*.³⁶ Bij asymptomatische mannen is de prevalentie van *Ureaplasma species* 5-15%. Vanaf 2002 wordt een onderscheid gemaakt tussen *Ureaplasma species*. *U. urealyticum* zou het meest pathogeen zijn.

Bij de man is *M. hominis* niet gerelateerd aan een ziektebeeld. *U. urealyticum* zou bij een hoge bacteriële lading zeldzaam urethritis kunnen veroorzaken. In 40-80% van de gevallen dat het gedetecteerd wordt bij NGU zou het niet de veroorzakende pathogeen zijn. Bij de vrouwelijke populatie is onvoldoende bewijs beschikbaar dat *M. hominis*, *U. parvum* of *U. urealyticum* een inflammatoire reactie (vaginitis, cervicitis, urethritis, PID) zou veroorzaken. De concentraties zouden toenemen bij bacteriële vaginose. Maar dit zou eerder een gevolg zijn in plaats van een causaal verband. Een studie heeft aangetoond dat door het toedienen van metronidazole de concentraties terug zakken. Mollicuten zijn in vitro niet gevoelig aan metronidazole. Een herstel van de vaginale flora leidt dus tot eradicatie. Op dit moment is enkel voldoende evidentie beschikbaar voor pathogeniciteit bij chorio-amnionitis voor de vrouwelijke populatie. *Ureaplasma urealyticum* en *Mycoplasma hominis* zijn de meest afgezonderde micro-organismen, respectievelijk 47 en 30% van de cultuurpositieve chorio-amnionitis. In zwangere vrouwen zonder PPRM komt het zeer zeldzaam voor in het chorioamnion (<5%).³⁷

Bacteriële cultuur is gebaseerd op de metabole eigenschappen van *Mycoplasma species* en *Ureaplasma species*. *Mycoplasma spp* hydrolyseert arginine, *Ureaplasma spp* ureum. De cultuur wordt semi-kwantitatief afgelezen. Het nadeel van cultuur is dat het geen onderscheid maakt tussen *U. urealyticum* en *U. parvum*. Door het gebrek aan onderscheid heeft bacteriële cultuur geen rol meer in de diagnostiek. Op basis van PCR kan onderscheid gemaakt worden tussen *U. urealyticum* en *U. parvum*. Verschillende commerciële assays zijn beschikbaar.

De CDC 2015 en IUSTI 2018 richtlijnen raden op basis van de huidige evidentie geen routine diagnostiek en behandeling van deze pathogenen aan bij soa gerelateerde syndromen. IUSTI vermeldt dat enkel bij NGU *U. urealyticum* een beperkte plaats zou hebben indien andere veel voorkomende veroorzakers negatief zijn. *U. urealyticum* dient dan opgespoord te worden met een kwantitatieve PCR. Enkel een hoge bacteriële lading zou kunnen leiden tot symptomen. > 1 000 kopieën/mL bij een first void urine zou een significante predictor zijn. De evidentie blijft beperkt. Heden zijn er geen studies die aantonen dat eradicatie gepaard gaat met beterschap van de NGU symptomen.³⁸

Rol van multiplex soa-panels

De laatste jaren neemt het aantal multiplex PCR panels toe. Het klinisch beeld dat soa's veroorzaken valt niet altijd te onderscheiden van elkaar. Commerciële assays zijn op de markt gekomen die tot 12 verschillende soa's tegelijk detecteren. De populairste zijn deze die de top zes meest voorkomende soa's bevatten: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* en *M. hominis*. De sensitiviteit en specificiteit is gelijkaardig aan de monoplex PCR reacties. In de studie van Fernandez et al. werd de AnyplexTM II STI-7 van Seegene vergeleken met de referentiemethode voor CT/NG en TV detectie.³⁹ Voor zowel urogenitale als rectale stalen werd een hoge sensitiviteit en specificiteit bekomen. Volgens sommige studies zal het de nieuwe gouden standaard worden. Het laat toe om verbanden tussen de verschillende SOA's te onderzoeken.⁴⁰ De IUSTI 2018 richtlijnen waarschuwen voor overbehandeling van *Ureaplasma species* en *M.hominis* door deze panels.⁴¹ Het is aanbevolen om resultaten van deze panels selectief te rapporteren naargelang de aanvraag.

2. Laatste evoluties in de diagnostiek naar fluor vaginalis

Bacteriële vaginose

Bacteriële vaginose (BV) is één van de meest voorkomende oorzaken van vaginale afscheiding. Het is in 40-50% van de gevallen de oorzaak van vaginitis. Vroeger werd *G.vaginalis* als enige veroorzaker beschouwd van BV. Verschillende studies melden een detectiegraad van 98-100% bij vrouwen met BV. Maar ook in 55% van de vrouwen zonder BV. Het is een sensitieve, maar geen specifieke marker voor BV. BV wordt echter niet veroorzaakt door één micro-organisme, maar door een dysbiose van verschillende micro - organismen. Een shift treedt op van een microbioom gedomineerd door *Lactobacillus species*, naar een meer heterogeen microbioom met verschillende anaeroben. Dit gaat gepaard met een stijging van de vaginale pH. Lactobacillen hebben een beschermde werking tegen infecties door de productie van antimicrobiële stoffen (waterstofperoxide, melkzuur en bacteriocines).

BV is geassocieerd met vroeggeboorte (PPROM), verhoogde kans op soa's en PID. In 50% van de gevallen verloopt een bacteriële vaginose asymptomatisch. Screening wordt daarom volgens de richtlijnen enkel aanbevolen bij symptomatische vrouwen. Naast een dysbiose wordt BV ook gekenmerkt door clue cells. Vaginale epitheelcellen bedekt met bacteriën waardoor deze een gestippeld uiterlijk krijgen onder de microscoop.

De gouden standaard om klinisch bacteriële vaginose op te sporen zijn de Amsel criteria (1983). Drie van deze criteria moeten afwijkend zijn om de diagnose te kunnen stellen (zie tabel 3).⁴² De sensitiviteit zou en specificiteit zouden, respectievelijk variëren van 37-70% en 94 tot 99%.⁴³ Gutman et al. hebben aangetoond dat deze criteria verder vereenvoudigd kunnen worden door enkel te kijken naar de pH en aminetest.⁴⁴

Tabel 3: Overzicht Amsel criteria

Amsel criteria	Eigenschappen
PH > 4,5	Een waarde onder de 4,5 sluit zowel een bacteriële vaginose als een <i>T. vaginalis</i> infectie uit. Volgens verschillende studies zou dit de het Amsel criterium zijn met de hoogste sensitiviteit, 89%. Het is bovendien eenvoudig om uit te voeren. Met een droog wattenstokje wordt vaginaal slijm afgenomen en aangebracht op een pH teststrip.
Positieve amine test	Een geurtest waarbij vaginaal slijm wordt toegevoegd aan een 10% KOH-oplossing. Een visgeur wijst op een positief resultaat. Deze geur wordt gecreëerd door de amines geproduceerd door de overgroei aan anaërobe bacteriën. Deze test heeft de hoogste specificiteit, 93%. Indien de patiënt het zelf opmerkt dient de test niet uitgevoerd te worden.
Clue cells	Fluor wordt onderzocht onder een microscoop. Heden wordt dit niet meer standaard uitgevoerd en wordt het uitbesteed aan het microbiologie laboratorium.
Homogene wit-grijze fluor	Zeer subjectief criterium. In studie van Fernando et al. was 60% van de stalen niet specificeerbaar.

De gramkleuring is sinds 1965 de gouden standaard om BV op te sporen. Verschillende scoresystemen zijn ontwikkeld om de sensitiviteit en specificiteit te verhogen. De Spiegel criteria (1983) was het eerste scoresysteem om de gramkleuring te beoordelen. Een onderverdeling werd gemaakt tussen normale flora en bacteriële vaginose. In 1991 werd de Nugent score ontwikkeld wat heden nog steeds de gouden standaard is om bacteriële vaginose op te sporen (zie afbeelding 4). Een schaal van 0 tot 10 wordt gebruikt, waarbij de score de gewogen som is van de volgende bacteriële morfotypes: grote grampositieve staafjes (nl. de *Lactobacillen*), kleine gramnegatieve tot gramvariabele staafjes (*Gardnerella vaginalis* en *Bacteroides spp.*) en gekromde gramnegatieve staafjes (*Mobiluncus spp.*). Minstens 10 velden moeten bekeken worden. Een score van 7 tot 10 wordt beschouwd als bacteriële vaginose, 4 tot 6 als veranderde vaginale flora, mogelijk bacteriële vaginose en 0 tot 3 als normaal. Het verschil met de Spiegel criteria is de exclusie van grampositieve kokken in de boordeling van BV en de toevoeging van de intermediaire groep. De intermediaire groep wordt beschouwd als een overgangszone tussen normale flora en BV. Dit creëert een grijze zone. Als oplossing kan rekening gehouden worden met de aanwezigheid van clue cels. Het intermediair gedeelte 4-6, kan als volgt geïnterpreteerd worden. Indien clue cels afwezig zijn, is de kans op BV klein. Indien clue cels aanwezig zijn, is BV meer waarschijnlijk. Het nadeel van de Nugent score is de nood aan expertise en tijdsroven.⁴⁵

Tabel 4: Weergave Nugent scoresysteem

Score	<i>Lactobacillus</i> morfotypes: grote grampositieve staven		<i>Gardnerella</i> en <i>Bacteroides spp</i> morfotypes: kleine gramnegatieve/variabele staven		<i>Mobiluncus</i> morfotypes: Gebogen gramvariabele staven
0	4+	+	0	+	0
1	3+		1+		1+ of 2+
2	2+		2+		3+ of 4+
3	1+		3+		
4	0		4+		
Scoresysteem: 0 = 0; 1 + = 1 ; 2+ = 1-4 ; 3+ = 5-30 ; 4 + = ≥ 30					
Totale score: 0 – 3: normaal; 4 -6 intermediair; 7 -10 bacteriële vaginose					

In 2002 werden de Hayson-Ison criteria ontwikkeld. Hierbij wordt niet gekeken naar de kwantitatieve hoeveelheden van de verschillende micro-organismen. Maar naar de relatieve hoeveelheid van *Lactobacillen* ten opzichte van *Gardnerella* bij een 1 000x vergroting. Drie gradaties zijn aanwezig (zie tabel 5). In de studie van Chawla et al. werden 213 vaginale stalen met een vermoeden van bacteriële vaginose gediagnosticeerd door beide scoresystemen te gebruiken. De sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van de Nugent score was, respectievelijk 100 en 88,1%. Vooral een goede correlatie wordt bekomen tussen groep één en drie van beide scoresystemen, groep twee van Hayson criteria vertoonde meer afwijkingen. Hayson criteria zou zo leiden tot meer vals positieven resultaten. Het is een goed alternatief voor de Nugent score wat minder tijd en expertise vereist, maar de specificiteit is lager.⁴⁶

Tabel 5: Weergave Hayson-Ison criteria

	<i>Lactobacillus</i> morfotypes	<i>Gardnerella</i> morfotypes
I Normaal	Veel	Weinig
II Intermediair	Gelijkaardig	Gelijkaardig
III Bacteriële vaginose	Weinig	Veel

Via microbiomsequencing is een beter inzicht bekomen in de etiologie van bacteriële vaginose. Niet alleen *Gardnerella*, *Mobiluncus* en de *Lactobacillen* spelen een belangrijke rol om bacteriële vaginose te definiëren. Maar ook de volgende micro-organismen: *Atopobium vaginae*, *Megasphaera types*, *Leptotrichia amnionii*, *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Eggerthella hongkongensis*, *Prevotella species*, BVAB1 en BVAB3 worden meer teruggevonden bij vrouwen met bacteriële vaginose. Deze micro-organismen zijn vooral waarneembaar met PCR methoden.⁴⁷

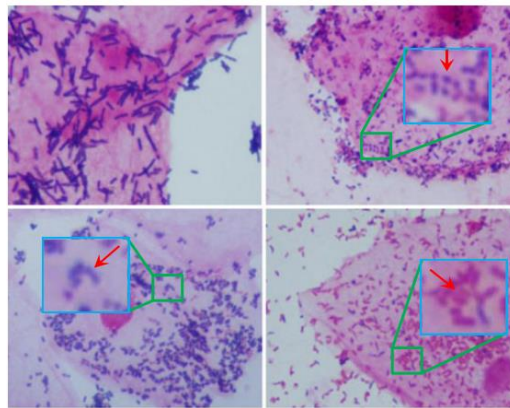
De eerder vermelde score systemen zijn vooral gebaseerd op de aanwezigheid van Lactobacillen. Vier *Lactobacillus species* worden het meest terug gevonden: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* en *L.jensenii*. De studie van Ravel et al. heeft via sequencing bevestigd dat het grootste deel van asymptomatische patiënten (72,2%) hun vaginaal microbiom bestaat uit *Lactobacillus species*. Maar in sommige asymptomatische patiënten wordt het vaginaal microbiom gedomineerd door anaerobe micro-organismen zonder aanwezigheid van Lactobacillen. De hypothese is dat bepaalde anaerobe bacteriën, zoals *Atopobium spp*, *Leptotrichia spp* en *Megasphaera spp* de rol van de *Lactobacillus species* overnemen door melkzuur te produceren.

Verschillende commerciële multiplex PCR assays zijn beschikbaar. Kwantitatieve PCR is steeds aanbevolen om relatieve hoeveelheden weer te geven tussen verschillende micro-organismen. Een consensus over de belangrijkste groepen bacteriën is nog niet bekend. Wat ook blijkt uit de diversiteit aan merkers waar de assay gebruik van maken om BV vast te stellen. Verder onderzoek dient ook te gebeuren naar de ideale cutoff waarden voor deze verschillende markers. Enkele studies maken gebruik van machine learning om dit te bekomen. Door de ideale cutoff waarden van Ct waarden te vergelijken naargelang de Nugent score door middel van logistieke regressie en random forest models.

Tabel 6: Commerciële moleculaire assays voor detectie BV

Assay	Quantitatief of kwalitatief	BV merkers
NuSwab® (Labcorp, Burlington)	Semi- kwantitatief; kwalitatief	<i>L.crispatus</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , BVAB2, <i>Megasphaera-1</i>
SureSwab® real time PCR assay (Quest diagnostics)	Kwantitatief; kwalitatief	<i>Lactobacillus spp</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Megasphaera species</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>
BD MAX real-time PCR assay (Becton)	Kwantitatief; kwalitatief	<i>Lactobacillus spp</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Megasphaera species</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , BVAB2
BV multiplex assay (Medical Diagnostic Laboratories)	Kwantitatief; kwalitatief	<i>Lactobacillus spp</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Megasphaera species</i>
Allplex Bacterial Vaginosis plus Assay (Seegene)	Kwantitatief; kwalitatief	<i>Lactobacillus spp</i> * (<i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L.jensenii</i>), <i>Atopobium vaginae</i> *, <i>Megasphaera type 1</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> *, BVAB2, <i>Mobiluncus spp</i> (<i>M. mulieris</i> , <i>M. curtisii</i>), <i>Bacteroides fragilis</i>

Daarnaast wordt machine learning ook toegepast op microscopiebeelden van gramkleuringen. In de studie van Song et al. werden 105 vaginale gramkleuringen onderzocht door middel van een machine learning algoritme. De resultaten werden vergeleken met een persoon met drie jaar microscopie ervaring en een expert met meer dan 10 jaar ervaring. Een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 58,3 en 87,1% werd bekomen via het algoritme. Dit lag lager dan de persoon met drie jaar microscopie ervaring die een sensitiviteit en specificiteit behaalde van respectievelijk 75,0 en 87,1%. De lage sensitiviteit kan verklaard worden door de sterke overlap van verschillende micro-organismen op een vaginale gramkleuring waardoor een computer moeilijk onderscheid kan maken tussen de verschillende morfotypes (zie afbeelding 3). Vooral een Nugent score onder de twee en boven de acht zorgt voor afname van de accurateheid. Een score onder de twee en boven de acht wordt gekenmerkt door, respectievelijk overlappende *Lactobacillen* en *Gardnerella vaginalis*.⁴⁸



Figuur 3: Overlappende bacteriën maken een morfologisch onderscheid moeilijk voor een AI gestuurd algoritme.

De studie van Schalkwyk et al. concludeert dat moleculaire methoden meer accuraat en objectief zijn dan de gramkleuring. Ondanks toepassing van scoresystemen blijft interindividuele presentatie immers een groot probleem. Het zou een oplossing bieden voor de grijze zone binnen de Nugent score. Het grote nadeel van de implicatie van deze assays zijn op dit moment de kostprijs, antwoordtijd en onvoldoende expertise.⁴⁹

De CDC 2015 richtlijnen raden PCR nog niet aan wegens te weinig ervaring. IUSTI 2018 richtlijnen verkiezen de Hayson-Ison criteria.²⁶ In de toekomst wanneer meer evidentie beschikbaar is voor de interpretatie van de PCR methoden zou het een belangrijke rol kunnen spelen in toekomstige richtlijnen.

Vaginale candidiasis

Vaginale candidiasis (VC) is 2^{de} meest voorkomende vaginale infectie na bacteriële vaginose. 75% van de vrouwen zal minstens éénmaal in hun een infectie doormaken. Het uit zich als jeukklachten en vaginale afscheiding. In 80-89% wordt het veroorzaakt door *Candida albicans*. Andere gisten die VC kunnen veroorzaken zijn de *Candida non albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *Saccharomyces cerevisiae*. Deze treden vaak op na uitselectie door eerdere behandeling met azolederivaten. De symptomen zouden milder zijn dan bij *C. albicans*. Menginfecties kunnen voorkomen.

Voor de diagnostiek wordt een vaginale wisser van de afscheiding aanbevolen. Gramkleuring zou een sensitiviteit hebben van 65%. Cultuur is aanbevolen om een differentiatie te kunnen maken tussen *C. albicans* en *C. non albicans*. Cultuur is positief in 30-50% van de gevallen met negatieve microscopie. Semi-kwantitatieve beantwoording is gecorreleerd met de specificiteit. Meer dan 20% van de vrouwen zou gekoloniseerd zijn met *Candida species* zonder klinische symptomen.

De CDC 2015, IUSTI 2018 en BASHH 2019 richtlijnen raden microscopie met bijhorende cultuur aan voor de diagnose van vaginale candidiasis. BASHH 2019 raadt cultuur enkel aan bij terugkerende Candida infecties met eventuele gevoeligheidsbepaling naargelang de klinische situatie Een terugkerende Candida infectie wordt gedefinieerd als minstens 4 hervallen binnen het jaar. Bij gevoeligheidsbepaling zou rekening moeten gehouden worden dat azoles minder werkzaam zijn in een zuur vaginaal milieu.⁵⁰

Aerobe vaginitis

De term aerobe vaginitis (AV) is ontstaan in 2002. Het ziektebeeld is in tegenstelling tot bacteriële vaginose gekenmerkt door inflammatie. Met een afname in *Lactobacillus species* en een toename van aerobe gastro-intestinale bacteriën, zoals *Escherichia coli* en groep B *Streptococcus*. Klinisch gekenmerkt door vaginale pijn bij betrekkingen, overvloedig gelig vaginaal verlies, met slecht ruikende geur die afwijkt met deze van bacteriële vaginose. De PH bedraagt > 5-6. Als complicatie kan vroeggeboorte optreden bij zwangere vrouwen. De prevalentie is 5-24% in een populatie met vaginale klachten. De diagnose gebeurt door wetmount microscopie en het preparaat wordt beoordeeld met behulp van de AV-score bedacht door Donders et al.⁵¹ PCR methoden bestaan op dit moment nog niet om het ziektebeeld op te sporen. Verdere evidentie is noodzakelijk om rekening te houden met deze aandoening.

Tabel 7: AV-score toegepast op rechtstreeks microscopisch onderzoek met 400x vergroting

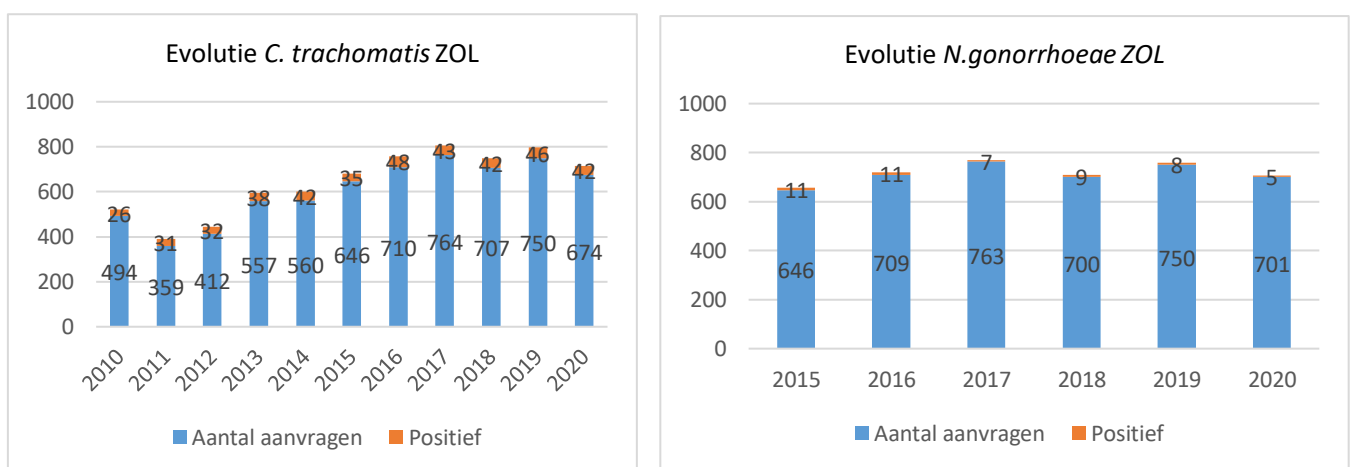
AV score	Lactobacillen	Leukocyten	Toxische leukocyten (*)	Flora	Parabasal epitheliocytes
0	I en IIa	≤ 10	Geen	Geen	Geen of <1%
1	IIb	>10 en ≤10 epitheelcellen	≤50% vd leukocyten	Kleine coliforme bacillen	≤10%
2	III	>10 epitheelcellen	>50% vd leukocyten	Kokken of ketens	>10%
I: zuiver lactobacillen; IIa gemengde flora met vooral lactobacillen, IIb gemengde flora met weinig lactobacillen III: afwezigheid lactobacillen bekeken op 400x met rechtstreekse microscopie.					
AV score: <3: geen tekens van AV; 3 -4 lichte AV; 5-6 intermediaire AV; ≥ 6 ernstige AV					

3. Op welke wijze kan de diagnostiek van genitale syndromen geoptimaliseerd worden binnen ZOL?

Chlamydia trachomatis en *Neisseria gonorrhoeae*

De laatste jaren neemt het aantal aanvragen naar CT/NG toe in ZOL (zie afbeelding 4). De positiviteitsratio blijft sinds de introductie van PCR voor *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* stabiel, respectievelijk 5,3 – 8,6% en 0,7 – 1,%. In ZOL, net zoals in vele andere laboratoria is de analyse van rectale en orofaryngale CT/NG screening nog niet standaard beschikbaar. Gezien de toenemende evidentie. Zou het aanbevolen zijn om deze analyses te implementeren conform de verschillende richtlijnen. Wat potentieel de positiviteitsratio kan laten toenemen. Voor de detectie van *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* wordt in ZOL gebruik gemaakt van de GeneXpert CT/NG assay. Deze assay is gevalideerd om rectale en orofaryngeale wissers uit te voeren. In België wordt de PCR voor CT/NG slechts tweemaal per jaar terugbetaald. Om kostenefficiënt te werken voor de patiënt is het aanbevolen om voor elke anatomische locatie een andere wisser te gebruiken. Deze in het labo te poolen. Indien de gepoolde stalen positief zijn, kunnen de wissers nog apart getest worden om zo de exacte locaties van besmetting vast te stellen. Wanneer een rectale wisser positief is voor *C. trachomatis* bij een man of bij een symptomatische vrouw is het aanbevolen om het staal op te sturen naar ITG om LGV uit te sluiten. Voor de resistentie tegen *N. gonorrhoeae* op te sporen dient bijhorend ook steeds een cultuur ingezet te worden. Bij groei dient een reïncultuur opgestuurd te worden naar het ITG.

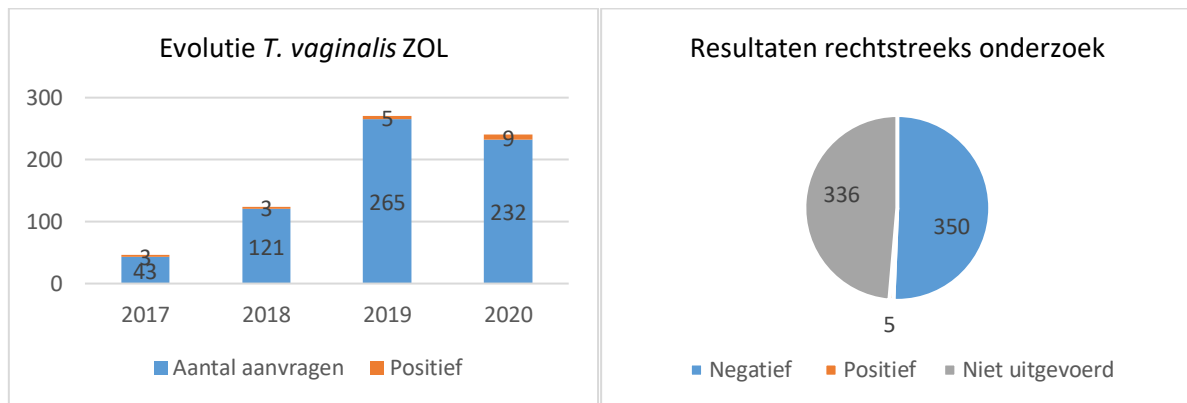
De invoer van deze analyses zal teruggekoppeld moeten worden naar de clinicus om het belang van extragenitale infecties aan te tonen. De praktische soa-tool 2019 van het KCE kan hierbij de clinicus bijstaan.⁵² Daarnaast is ook meer sensibilisatie nodig dat niet invasieve afnames minstens even sensitief en specifiek zijn dan de invasieve afnames die heden nog frequent worden uitgevoerd in ZOL (zie tabel 9). Als laatste aanbeveling kan een project opgestart worden om een platform te creëren voor soa zelftests via het labo uit, om soa-screeningen meer toegankelijk te maken voor risicopopulaties.



Figuur 4: Weergave evolutie *T.trachomatis* en *N. gonorrhoeae* aanvragen in functie van het jaar

Trichomonas vaginalis

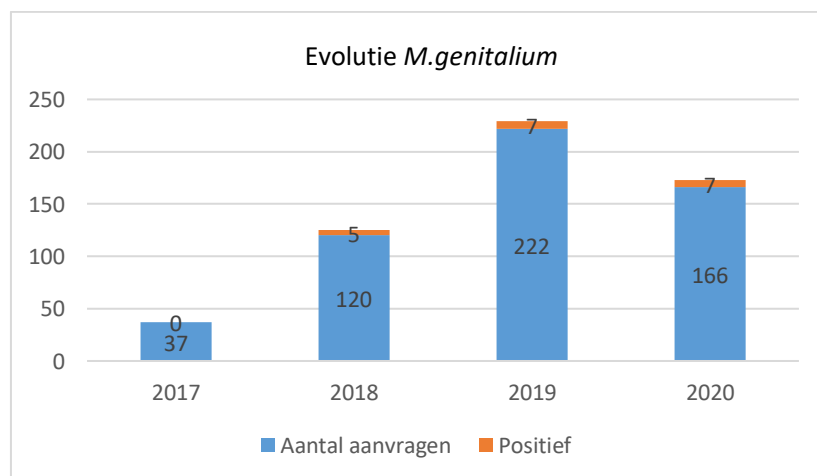
Het gebruik van microscopie en PCR is conform volgens de laatste richtlijnen. Rechtstreeks microscopisch onderzoek is nog aangewezen wanneer het staal binnen het uur na afname geanalyseerd kan worden. Het heeft een lage sensitiviteit, maar een hoge specificiteit. Waardoor de diagnose snel gesteld kan worden. Indien rechtstreeks onderzoek negatief is, wordt PCR uitgevoerd. Bij een positief resultaat, wordt aanbevolen om te screenen naar andere veel voorkomende soa's.



Figuur 5: Links: Weergave evolutie *T. vaginalis* aanvragen in functie van de tijd. Rechts: resultaten rechtstreeks onderzoek *T. vaginalis*.

Mycoplasma genitalium

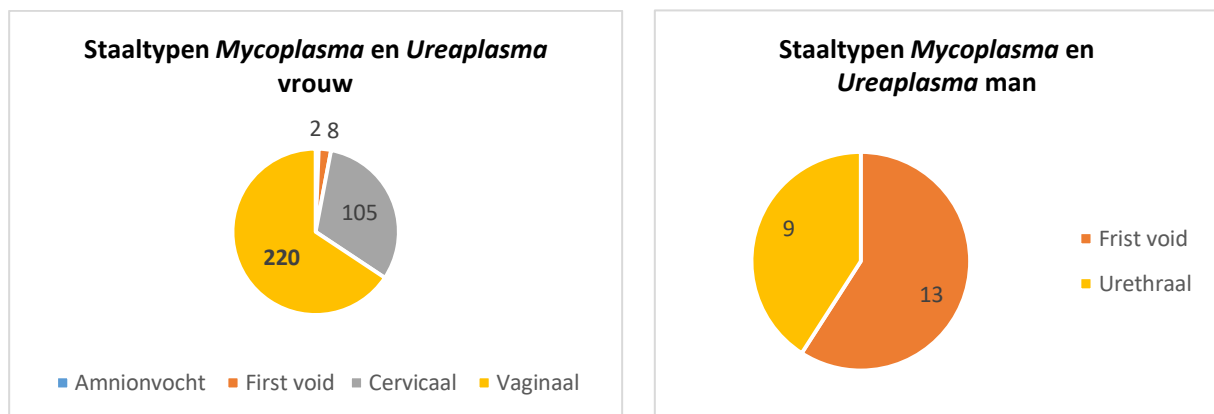
In ZOL is *M.genitalium* samen aanvraagbaar met *T.vaginalis*. De exacte aanbevelingen voor opsporing van *M.genitalium* zouden teruggekoppeld moeten worden naar de clinicus toe. Indien positief en klinisch significant is het aanbevolen om de resistentie tegen macroliden te testen. In ZOL zou de SpeeDx ResistancePlus®MG Flexible geïmplementeerd kunnen worden op GeneXpert. De Seegene assay wat batch testen toelaat is minder gunstig om te gebruiken wegens een lage prevalentie van positieve stalen in ZOL (zie afbeelding 6). In de drie jaar dat de analyse beschikbaar was, zijn 19 van de 545 aanvragen positief bevonden. Vier van de vijftien patiënten met positieve stalen werd behandeld, bij elke patiënt werd azitromycine opgestart. Daarnaast is heden weinig literatuur beschikbaar over de performantie van de Seegene kit.



Figuur 6: Weergave evolutie *M. genitalium* aanvragen in functie van de tijd

Mollicuten uitgezonderd *Mycoplasma genitalium*

Heden wordt in het ZOL gebruik gemaakt van de Mycoplasma-Duo it. Dit laat toe om *Mycoplasma hominis* en *Ureaplasma species* semi-kwantitatief te kweken. In verband met screening naar genitale syndromen wordt het door geen enkele richtlijnen aanbevolen wegens te weinig evidentie. Wanneer retrospectief terug gekeken wordt naar de aanvragen voor *Ureaplasma species* en *Mycoplasma species* van de laatste tien jaar valt op dat een groot deel van de analyses is uitgevoerd op vaginale en cervicale wissers. Terugkoppeling van deze resultaten naar de aanvragende artsen zou zinvol zijn. Om deze micro-organismen op een meer betrouwbare wijze te detecteren, kan best gebruik gemaakt worden van een kwantitatieve PCR. Om onderscheid te maken met kolonisatie en het verschil kan opsporen tussen *Ureaplasma parvum* en *Ureaplasma urealyticum*. Bij voorkeur wordt deze analyse enkel toegelaten op amnionvocht om chorio-amnionitis uit te sluiten.



Figuur 7: Overzicht afgenomen staaltypen voor links de vrouwelijke populatie en rechts de mannelijke populatie

Vaginale candidiasis

In ZOL wordt bij een vermoeden van vaginale candidiasis zowel een gramkleuring als een candidaplaat geënt. Het inzetten van een cultuur ter differentiatie wordt niet door alle richtlijnen noodzakelijk bevonden. Het zou kunnen leiden tot overbehandeling. Dit moet aan de clinicus teruggekoppeld worden dat groei van gisten niet noodzakelijk pathogeen is, maar ook kolonisatie kan zijn. De prevalentie van *C. albicans* en *C. non albicans* is binnen de ZOL populatie gelijkaardig aan de literatuur. *C. krusei* infecties zijn retrospectief gezien nog zeldzaam.

Tabel 8: Overzicht differentiatie gisten afkomstig van vaginale culturen met vermoeden van vaginale candidiasis

Identificatie gist	Aantal	%
<i>C. albicans</i>	1762	89,9
<i>C. glabrata</i>	128	6,5
<i>C. parapsilosis</i>	17	0,9
<i>C. krusei</i>	16	0,8
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16	0,8
<i>C. tropicalis</i>	12	0,6
<i>C. dubliniensis</i>	8	0,4
Totaal	1959	100%

Bacteriële vaginose

Bij vermoeden van bacteriële vaginose wordt naast een gramkleuring meestal ook een aerobe kweek uitgevoerd. Een aerobe kweek heeft weinig meerwaarde in de diagnose van bacteriële vaginose. Weinig van de gevonden micro-organismen zijn van klinisch belang en niet alle micro-organismen die relevant blijken te zijn kunnen worden gekweekt. Bovendien is de hoeveelheid niet belangrijk, maar wel de verhoudingen aan gedetecteerde micro-organismen.

De gramkleuring wordt niet beschreven door de Nugent score of de Hayson-Ison criteria. Het zou aangewezen zijn om de Nugentscore te implementeren wat nog steeds gouden standaard is volgens de richtlijnen. PCR kan in de toekomst een interessante optie zijn om op een meer objectieve en correcte wijze vaginitis vast te stellen. Een interessante assay zou de Allplex Bacterial Vaginosis plus Assay van Seegene zijn. Maar op dit moment is de evidentie nog te laag, daarnaast is het nog weinig kosteneffectief in verband met de terugbetalingsregels in België.

To do/ACTIONS

- 1) Implementatie van een protocol om beter soa gerelateerde aandoeningen op te sporen en te behandelen aan de hand van de info bekomen uit deze CAT
- 2) Implementatie van de Nugent score om bacteriële vaginose beter te detecteren
- 3) Vergelijkende studie tussen Nugent score en Allplex Bacterial Vaginosis plus Assay om de rol van PCR verder te bepalen
- 4) Terugkoppeling van laatste richtlijnen aan de clinici om gerichtere aanvragen te bekomen

ATTACHMENTS

Attachment I:

Tabel 9: Overzicht aantal aanvragen *C. trachomatis* PCR met bijhorend staaltype in ZOL voor zowel de mannelijke als de vrouwelijke populatie.

Jaar	Vrouw						Totaal (n)
	Cervicaal (%)	Cervicaal (n)	Vaginaal (%)	Vaginaal (n)	First void (%)	First void (n)	
2011	92,3	277	2,7	8	5,0	15	300
2012	99,4	345	0,0	0	0,6	2	347
2013	98,0	437	0,0	0	2,0	9	446
2014	97,9	457	0,6	3	1,5	7	467
2015	98,5	574	0,0	0	1,5	9	583
2016	96,9	620	0,9	6	2,2	14	640
2017	99,0	666	0,0	0	1,0	7	673
2018	95,5	579	2,8	17	1,7	10	606
2019	96,9	652	0,5	3	2,7	18	673
2020	97,7	588	0,2	1	2,2	13	602
Totaal	97,3	5195	0,7	38	1,9	104	5337

Jaar	Man				Totaal (n)
	Urethraal (%)	Urethraal (n)	First void (%)	Fist void (n)	
2011	10,7	3	89,3	25	28
2012	19,1	9	80,9	38	47
2013	15,0	15	85,0	85	100
2014	10,3	8	89,7	70	78
2015	9,3	5	90,7	49	54
2016	22,6	14	77,4	48	62
2017	5,9	4	94,1	64	68
2018	16,9	15	83,1	74	89
2019	19,7	12	80,3	49	61
2020	22,0	13	78,0	46	59
Totaal	15,2	98	84,8	548	646

Tabel 10: Overzicht aantal aanvragen *T. vaginalis* PCR met bijhorend staaltype in ZOL voor zowel de mannelijke als de vrouwelijke populatie.

Jaar	Vrouw						Totaal
	Cervicaal (%)	Cervicaal (n)	Vaginaal (%)	Vaginaal (n)	First void (%)	Frist void (n)	
2017	29,0	9	71,0	22	0,0	0	31
2018	34,5	38	63,6	70	1,8	2	110
2019	40,3	110	59,0	161	0,7	2	273
2020	39,7	96	58,7	142	1,7	4	242
Totaal	38,6	253	60,2	395	1,2	8	656

Jaar	Man				Totaal
	Urethraal (%)	Urethraal (n)	First void (%)	First void (n)	
2017	0,0	0	0,0	0	0
2018	16,7	1	83,3	5	6
2019	33,3	2	66,7	4	6
2020	33,3	2	66,7	4	6
Totaal	27,8	5	72,2	13	18